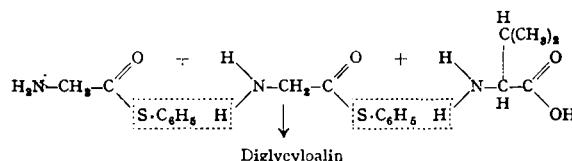


Papierchromatogramm weitere Peptide, die zwischen Glycin und Valin liegen und bei der Hydrolyse in Glycin und Valin zerfallen, denen also sicherlich die Struktur von Oligoglycylvalinen zukommt (B in Bild 1). Wahrscheinlich ist in diesen Peptiden die Valin-Gruppe endständig an Mono-, Di- oder Triglycin gebunden, da hier nur Glycin die energiereiche Sulfhydryl-Bindung und damit die Möglichkeit der Carboxyl-Verknüpfung hat; z. B.:



Mischkondensationen mit verschiedenen Thioaminosäureestern werden jetzt bearbeitet.

Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht schwefel-gebundene Aminocarbonyl-Reste bei der Biosynthese von Peptiden als energiereiche Aminosäuren fungieren können, besonders nachdem vor kurzem F. Lynen<sup>4)</sup> diese Bindungsart als die für die „aktive“ Essigsäure charakteristische erkannt hat. Vorversuche, die wir mit dem oben verwendeten Thioester in neutraler wässriger Lösung unter Zusatz eines Rattenleberhomogenats angestellt haben, schließen eine solche Möglichkeit nicht aus. 2 h lang inkubierte Ansätze ergaben im Papierchromatogramm mit Deutlichkeit die Flecken der polymerhomologen niederen Glycinpeptide, während im Parallelansatz ohne Ferment hauptsächlich der Ausgangsester neben Di- und Tripeptidthioester zu sehen war. Die erwiesene Beteiligung von Adenosintriphosphorsäure bei der biologischen Peptid-Synthese könnte dann auch hier im Sinne der Lynenschen Vorstellungen bei der Aktivierung der Essigsäure so erklärt werden, daß eine Sulfhydryl-Verbindung ins S-Phosphat verwandelt wird, aus welchem durch Umsatz mit Aminosäuren oder Peptiden S-Aminoacyl-Verbindungen hervorgehen, die im experimentell bewiesenen Sinn reagieren können. Nach neuesten Befunden<sup>5)</sup> hemmt Mercaptoäthanol die Inkorporierung von Aminosäuren in das Protein von Lebergranula, bei der ATP notwendig ist – vielleicht,

<sup>4)</sup> Ebenda 63, 18 [1951].

<sup>5)</sup> E. A. Peterson, Th. Winnick u. D. M. Greenberg, J. Amer. Chem. Soc. 73, 503 [1951].

weil die zugefügte SH-Verbindung einen Teil der ATP verbraucht und so dem physiologischen Acceptor absenkt macht.

Auch die „Anhydride“ von Aminosäuren mit Carbonsäure (O-Phenylester) zeigen die beschriebene Reaktionsweise in abgeschwächter Form. Vielleicht kommt auch Aminoacylphenolen (z. B. Tyrosin-Derivaten) eine physiologische Bedeutung zu.

Eintrag am 3. März 1951

[A 340]

### Zur Darstellung von 2,4-Dinitrofluorbenzol

Von Doz. Dr. H. ZAHN und Dipl.-Chem. A. WÜRZ, Heidelberg

Chemisches Institut der Universität

Bei der Bedeutung, welche dem 2,4-Dinitrofluorbenzol (DNFB) in der Proteinchemie dank der Arbeiten von Sanger<sup>1)</sup> zukommt, ist vielleicht eine Darstellungsmethode von Interesse, welche das Reagenz leichter zugänglich macht.

Bisher wurde DNFB durch Nitrierung von p-Nitrofluorbenzol nach Hollemann und Beekmann<sup>2)</sup> dargestellt. p-Nitrofluorbenzol wird aus Fluorbenzol nach L. Bradlow und Vander Werf<sup>3)</sup> gewonnen. Durch eine Kombination beider Verfahren gelang es uns, Fluorbenzol in einer Stufe zum DNFB zu nitrieren.

