

Das Ferment ist sehr gruppenspezifisch. Es braucht eine freie Amino-Gruppe. Es greift unter den Verbindungen der Struktur  $\text{NH}_2\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$  nur solche an, bei denen  $n > 8$  ist, die niederen werden von der Histaminase gespalten. Die Rolle, die das Riboflavin bei diesem Enzym spielt, ist noch nicht geklärt.

3) die Adrenalinoxydase oxydiert Adrenalin zu Adrenochrom, ebenso auch andere Adrenalin-Derivate.

So wird 3,4-Dioxyphenyl-methylamino-propanol rasch, das 2,5-Iso- mero langsam oxydiert. Die irreversible Bildung des Indol-Ringes beim Übergang in das Adrenochrom inaktiviert das Ferment langsam. Über die Wirkungsweise des Adrenalins wurde von verschiedenen Autoren ausführlich berichtet. M. Goffart (Lüttich) fand, daß Adrenalin und seine Homologen, nicht aber ihre Oxydations-Produkte, in Konzentrationen von  $1:10^7$  die maximale Zuckungs-Spannung des Muskels um 5–15% steigern,  $\text{K}^+$ -Ionen schwächen,  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen verstärken diesen Effekt. Während des Auswaschens der  $\text{K}^+$ -Ionen wird zunächst die Adrenalin-Wirkung vermindert und dann wieder erhöht. Obwohl Adrenalin Histamin in Freiheit setzt, ist die Adrenalin-Wirkung kein Histamin-Effekt. Denn Neoanergan, das ein Histamin-Antagonist ist, ändert am Adrenalin-Mechanismus nichts. Der Adrenalin-Mechanismus besteht in einem Festlegen der  $\text{K}^+$ -Ionen in den Muskelzellen und damit in einer Erhöhung der Polarisation, wie Experimente mit  $^{42}\text{K}$  bewiesen. Den gleichen mechanischen Effekt haben auch Chinin-Injektionen. Adrenalin, Chinin und KCl, Abkühlung und Tetanus haben alle die gemeinsame Wirkung, die Fortpflanzung der elektrischen Erregungswelle längs der Muskel-Faser zu verzögern. Eine einzelne Zuckung ist aber, wie bereits A. V. Hill zeigte, zu kurz, um volle Muskelspannung zu erzielen, so daß solche Einfüsse, die die Kontraktion verlängern, die Zuckungs-Spannung erhöhen werden. Eine Stoffwechsel-Wirkung liegt nicht vor. P. Chau chard (Chatillon-sous-Bagney) glaubt, daß Adrenalin bei der Muskelkontraktion in Adrenochrom übergeht und dieses Acetylcholin in Freiheit setzt. J. H. Burn (Oxford) zeigte, daß zur Wirkung der Sympathicomimetica die Nervenendigungen notwendig sind mit ihrer Cholinesterase und Aminoxydase. An der innervierten Katzen-Nickhaut und Pupille ist die Wirkung von Adrenalin groß, die von Noradrenalin klein, das Umgekehrte ist der Fall nach Denervierung, da an den Nerven-Endigungen ein spezifisch auf den normalen Überträger eingestelltes Enzym vorhanden ist. Bemerkenswert ist, daß dL- und L-Adrenalin den gleichen Effekt haben und daß die Aminoxydase langsamer als die Cholinesterase wirkt. J. H. Innes (Aberdeen) fand ebenfalls, daß zur Wirkung der Adrenaline die Innervation notwendig ist. Am innervierten Herzen ist nach Cocain-Gaben Noradrenalin viel wirksamer, im Sinne einer Beschleunigung, als vorher, während die Adrenalin-Wirkung unverändert bleibt. Nach Durchtrennung der cardiotropen Nerven bleibt dagegen der Noradrenalin-Effekt unbeeinflußt, aber Adrenalin verliert nach Cocainisierung an Wirksamkeit. G. B. West (Dundee) stellte fest, daß bei der Reizung der adrenergischen Nerven sowohl Adrenalin wie Noradrenalin in das Blut ausgeschieden werden, und zwar letzteres bei der Katze in der 5- bis 10-fachen Menge. C. Heymans und G. R. Vleeschhouwer (Gent) untersuchten den Mechanismus der Bradycardie (verlangsamte Herzrhythmus) durch Noradrenalin und die Wirkung von Drogen auf sie. Noradrenalin-Bradycardie ist primär hervorgerufen durch einen Anstieg des Blutdrucks, als Folge von dessen Wirkung auf den Carotis-Sinus und die Aorten-Pressorezeptoren, nicht auf nervösem Wege über den Vagus-Nerven. Noradrenalin und Adrenalin erniedrigen die Schwelle der Pressorezeptoren; lokale Anwendung bewirkt zunehmende Kontraktion der Arterienwand und damit reflektorisches Abfallen des Blutdruckes, während Priscol (2-Benzyl-4,5-Imidazolin), Sauerstoff oder Papaverin gegenteilig wirken, also Vasodilatation und Herz-Beschleunigung erzielen. Nach lokaler Gabe der Drogen auf den Carotis-Sinus folgt sofort ein beträchtlicher Anstieg des allgemeinen arteriellen Blutdruckes, es entsteht das Bild des Hochdruckes. Ganz entsprechend wirken nach M. L. Tainter (Rensselaer, N. Y.) auch Ergotamin und Ergotoxin vasopressorisch und kehren damit die Wirkung von Gaben des N-isopropyl-arterenols („Isuprel“) um. Diese Wirkung beruht auf der vermehrten Herzrhythmus. Es resultiert Vergrößerung der Ventrikel-Kontraktion, des Pulsdruckes und der Geschwindigkeit. Das gleiche fand W. G. Kubicek (Minneapolis) mit den Mutterkorn-Präparaten „DHO 180“ und „CCK 179“ an Hunden mit und ohne Narkose. Die Mutterkorn-Alkaloide stellen also wertvolle Therapeutica zur Kontrolle bestimmter Typen des Hochdruckes dar. M. Schneider (Köln) versucht die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßmuskulatur (der Gehirn-Arterien und der Nabel-Gefäße) mit ihrem anatomischen spiraligen Aufbau zu erklären. Bei der Kontraktion der Muskulatur erweitert sich zunächst das Lumen, wenn die Länge verändert werden kann, bei noch stärkerer Kontraktion werden die Gefäße vollkommen geschlossen.

