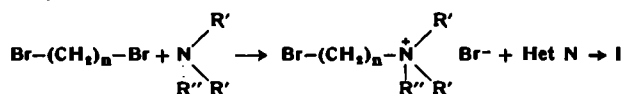


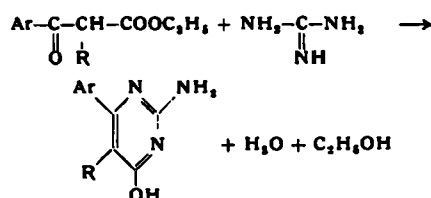
Isochinoline, Chinoline und Phenanthridine. Die meisten Verbindungen wurden durch folgende Reaktion hergestellt:



Untersuchungen an anaesthetisierten Hunden zeigten eine Blutdrucksenkung um fast 50 % während 2–4 h bei Dosen von 0,25 bis 2 mg/kg intravenös. Systematische Abänderungen von I ließen vorsichtige Schlüsse zu über den Einfluß der Kettenlänge, des Ionisationsgrades, der Art des Heterocyclus und anderer Faktoren. Wichtig ist, daß bei diesen Verbindungen die blutdrucksenkende Wirksamkeit getrennt ist von der ganglienblockierenden.

**KURT RORIG und ROBERT NICHOLSON**, Skokie, Ill.: *Synthese C-substituierter Pyrimidine als Diuretica*.

Es wurde eine Serie von tri- und tetrasubstituierten Pyrimidinen hergestellt und als oral wirksame Diuretica geprüft. Die Pyrimidine, die nur an C-Atomen substituiert sind, werden mit Hilfe der klassischen Alkali-katalysierten Kondensation von substituierten  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen mit Guanidin, Thioharnstoff oder Amidinen gewonnen. Man synthetisiert die 2-Amino-5-alkyl-6-aryl-4-pyrimidinole (5,6-disubstituierte Isoxytosine) wie folgt:



Die  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -ketoester erhält man entweder durch Claisen-Kondensation von Äthylacetat mit Äthylestern geeigneter aromatischer Säuren oder durch Acylierung von Acetessigestern mit Säure-

chloriden aromatischer Säuren und nachfolgende selektive Hydrolyse. Die Arylketoester werden dann in  $\alpha$ -Stellung mit Natrium-methylat und Alkylhalogeniden alkylert.

Substituiert man in der 6-Phenyl-Gruppe oder ersetzt diese Phenyl-Gruppe durch Thienyl-, Furyl- oder Pyridyl-Reste, so wird die diuretische Wirksamkeit vermindert oder geht sogar verloren; ebenso wirken eine Verlängerung der Alkyl-Gruppe in 5-Stellung und Ersatz der OH-Gruppe in 4-Stellung durch Cl-, NH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>O-Gruppen. 2-Amino-5-methyl-6-phenyl-4-pyrimidinol, das bei Ratten eine der diuretisch wirksamsten Verbindungen war, wirkt auch bei Hunden und Menschen.

**HENRY G. MAUTNER und W. D. KUMLER**, San Francisco, Calif.: *Synthese und Eigenschaften einiger Seleno-semicarbazone und verwandter Verbindungen*.

Die antituberkulöse und keimtötende Wirkung von Thiosemicarbasid-Derivaten wird zurückgeführt auf ihre Fähigkeit, mit Kupfer Chelate zu bilden, und die Nichtwirksamkeit der Sauerstoff-Analoga führt man darauf zurück, daß sie solche Komplexe nicht bilden können. Seleno-semicarbazone sollten noch mehr befähigt sein, Chelate zu bilden und sollten deshalb auch größere keimtötende Wirkung haben als die Schwefel-Verbindungen. 2-Phenyl-seleno-semicarbasid wurde in guter Ausbeute erhalten durch Addition von H<sub>2</sub>Se an 2-Phenylhydrazin-oxanid. Mit dieser Verbindung synthetisierte man eine Reihe p-substituierter Benzaldehyd-2-phenyl-seleno-semicarbazone, stabile, kristallisierte Verbindungen. Versuche, 1-Acyl-seleno-semicarbaside durch Addition von H<sub>2</sub>Se an 1-Acylhydrazin-oxanide herzustellen, schlugen fehl. Die Dipolmomente von Semicarbasid, Thiosemicarbasid, 2-Phenyl-semicarbasid, 2-Phenyl-thiosemicarbasid und 2-Phenyl-seleno-semicarbasid wurden in Dioxan bestimmt, sie steigen an von Sauerstoff über Schwefel zum Selen. Tests bezüglich der keimtötenden Wirkung zeigten, daß 2-Phenyl-seleno-semicarbasid über 300mal wirksamer ist als 2-Phenylthio-semicarbasid, während 2-Phenylsemicarbasid fast unwirksam ist.

[VB 685]

## Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Wiesbaden 18. bis 21. April 1955

**B. HESS**, Heidelberg: *Zum Einfluß von Viren auf die Enzymaktivitäten von Wirtszellen*.

Vortr. stellte wäßrige Extrakte von embryonierten Hühneriern bzw. von deren Eihäuten her, nachdem diese mit dem Influenza-Virus oder dem Virus der klassischen Geflügelpest infiziert worden waren. In diesen Extrakten wurde die Aktivität der Aldolase mit einem gekoppelten optischen Test nach Warburg bestimmt. Im Vergleich zu normalen Eiern fand sich bei den beimpften Eiern ein Anstieg der Aldolase-Wirkung. In den Versuchen mit klassischer Geflügelpest wurde ein Aktivitätsmaximum nach 12 h, bei den Influenza-Eiern nach 48 h erreicht. Dieser Anstieg ging etwa parallel der durch den Infektionstest nachweisbaren Menge in der Zelle gebildeter Viren. Vortr. nimmt an, daß diese Ferment-Aktivitäts-Steigerung ein Hinweis auf eine verstärkte Glykolyse in der infizierten Zelle darstellt. S. Cohen hatte gezeigt, daß bei mit Phagen infizierten Coli-Bakterien die direkte Oxydation der Glucose über das 6-Phosphogluconat gegenüber einer verstärkten Glykolyse zurücktritt.

**W. D. GERMER**, Tübingen: *Neuere Erkenntnisse und Probleme der Virusforschung in klinischer Sicht*.

Durch die Fortentwicklung der Gewebekulturtechnik kann man bei einer Reihe von Viruskrankheiten, wie der Poliomyelitis, den Masern, den Windpocken, Röteln, den Krankheiten der Coxsackie-Gruppe u. a., den Erreger in ausreichend einfacher Weise züchten, so daß mit dem Erregernachweis eine Untermauerung der klinischen Diagnose, die Klärung des Übertragungsmodus und der Ausbreitungswege von Epidemien möglich ist. Eine antibiotische Therapie gibt es nur bei den großen Viren der Lymphogranuloma-inguinale-Psittakose-Gruppe. Wegen des Fehlens eines eigenen Stoffwechsels der Viren sind die Angriffsmöglichkeiten der antibiotischen und der Chemotherapie gering. Die im Experiment bestehende Möglichkeit durch Gabe von abgewandelten Bausteinen, wie z. B. des 2,6-Diamino-purins oder des Benzimidazols an Stelle der natürlich vorkommenden Purin-Derivate, die Bildung von nicht infektiösen Viren in der Zelle zu erreichen, hat bisher zu keiner praktischen Anwendung geführt. Erfolgversprechend sind bisher nur die Impfmethode mit inaktivierten oder abgeschwächten vermehrungsfähigen Viren. Bei der spinalen Kinderlähmung bedeutet der amerikanische Salksche Impfstoff bzw. der Haassche Impfstoff der Behring-Werke einen Fortschritt, doch

umfassen die klinischen Erfahrungen bisher nur kurze Zeiträume. Vor allem ist die Dauer des Impfschutzes noch weitgehend ungeklärt.

**W. WEIDEL**, Tübingen: *Infektionsmechanismus bei Viren*.

Die Zeitdauer einer zufälligen Berührung von Zellwand und Virus reicht nicht aus, um dem Virus das Eindringen in die Zelle zu ermöglichen. Wie am Beispiel einiger hämagglutinierenden tierischen Virusarten und der Bakteriophagen gezeigt werden konnte, sind spezifische Stoffe in der Zellwand eine Voraussetzung für ein Haften der Virusteilchen an der Zelle und damit auch für das Eindringen. Vortr. hat diese Receptorsubstanzen bei *Escherichia coli* untersucht; sie erwiesen sich als Lipoglykoproteide, die jeweils für bestimmte Phagtypen als Anheftsubstanz spezifisch sind. Die Receptorsubstanz für das T 5 Phagenteilchen erwies sich bei der Elektrophorese und in der Ultrazentrifuge als einheitlich und zeigte auch im Elektronenmikroskop eine ganz gleichmäßige Kugelform. Bringt man diese Substanz mit der dazugehörigen Phagenart zusammen, so heftet sich je ein Phagenteilchen mit seiner Schwanzspitze an je eine Kugel des Receptorstoffes, wie in elektronenmikroskopischen Bildern gezeigt wurde. Nach diesem Anheften der Phagen wird deren Nucleinsäure der Einwirkung von zugesetzter Desoxyribonuclease zugänglich, woraus zu schließen ist, daß diese Phagenteilchen infolge der Bindung an die Receptorsubstanz ihre Nucleinsäure angeworfen haben. Diesen Vorgang kann man ebenfalls auf den elektronenmikroskopischen Bildern erkennen. Es entspricht dies den Ergebnissen von Hershey und Chase, die gezeigt haben, daß bei der Bakterien-Infektion mit T 2 Phagen nur die Nucleinsäuren in die Zelle eindringen, die Proteinhülle außerhalb zurückbleibt. Nun kann man mit Hilfe der isolierten Receptorsubstanz zeigen, daß dieser Einspritzvorgang auch ausgelöst wird, wenn die spezifische Substanz gar nicht mehr ein Teil der Wand einer zur Infektion geeigneten Zelle ist.

**H. FRIEDRICH-FREKSA**, Tübingen: *Neuere Ergebnisse der Virusforschung*.

Die Ähnlichkeit der Viren mit Lebewesen ist durch die Entdeckung ihrer Mutationsfähigkeit, der Kreuzbarkeit verwandter Virusarten im Sinne einer Rekombination ihrer Erbeigenschaften und durch die Beobachtung einer Art von Entwicklungszyklus wieder mehr in den Vordergrund getreten. Während dieses Entwicklungszyklus, der in der Zelle nach deren Infektion abläuft,

werden zunächst inkomplette, nicht infektiöstüchtige, aber serologisch erfaßbare Viruspartikel gebildet. W. Schäfer konnte aus dem Virus der klassischen Geflügelpest durch Schütteln mit Äther und anschließende präparative Elektrophorese der wäßrigen Phase 2 Komponenten gewinnen, von denen die eine neben dem Protein etwa 10 % Kohlenhydrate enthält, während die andere zu 15 % Ribonucleinsäuren besitzt. Ungewöhnlich ist, daß hier eine tierische Virusart keine Desoxyribose-Nucleinsäure enthält. Die elektronenmikroskopischen Bilder und die hämagglutinierenden Eigenschaften der Glykoprotein-Komponente lassen darauf schließen, daß diese die Außenhülle um einen Kern aus dem Ribonucleoprotein bildet. Bläschenartige Gebilde, die die hämagglutinierenden Eigenschaften und nur wenig Nucleinsäuren besitzen, können auch im Verlaufe der Virus-Bildung in der infizierten Zelle beobachtet werden. Nach den Untersuchungen von G. Schramm muß man sich den Aufbau der Pflanzenviren ähnlich vorstellen. Durch Alkalibehandlung des Tabakmosaikvirus konnte er daraus Protein abspalten. Die danach angefertigten elektronenmikroskopischen Bilder zeigen einen zentralen Faden aus Ribonucleinsäuren um den herum hülsenartig ein nunmehr teilweise verletzter Proteinmantel gelegt ist. Interessanterweise können solche Partikel, die einen Teil des Proteins verloren haben, noch infektiöstüchtig sein.

W. BEIGLBÖCK und R. CLOTTEN, Buxtehude: *Stoffwechselwirkung der Pantothenensäure beim Menschen und im Tierversuch.*

In der (durch Tierversuche gestützten) Annahme, daß sich intravenös zugeführte Pantothenensäure in Co-Enzym A einbaut, wurden Stoffwechseluntersuchungen am Menschen, nach Gaben von 1 g pantothen-saurem Ca i.v., angestellt. Bestimmt wurden die Nüchternwerte vor, 4 und 24 h nach der Injektion. Es ergab sich hinsichtlich des Zuckersstoffwechsels: Anstieg des Blutzuckers, Abfall der Brenztraubensäure, meist Abfall der  $\alpha$ -Ketoglutaronsäure mit Anstieg der Bernsteinsäure. Der Magnesium-Spiegel des Serums erhöhte, der des Kaliums erniedrigte sich, vermutlich im Zusammenhang mit den Veränderungen im Zuckersstoffwechsel. Die Glucuronsäure im Blut stieg an, während Hyaluronsäure- und Gesamtpolysaccharid-Gehalt vorübergehend absanken. Da zum Aufbau des Co-Enzyms A vermutlich Cystein verwendet wird, wurde der Cystein-Spiegel des Serums verfolgt: Er sank regelmäßig signifikant ab. Gleichsinnig bewegte sich die Ascorbinsäure. Eine sichere Erhöhung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung konnte nicht festgestellt werden. Wohl aber ließen sich Beziehungen zur Aktivierung der Nebennierenrinde dadurch nachweisen, daß nach einem einmaligen ACTH-Stoß der Co-Enzym-A-Gehalt des Blutes beträchtlich verringert wurde. Hinsichtlich des Lipoid-Stoffwechsels ergab sich: Der Cholesterin-Spiegel des Serums stieg regelmäßig an, während die Esterfraktion abnahm, ebenso wie der Gehalt an Gesamtfettsäuren. — Da Beziehungen der Pantothenensäure zum Kupfer-Stoffwechsel bekannt waren — zur Pigmentstörung sowohl wie zum Fettstoffwechsel (Cu-haltiges Flavinprotein ist hier eingeschaltet!) — wurde auch der Cu-Spiegel des Serums untersucht und regelmäßiges, deutliches Absinken festgestellt, während sich der Eisen-Spiegel wie gewöhnlich gegensinnig bewegte. — Diese am Menschen zum größten Teil noch nicht studierten Wirkungen stehen in guter Übereinstimmung mit den bisher bekannten Stoffwechseleffekten der Pantothen-säure bei Tieren (und Bakterien).

H. KLEINSORG und H. L. KRÜSKEMPER, Göttingen: *Zur Therapie der Hyperthyreosen mit Kaliumperchlorat.*

Es wird über etwa einjährige Erfahrungen in der Behandlung der Hyperthyreosen mit Kaliumperchlorat berichtet. Die Ergebnisse weisen nach, daß diese Substanz, die nach tierexperimentellen Untersuchungen zu einer Herabsetzung der Thyroxin-Synthese in der Schilddrüse führt, auch am Menschen einen guten antithyreoidalen Effekt bewirkt. Das Kaliumperchlorat stellt um so mehr eine Bereicherung in der Therapie der Schilddrüsenerkrankungen dar, als es auch dort anwendbar bleibt, wo die Verabfolgung anderer antithyreoidaler Mittel wegen aufgetretener Nebenwirkungen abgebrochen werden muß. Von anderen Substanzen her bekannte Nebenwirkungen — Agranulocytose, Leukopenie, Arzneimittelfieber, Arzneimittlexanthem — sind in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von Godley und Stanbury sowie von Morgans und Trotter — insgesamt umfaßt die Literatur bisher über 150 mit  $KClO_4$  behandelte Patienten — nicht beobachtet worden.

H. BICKEL, Marburg/L.: *Zur Biochemie der Wilsonschen Krankheit.*

Vortr. untersuchte den Kupfer- und Aminosäure-Stoffwechsel von 12 an der Wilsonschen Krankheit leidenden Patienten (8 Kinder). Alle Patienten zeigten neben dem charakteristischen Kayser-Fleischerring Hypercuprurie und Hypocupraemie, während Hyperaminoacidurie (mit gewöhnlich normalem Aminosäure-Spiegel im Plasma) bei 4 Patienten zeitweilig fehlte. War Hyperaminoacidurie vorhanden, so bot sie ein typisches, diagnostisch wertvolles Aminosäure-Muster. Kupferbilanzversuche, radioaktive Studien mit  $^{64}Cu$  und Kupfer-Bestimmungen in verschiedenen Organen sowie der Nachweis des Coeruloplasmins<sup>1)</sup> im Serum solcher Patienten lassen folgenden Krankheitsablauf vermuten:

Die Wilsonsche Krankheit beruht auf einem angeborenen Coeruloplasmin-Mangel; dieser führt zu einer Verminderung der an Coeruloplasmin gebundenen Kupfer-Fraktion im Serum (normalerweise etwa 96% seines Gesamtkupfergehaltes), Vermehrung der nicht coeruloplasmingebundenen (toxisch wirkenden?) Kupfer-Fraktion mit gesteigerter Abgabe dieses Kupfers in den Urin und Liquor sowie Kupfer-Ablagerungen besonders in Hirn, Rückenmark, Leber und Nieren. Die Aminoacidurie wird als Folge toxischer Nieren- und später auch Leberschädigung aufgefaßt und mit der Aminoacidurie der Bleivergiftung verglichen. Desgleichen dürfte die wahrscheinlich seit Geburt anwachsende Kupferablagerung in Leber und Hirn zu zunehmender toxischer Schädigung dieser Organe mit Funktionsausfällen führen; aber auch der Ausfall der spezifischen Fermentwirkung von Coeruloplasmin muß pathogenetisch in Betracht gezogen werden. Intensive Behandlungsversuche mit kupferentfernenden Mitteln wie BAL, Molybdän und Versen blieben ohne eindeutigen klinischen Erfolg. Durch Coeruloplasmin-Substitution aber kann anscheinend der Coeruloplasmin- und Kupfergehalt des Serums normalisiert werden, ohne daß eine wesentliche Kupfer-Vermehrung im Urin auftritt. Für eine klinische Beurteilung der Coeruloplasmin-Therapie ist es noch zu früh. [VB 680]

<sup>1)</sup> Coeruloplasmin ist ein blaues  $\alpha_2$ -Globulin, an das normalerweise 96% des Serumkupfers fest gebunden sind. Normales Plasma enthält etwa 30 mg%, Plasma Wilson-Kranker durchschnittlich nur 9,4 mg% Coeruloplasmin.

## Stärketagung der Arbeitsgemeinschaft Getreideforschung

26. bis 28. April 1955 in Detmold

An der Tagung nahmen 210 Wissenschaftler und Techniker aus der Stärke-erzeugenden und Stärke-verarbeitenden Industrie teil, unter ihnen 84 ausländische Gäste.

M. SAMEC, Ljubljana (Jugoslawien): *Neuere Beobachtungen über die Alterserscheinungen an Stärkelösungen.*

Bei der Bereitung der Präparate für elektronenmikroskopische Beobachtungen durch rasches Verdampfen auf dem Objektträger und Steigerung der Kontraste durch aufgedampftes Platin, Gold oder Palladium entstehen für die einzelnen Stärkekompontenten typische Eintrocknungsbilder. Amylosen trocknen in Wasser zu zusammenhängenden Massen ein, in verdünnter Lauge oder in Formamid zu diskreten Kügelchen. Die Amylopektine verschiedener Stärken liefern unterschiedliche Eintrocknungsbilder. Das Eintrocknungsbild des Kartoffel-Amylopektins macht den Eindruck eines Schleimes mit vielen Seitenfäden, welche größere Klumpen zusammenhalten. Beim Weizen-Amylopektin sieht man, daß die Teilchen, welche auch zusammenhalten, aus Einzelkügelchen bestehen. Durch Laugen quellen diese Gebilde stark auf. Beim Altern entstehen aus den Amylose-Lösungen größere, punktförmige Massen.

Lösungen der Stärke und der Stärkekompontenten besitzen ein kontinuierliches Absorptionsspektrum im Ultraviolett, welches von 214 m $\mu$  bis 350 m $\mu$  stark abfällt. Die Spektren der Amylosen und des Amylopektins sind verschieden. Während des Alterns nimmt die Gesamtabsorption für Ultraviolett bei den Amylosen zu, beim Amylopektin stark ab. Große Veränderungen zeigt die UV-Absorption der Stärkelösungen in alkalischem Medium. Es bilden sich sehr starke Absorptionsbanden aus, deren Lage bei den Amylosen und beim Amylopektin sehr verschieden sind. Bei den Amylosen liegt das Maximum der Absorption ziemlich scharf bei 268–270 m $\mu$  und beim Amylopektin bei 234 m $\mu$  und 308 m $\mu$ . Durch Neutralisation kehrt innerhalb weniger Minuten auch nach mehrwöchigem Altern das ursprünglich kontinuierliche Spektrum zurück.

E. LINDEMANN, Detmold: *Spektralphotometrische Untersuchungen über die Vergilbung von Stärkesirupen bei der Lagerung.*

Das UV-Absorptionsspektrum handelsüblicher Stärkesirupe ist durch ein Maximum bei 284 m $\mu$  und ein Minimum bei 245 m $\mu$  charakterisiert. Die Absorptionskurve ist dem 5-Oxymethylfurfural zuzuordnen, das in kleineren Konzentrationen in allen