40 g Fluorbenzol werden in ein Gemisch von 120 g  $HNO_3$  ( $D = 1,52$ ) und 280 g  $H_2SO_4$  ( $D = 1,84$ ) langsam eingetropft. Dabei wird kräftig gerührt und mit Eis-Kochsalz gekühlt (Temp. während der Nitrierung  $0-20^\circ C$ ). Nach dem Eintropfen des Fluorbenzols (etwa 15 min) erhitzt man 2 h auf dem siedenden Wasserbad, kühl auf Zimmertemperatur ab und gießt auf 800 g Eis. Von dem kristallin abgeschiedenen Präparat wird abfiltriert, die mit Säure verunreinigte Substanz mit  $30^\circ$  warmem Wasser geschmolzen und sorgfältig gerührt, sodann in Eis abgekühlt und filtriert. Diese Operation wird wiederholt, bis die Waschflüssigkeit neutral reagiert. Das Rohprodukt reinigt man durch Hochvakuumdestillation. Die Ausbeute beträgt 65,8 g (87% d. Th.),  $Kp \cdot 0,2 \text{ mm}$   $108^\circ \text{ Fp. } 25,8^\circ$ . Während der Destillation tritt im Kolben teilweise eine Polymerisation ein.

Eintrag am 17. Februar 1951 [A 336]

<sup>1)</sup> F. Sanger, Biochemic. J. 39, 507 [1945].

<sup>2)</sup> A. F. Hollemann u. J. W. Beekmann, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 23, 253 [1904].

<sup>3)</sup> L. Bradlow u. C. A. Vander Werf, J. Amer. Chem. Soc. 70, 654 [1948].

## Versammlungsberichte

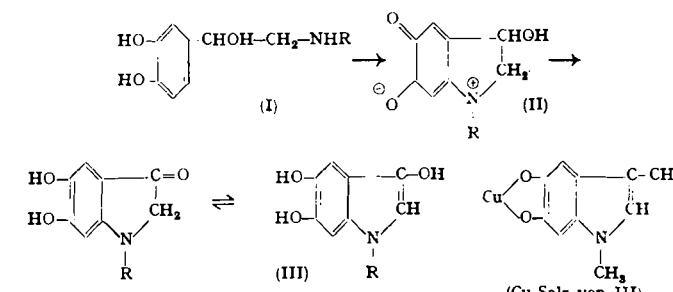
### Skandinavische Pharmakologische Gesellschaft

Kopenhagen 19.-20. August 1950

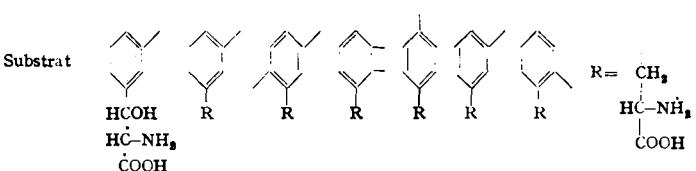
Anschließend an den 18. Internationalen Physiologen-Kongreß fand in Kopenhagen die Tagung der Skandinavischen Pharmakologischen Gesellschaft statt. Dadurch, daß ein Teil der Vorträge über Pharmakologische Themen aus dem Programm des Physiologen-Kongresses herausgenommen und hierbei gehalten wurden, bekam sie ein internationales Gepräge. Das Haupt-Thema, unter dem die Veranstaltung stand, waren die Sympathicomimetica (den Sympathicus erregende Substanzen).