Über einen neuen Stoff berichteten G. Lehmann und W. Hintzius (Dortmund). Die fluorometrisch im Plasma bestimmte Adrenalin-Menge liegt stets wesentlich höher als die biologisch gefundene. Adrenalin wird im wesentlichen in inaktiver Form, an Eiweiß-Körper gebunden, von den Nebennieren ausgeschieden. Diese neue Form des Adrenalins wird Adrenalinogen genannt. Es tritt ca. 1,5 min nach starken Anstrengungen aus der Nebenniere aus, auf Grund eines humoralen Mechanismus. Während der Reizung ist die Adrenalinogen-Konzentration im venösen Blut stets geringer, als im arteriellen. Ursache ist der Verbrauch im sympathisch innervierten Organ, wie die Ergebnisse eines Versuches an Hunden mit gekoppeltem Kreislauf zeigen (Tabelle). Es wird angenommen, daß das Adrenalinogen an die sympathischen Nerven angelagert und durch den Sympathicus-Reiz aktiviert wird. Dadurch entsteht Adrenalin (Sympathin (Cannabin)), das über die Blutbahn Mehrausschüttung von Adrenalinogen bewirkt als Ersatz der bei der sympathischen

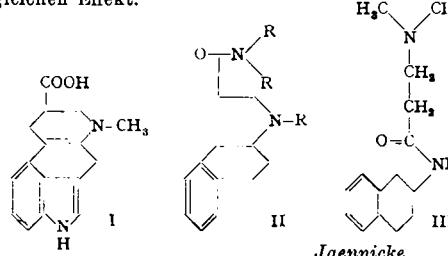
Innervation verbrauchten Menge. Die angelagerte Adrenalinogen-Menge ist stets so groß, daß vorübergehend eine adrenergische Reiz-Übertragung ohne sofortige Nachlieferung möglich ist. Die Ausschüttung von Leber-Zucker geht der Adrenalinogen-Menge parallel: nach Elektro-Schock sinkt während einer Hemmungs-Phase von 0,5 bis 5 min der Adrenalinogen-Spiegel (fluorometrisch bestimmt), steigt dann durch Mehrausschüttung während 2 bis 5 min und kommt in der Angleich-Phase, die 4 bis 6 min dauert, pendelnd zur Norm zurück.

#### Mehr-Ausschüttung und Schock fallen in die gleiche Phase

	Adrenalinogen γ/ml arteriell	Coronar Durch- blutg. venös	Adrenalinogen- Verbrauch, Herz	Puls min
Sympa- vor	4	4	21	—
thicus- während	12	3	36	252
Reizung nach	14	4	22	—
				16/160

K. K. Chen (Richmond) untersuchte die sympathicomimetische Wirkung aliphatischer und alicyclicischer Amine und fand, daß Amine der Struktur  $R-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$  stärker wirken als solche  $R-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ .  $R = \text{C}_5$  ist wirksamer als  $\text{C}_4$  oder  $\text{C}_6$ ; Cyclopentyl wirksamer, als n-Amyl, dies wirkt stärker als die iso-Amyle. Cyclohexyl ist weniger wirkungsvoll als Cyclopentyl. Die optischen Isomeren unterscheiden sich erheblich im sympathicomimetischen Effekt. Es wurden die 3-(Cyclo-pentyl)-2-aminomethyl-pentane,  $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ , in ihren Isomeren untersucht und folgende Wirkungsunterschiede festgestellt (Benzedrin = 1):

D. Bovet (Rom) berichtete über die strukturellen Beziehungen zwischen sympathicomimetischen und sympathicolytischen Stoffen. Die unsubstituierten Amine von Phenyl-amino-propanen oder Phenyl-amino-propyl-äthern sind stets sympathicomimetisch, die Dimethylamine sympathicolytisch, Oxyphenyle gehören meist der ersten Gruppe an. Hierher gehört auch die Dihydro-lysergsäure (I), die wegen ihrer strukturellen Beziehung zu Mutterkorn-Alkaloiden untersucht wurde. In ihr ist das  $\beta$ -Naphthyl-Gerüst für die pharmakologische Wirkung wichtig. Mit 10 mg/l wirkt deshalb auch das dl-ac-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin-Derivat (III), dessen Wirkung stark vermindert wird durch Öffnung des Tetrahydro-Ringes. Die Verbindung „61415“ (II), die in der Struktur der Lysersäure recht ähnlich ist, hat pharmakologisch den gleichen Effekt.



[VB 259]

#### GDCh-Ortsverband Marl

Hüls, am 24. Januar 1951

W. THEILACKER, Hannover: Umlagerungen bei organischen Hydrazin-Abkömmlingen.

Nach einem Überblick über die Beckmannsche Umlagerung der Oxime werden Umlagerungsreaktionen analoger Hydrazone unter dem Einfluß von Säuren behandelt. Diese verlaufen ganz anders als die Beckmannsche Umlagerung, da bei ihnen das Kohlenstoffgerüst des zu Grunde liegenden Ketons nicht gesprengt wird. Acetophenon-phenylhydrazen-perchlorat gibt beim Erhitzen 2-Phenylindol (Indol-Bildung nach E. Fischer). Benzophenon-phenylhydrazen-perchlorat in geringem Umfang p-Semidin-Umlagerung, das Acetyl-phenylhydrazen desselben Ketons beim Erhitzen mit Zinkchlorid in geringem Umfang o-Semidin-Umlagerung. Die Auffassung der Indol-Bildung als o-Benzidin-Umlagerung nach G. M. und R. Robinson besteht damit zu Recht. Wählt man ein Derivat eines aliphatischen Hydrazons und schließt damit die Indol-Bildung aus, so tritt ebenfalls eine Art o-Benzidin-Umlagerung, nun aber zwischen zwei aliphatischen Resten ein. Aus Acetophenon-dimethylhydrazen-perchlorat entsteht beim Erhitzen zunächst — analog der Vorstellung von Robinson —  $\omega$ -Dimethylamino-propionenonimin-perchlorat, das sich in geringer Menge isolieren läßt, in der Hauptsache jedoch in sekundärer Reaktion in 1,1-Dimethyl-3-phenyl-pyrazolinium-perchlorat umgewandelt wird. Ähnlich entsteht aus Acetophenon-dibenzyl-hydrazen-perchlorat 1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazol, aus Acetophenon-pentamethylen-hydrazen 1,5-Tetramethylen-3-phenyl-pyrazol. Der Umlagerungsmechanismus wird diskutiert. Zur Klärung der Osazon-Bildung wird die Umlagerung des Benzoin-phenylhydrazons untersucht. Dieses wird durch Erhitzen mit Essigsäure auf 100° glatt in Benzil-monomin (bzw. Benzil und Ammoniak) und Anilin gespalten, die gleiche Spaltung tritt bei dem p-Nitrophenylhydrazen ein, doch verläuft die Reaktion infolge des leichten Austausches des p-Nitrophenylhydrazin-Restes zwischen Ausgangshydrazen und Benzilmonomin hier komplizierter. Die entscheidende Reaktionstufe bei der Bildung der Osazone aus  $\alpha$ -Oxialdehyden bzw. -ketonen ist damit die Spaltung des primär gebildeten Monohydrazons unter dem Einfluß von Essigsäure.

T. [VB 262]