In einem Übersichts-Referat berichtete U. v. Euler (Stockholm) über das Sympathin. Schon früher konnte gezeigt werden, daß sowohl die Übereinstimmung zwischen Sympathicus-Reiz und Adrenalin-Wirkung sowie dieser mit der sympathicomimetischen Wirkung von Neben-Nieren-Extrakten nicht ganz vollständig ist. Dies führte zur Auffindung des Nor-adrenalins oder Arterenols, des nicht-methylierten Homologen des Adrenalins, dessen Existenz seitdem auch in den adrenergenischen Nerven und im Nebennieren-Mark nachgewiesen wurde. Der Nachweis erfolgte biologisch. Nor-adrenalin wirkt hauptsächlich als vasomotorisches Hormon und als regulierendes Hormon der glatten Muskulatur, während das Adrenalin auch eine Anzahl Stoffwechsel-Funktionen hat. Noradrenalin und Adrenalin werden unter normalen Umständen im Harn ausgeschieden, allerdings nur in ganz geringen Mengen. Z. M. Bacq (Lüttich) fand die Hauptmenge an Schwefelsäure gebunden. Im Stoffwechsel verhalten sich verschiedene untersuchte Tiere verschieden. Adrenalin wird über Adrenolutin (Trioxy-methyl-indol) teils zu Adrenochrom, teils zu Indol abgebaut. Adrenolutin stellt ein langlebiges Zwischenprodukt dar, das mit Kupfer stark fluoreszierende Komplexe gibt. Ein aus Adrenochrom und Salzsäure entstehendes tiefrotes Pigment, wird auch vom Kaninchen im Urin ausgeschieden, während der Hund Adrenalin nur als solches excretiert. Nach Untersuchungen von W. G. Clark (Los Angeles) werden exzessiv große Dosen l-Epinephrin (= l-Adrenalin) als Monoglucuronosid ausgeschieden. Dies ist ein amorphes weißes Pulver mit dem gleichen Absorptions-Maximum wie das l-Epinephrin selbst, bei  $279 \text{ m}\mu$ . Der saure Komplex läßt sich mit Anionen-Austauschern aus dem Urin abscheiden, während Kationen-Austauscher eine basische Substanz festhalten, die vermutlich konjugierte Derivate des freien desaminierten Adrenalins darstellen. Unter pathologischen Verhältnissen ändern sich die Ausscheidungs- und Stoffwechselverhältnisse. Ebenso, wie das Adrenalin neu erdet durch eine Fluoreszenz-Methode nachgewiesen werden kann, kann jetzt auch das Nor-adrenalin im Blut nachgewiesen werden. Diese Methode wurde von A. Lund (Kopenhagen) angegeben. Sie beruht darauf, daß Adrenalin und Noradrenalin (I) zu Adrenochromen (Max.  $405 \text{ m}\mu$ ) (II) nach Harley-Mason oxydiert und diese dann im alkalischen Medium isomerisiert werden. Es entstehen die schon genannten Adrenolutine (III), Derivate der Ketoform des Trioxy-N-methyl-indols. Diese lassen sich fluorometrisch messen und, da sie verschiedene Basizität besitzen, durch Adsorption an Aluminiumoxyd bei

verschiedenem  $pH$  voneinander trennen. Damit ist auch eine Möglichkeit gegeben, beide Stoffe nebeneinander zu bestimmen. Die aus Adrenalin und Noradrenalin entstehenden Produkte unterscheiden sich auch durch das  $pH$ , bei dem die Isomerisierung stattfindet. Während Adrenalin bei  $pH = 3-7$  in Adrenolutin überführt wird, erfolgt die Isomerisierung des Noradrenalins erst bei  $pH = 8$ . Durch Adsorption kann Adrenalin aus der Lösung entfernt und so Noradrenalin alleine bestimmt werden. 2,3-Dimercaptopropanol verhindert die Oxydation des Adrenalins in wässriger Lösung.



Sympathicomimetica entstehen bei der Decarboxylierung von Oxy-Phenylalaninen. Die Fermente, die diese Reaktion bewirken, wurden von H. Blaschko (Oxford) untersucht. Sie finden sich in verschiedenen Bakterien und besonders reichlich in der Leber und dem Nebennierenmark der Säuger. Dies Ferment enthält Pyridoxal-Phosphat. Die einzelnen Enzyme unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit an verschiedenen substituierten Substraten, wie die Tabelle zeigt: (Die Striche geben die Stellung der Oxy-Gruppen an).



Ferment aus *Bact. Coli*      ++      ++      -      ?      +      +      -  
Nebennieren- mark      ++      ++      +      +      ++      -      ++      ++

Zur Inaktivierung von sympathicomimetisch wirksamen Substanzen stehen drei fermentative Vorgänge zur Verfügung:

- 1) Veresterung der Phenol-Gruppen (Houssay)
- 2) die kupfer-haltige Aminoxydase, die wie folgt reagiert:

