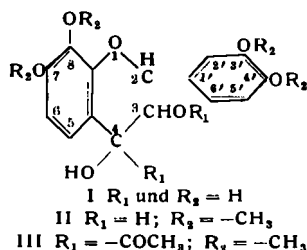


# Symposium über Fortschritte in der Chemie natürlich vorkommender Pyrone und verwandter Verbindungen

Dublin, 12.—14. Juli 1955

F. E. KING, Nottingham: Konstitution und Synthese von Leucoanthocyanidinen<sup>1</sup>).

Aus dem Holz von *Acacia melanoxylon* wurde das 3',4',7,8-Tetraoxy-flavandiol(3,4) I, Melacacidin, isoliert. Es bildet einen kristallinen Tetramethyläther II (Fp 146 °C) und dieser ein krist.



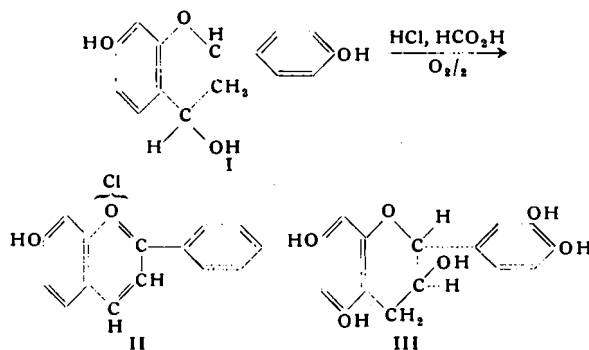
Diacetat III (Fp 193—194 °C). Unterwirft man den Tetramethyläther II der Oppenauer-Oxydation, so erhält man das 3',4',7,8-Tetramethoxy-flavonol. Mineralsäure führt das Melacacidin in einer Ausbeute von 0,3 % in das entspr. Anthocyanidin über, welches mit synthetischem 3',4',3,7,8-Pentaoxy-flavyliumchlorid im Papierchromatogramm den gleichen R<sub>F</sub>-Wert zeigt. Damit ist das Melacacidin das erste in der Natur aufgefundene sog. Leucoanthocyanidin.

Das dl-3',4',7,8-Tetramethoxy-flavandiol (3,4), eines der vier theoretisch möglichen Racemate, wurde durch katalytische Reduktion synthetischen 3',4',7,8-Tetramethoxyflavonols erhalten.

K. FREUDENBERG, Heidelberg: Catechine und verwandte Verbindungen.

Durch synthetische, Hydroxyl-ärmere Oxyflavane und neu entdeckte, natürlich vorkommende Glieder dieser Gruppe hat sich die Zahl der bekannten Catechine erhöht. Die Empfindlichkeit der Catechine gegenüber Säuren ist durch die Gegenwart der Hydroxyl-Gruppen in 4'- und 7-Stellung bedingt. Die möglichen Wege der Säurepolymerisation wurden diskutiert<sup>2</sup>).

Catechin-Charakter haben auch die Polyoxy-flavandiole(3,4), wie z. B. das von F. E. King<sup>1</sup>) und W. Bottomley isolierte 3',4',7,8-Tetraoxy-flavandiol(3,4) und das aus Dihydrobinetin gewonnene kristalline 3',4',5',7-Tetraoxy-flavandiol(3,4)<sup>3</sup>). Während diese mit Mineralsäuren zum Hauptteil Polymerisationsprodukte und nur zu einem geringen Teil das entspr. Anthocyanidin bilden, wird das 7-Oxyflavanol(4) I quantitativ mit Salzsäure in Ameisensäure bei 0 °C in das 7-Oxyflavyliumchlorid II übergeführt.



Ferner wurde über die Synthese des Heptacetyl-(+)-catechin-3-gallats berichtet. Die absolute Konfiguration des (+)-Catechins (III) wurde von der Mandelsäure und dem Ephedrin her abgeleitet. (—)-Epicatechin hat am C-Atom 3 die umgekehrte Anordnung.

T. S. WHEELER, Dublin: Synthese von γ-Pyrenen.

Neuerdings wurden zwei Verfahren entdeckt, die eine Ringvergrößerung von Benzaleumaranonen („Aurone“)<sup>4</sup>) zu Flavonen und Flavonolen bewirken. Die Behandlung von gewissen Benzaleumaranonen, z. B. I, mit Kaliumcyanid in Äthanol ergeben die

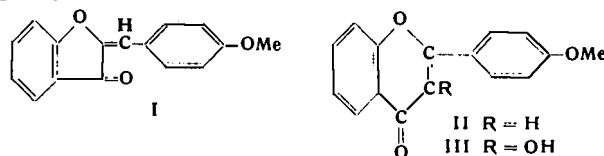
<sup>1</sup>) Vgl. a. F. E. King u. W. Bottomley, J. chem. Soc. [London] 1954, 1399.

<sup>2</sup>) Vgl. diese Ztschr. 67, 84 [1955].

<sup>3</sup>) K. Freudenberg u. D. G. Roux, Naturwissenschaften 41, 450 [1954].

<sup>4</sup>) E. C. Bate-Smith u. T. A. Geissman, Nature [London] 167, 688 [1951].

entspr. Flavone II. Eine oxydative Ringerweiterung mit Alkali-peroxyden führt zu Flavonolen III.



T. R. SESHADRI, Delhi: Vorkommen von Chalkonen und Flavonolen in Pflanzen.

Aus dem Verhalten der wichtigsten Flavanolglycoside Narin- gin, Hesperidin und Butrin und ihrer Aglycone gegen Säuren und Alkali wird gefolgert, daß eine Hydroxyl-Gruppe in der 5-Stellung die Struktur der Flavanone so stabil macht, daß die entspr. Chalkone nicht in der Natur vorkommen. Wenn aber dieses Hydroxyl fehlt, so können Flavanone und Chalkone zusammen vorkommen und auch ineinander übergeführt werden. Diese Annahme wurde bei der Untersuchung von Pflanzenmaterial bestätigt, z. B. wurde in den trockenen Blüten von *Butea frondosa* sowohl Butrin (Flavanolglycosid, welches in 5-Stellung keine Hydroxyl-Gruppe hat) als auch iso-Butrin (entspr. Chalkonglycosid) gefunden.

H. ERDTMAN, Stockholm: Flavone und Flavanone in Coniferen.

Bei der Untersuchung der Coniferen, hauptsächlich der Pinus- arten, wurden zahlreiche bekannte und neue Flavone und Flavanone isoliert. Diese Untersuchungen wurden unternommen, um chemische Beweise in Bezug auf die Phylogenie der Klasse der Coniferen zu erbringen<sup>5</sup>).

W. BAKER, Bristol: Neue Synthese der Isoflavone.

Verschiedene Benzyl-o-oxyphenylketone werden mit Äthoxalyl- chlorid in Pyridin zu 2-Carbäthoxy-isoflavonen umgewandelt. Milde alkalische Verseifung der Ester und anschließende Decarboxylierung der entstandenen Säuren führen zu Isoflavonen. Es wurden gute Ausbeuten erzielt, und es ist unnötig die Hydroxyl- Gruppen zu schützen. [VB 730]

## Dritter Internationaler Vitamin-E-Kongreß

Venedig, 5. bis 8. September 1955

Ein Zeichen zunehmender Spezialisierung, aber auch ein Beweis für die Möglichkeit der Arbeitskoordination mehrerer wissenschaftlicher Disziplinen unter Beteiligung der Forschungsgremien der Industrie war dieser Kongreß. Vier Tage wurden die Probleme der Vitamin-E-Forschung von human- und veterinärmedizinischer, biochemischer und ernährungskundlicher Seite, auf Grund theoretischer Überlegungen, experimenteller und praktischer Erfahrungen beleuchtet. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Vitamins E stand dabei im Vordergrund des Interesses, weiß man doch durch neuere Untersuchungsergebnisse, daß viele Funktionen des Vitamins E im Stoffwechsel auch von Methylenblau und von anderen Antioxydantien übernommen werden können. So lag es nahe, die Hauptfunktion des Vitamins E einfach in seinem antioxydativen Effekt zu suchen.

Harris (Rochester/USA) hob demgegenüber in seinem Vortrag hervor, daß Methylenblau und eine Reihe anderer Substanzen, insbes. Diphenyl-p-phenylendiamin, wohl zahlreiche, jedoch keineswegs alle Wirkungen des Vitamins E ersetzen können. Die Vielzahl der verschiedenen Befunde, die für das Eingreifen des Vitamins in weitreichende Funktionen des Stoffwechsels sowie des Ferment- und Hormon-Haushalts sprechen, läßt trotz aller Bemühungen immer noch keine einheitliche Deutung zu. Die antioxydative Aktivität ist sicher ein sehr bedeutsamer, aber nicht der ausschließliche Bestandteil des Vitamin-E-Gesamteffekts. Bezüglich des Schicksals des Vitamins E im Organismus ist interessant, daß als Ausscheidungsprodukt bei Kaninchen kürzlich eine Substanz gefunden wurde, die möglicherweise mit α-Tocopheryl-hydrochinon identisch ist. Mason (Rochester/USA) fügte ergänzend hinzu, daß infolge der antioxydativen Wirkung des Vitamins E die schädliche Peroxyd-Bildung durch ungesättigte Fettsäuren im Gewebe verhindert wird. Eine Belastung des Stoffwechsels („Stoffwechsel-Streß“), wie z. B. die Anwesenheit leicht oxydabler Fette, aber auch eine zu geringe Eiweißaufnahme, die Aufnahme von wenig Eiweiß mit größeren Mengen Fett bzw. mit leberschädigenden Substanzen (o-Trikresylphosphat, CCl<sub>4</sub>), Mangel an Cystin sowie an den Vitaminen A, B<sub>6</sub> und K, erhöht den Bedarf an Vitamin E. Ein solcher „Stoffwechsel-Streß“ ist besonders in den ersten Lebensperioden gegeben; er kann mit Vitamin-E-Zulagen behoben werden.

<sup>5</sup>) Vgl. Holz-, Roh- u. Werkstoff 11, 245 [1953].

Über Methoden zur Bestimmung von Vitamin E berichtete *Bolkiger* (Basel). Es handelt sich dabei um die Extraktion des Vitamins durch Adsorption an Frankonit, saure Verseifung des Eluats und kolorimetrische Bestimmung nach *Emmerie* und *Engel*. Tocopherolacetat aus Polyvitamin-Präparaten wird dabei quantitativ im Eluat wiedergefunden. Infrarotspektrographische Vergleichsmessungen ergaben annähernd identische Werte. Mit ähnlichen Methoden — nach vorheriger Reinigung und Trennung der Tocopherole — läßt sich Vitamin E auch in Nahrungs- und Futtermitteln nachweisen. Neu ist die papierchromatographische Trennung der Tocopherole im Zweiphasenchromatogramm. Mit dieser Methode konnten kürzlich zwei neue Verbindungen gefunden werden:  $\epsilon$ -Tocopherol = 5-Methyl-tocol und  $\zeta$ -Tocopherol = 5,7-Dimethyl-tocol. Beide Verbindungen konnten in der Natur nachgewiesen werden. Nunmehr sind demnach sechs Tocopherole bekannt. Weitere Untersuchungen über das Verhalten von Vitamin E im Körper ergaben eine Beziehung zwischen Dosierung und Aufnahme in den Organismus, wobei von der Höhe der Aufnahme wiederum die — relativ geringe — Speicherung in der Leber abhängt. Methodisch wurde dabei die von *Harris* und *Quaife* modifizierte Technik der Bestimmung nach *Emmerie* und *Engel* näher beschrieben.

*Demole* (Lausanne) wies darauf hin, daß es beim Menschen keinen primären, sondern nur einen sekundären Vitamin-E-Mangel infolge der Einwirkung von Substanzen gebe, die im Stoffwechsel das Vitamin E ausschalten. Er warf daher die Frage auf, ob Tocopherol als Vitamin im eigentlichen Sinne oder nicht besser als Schutzstoff aufzufassen sei, den der Organismus braucht. *Markes* (Basel) betonte, daß es nach den bisherigen Erfahrungen gerechtfertigt sei, am Vitamineigenschaften des Tocopherols festzuhalten. Er wies auf das unterschiedliche Verhalten der  $\alpha$ - bis  $\delta$ -Tocopherole gegenüber der E-mangelbedingten Sterilität und dem antioxidativen Effekt auf Carotin und Vitamin A hin und hob hervor, daß Methylenblau nur teilweise antiabortiv wirkt und Tocopherol-verwandte Stoffe, wie Tocopherylechinon und -hydrochinon, 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-oxychroman und das Oxychromanphosphat keinen antiabortiven Effekt, wohl aber eine antidystrophische Wirkung besitzen. Er gab daher zu bedenken, ob nicht die Antisterilitätswirkung als die spezifische Leistung des Vitamins E gelten müsse, während die gegen die Muskeldystrophie gerichtete Wirkung unspezifischer Natur sei, da sie auch von den genannten Vitamin-E-Ersatzstoffen ausgeübt werden könne. Wie aus gelegentlich positiv verlaufenen Versuchen zur Aufrechterhaltung der Fertilität mit Methylenblau hervorgeht, kann sich der Körper offenbar auch an unphysiologische Ersatzstoffe anpassen, doch erfordert diese Anpassung eine allmähliche Umstellung, die nur bei einem Teil der Versuchstiere gelingt. Eine Substanz mit sehr weitgehender Vitamin-E-Wirksamkeit ist Diphenyl-p-phenylendiamin; sie ist ungiftig und schon in sehr kleiner Menge wirksam gegen Sterilität und Muskeldystrophie der Tiere. Weder antiabortiv noch antidystrophisch wirken Ascorbinsäure und Aminosäuren mit SH-Gruppen.

*Weitzel* (Gießen) benutzte in seinen Untersuchungen die Fähigkeit der Vitamine A und E, Grenzflächenfilme zu bilden, um die Frage nach einem Einfluß dieser Vitamine auf atherosklerotische Gefäßveränderungen zu beantworten. Ausgangspunkt der Versuche an alten Hennen mit spontaner Atherosklerose war die Vermutung eines lokalen Wirkstoffmangels als Ursache der atherosklerotischen Ablagerungen. Verabfolgt wurden die Vitamine A und E, sowohl einzeln als auch kombiniert. Dabei ergab sich, daß mit der kombinierten Zufuhr beider Vitamine tatsächlich eine deutliche antiatherosklerotische Wirkung erreicht werden konnte. Es kam zu sichtbarer Verkleinerung der Fettablagerungen und zu einer Herabsetzung des Fett- und Cholesterin-Gehalts in den großen Gefäßen. Als wirksames Agens erwies sich das Vitamin A, dessen Effekt durch Vitamin E deutlich verstärkt wurde. Beide Vitamine hatten sich spontan an den gleichen Grenzflächen angereichert, wobei die Verstärkerwirkung des Tocopherols auf Vitamin A wohl durch eine sterische Annäherung beider Vitamine zustande kam. Dieser Vorgang darf als Voraussetzung für den bekannten Schutzeffekt des Vitamins E auf die Autoxydation des Vitamins A im Körper gelten.

*Ferrando* (Lyon) erwähnte als Vitamin-E-Antagonisten den Lebertran, dessen Wirkung auf einer Steigerung des Vitamin-E-Verbrauchs beruht, wofür die ungesättigten Fettsäuren im Lebertran verantwortlich sind. In Muskeln, Fett und Gewebe treten bei Fütterung von Lebertran lipotoxische Peroxyde und Ablagerungen von säurefestem Pigment auf. Frischer und oxydierter Lebertran verhalten sich dabei gleich. Entspr. Wirkungen lösen auch Schweinefett und Sonnenblumenöl aus. Weitere E-Antagonisten sind Tri-o-kresylphosphat, o-Kresylbernsteinsäure sowie m- und p-Kresylacetat. Fraglich ist, ob es sich bei den genannten Substanzen wegen ihrer fehlenden Strukturähnlichkeit

zum Vitamin E um reine Antivitamine handelt. Möglicherweise üben sie eine komplexe, toxische Wirkung aus, die mit erhöhtem Vitamin-E-Verbrauch einhergeht. Tocopherylechinon scheint Antivitamin-K-Wirkung zu besitzen.

*Ceresa* (Turin) fand nach Verabfolgung von 600 mg  $\alpha$ -Tocopherol keinen Einfluß auf die Nebennierenrinde. Lediglich eine relative Zunahme von 17-Dehydro-androsteron, vermutlich infolge Verlangsamung des Umwandlungsprozesses in Androsteron, war festzustellen. *Aloisi* (Modena) wies darauf hin, daß eine der ersten Veränderungen im dystrophischen Muskel bei Vitamin-E-Mangel das Auftreten einer negativen Doppelbrechung der Muskelfasern im polarisierten Licht ist. Die negativ doppelbrechende Substanz ist dabei wahrscheinlich depolymerisiertes Aktin, dessen Substruktur eine veränderte Anordnung der Micellen aufweist. Nach *Dam* (Kopenhagen) zeigen Vitamin-E-Mangelküken ausgedehnte Exsudate und eine Störung der Durchlässigkeit der kleinen Gefäße, wahrscheinlich durch Peroxyd-Bildung infolge Zufuhr ungesättigter Fettsäuren. Für die Entwicklung der als exsudative Diathese gekennzeichneten E-Mangelstörung scheint die Anwesenheit Peroxyd-bildender ungesättigter Fettsäuren wesentlich zu sein. Für die praktischen Belange der Medizin interessant waren Mitteilungen über günstige Behandlungsergebnisse mit Vitamin E bei akuten Leberschäden und leichten Fällen von Diabetes (*Butturini*, Bologna), bei der Bluterkrankheit (*Prosperi*, Florenz), bei Thrombosen, Unterschenkelgeschwüren, Verletzungen, Verbrennungen, Röntgenshäden und Gefäßkrankheiten (*Shute*, London/Kanada), bei verschiedenen Hautkrankheiten (*Comel*, Pisa), Augenleiden (*Raverdino*, Mailand) und muskelschädigenden Prozessen im Gefolge von Rheumatismus und Infektionskrankheiten (*Meldolesi*, Palermo). Bei Schilddrüsenüberfunktion ist infolge Steigerung des Tocopherol-Verbrauchs der Vitamin-E-Bedarf erhöht (*Costa*, Turin). Zu vorsichtiger Beurteilung des klinischen Erfolges der Vitamin-E-Behandlung besonders bei Arteriosklerose und der erbbedingten progressiven Muskeldystrophie mahnten *Vannotti* (Lausanne) und *Meldolesi* (Palermo). Sie hoben hervor, daß experimentelle Befunde und klinische Erfahrungen nicht immer übereinstimmen müssen.

[VB 731]

## Deutsche Therapiewoche und Arzneimittelausstellung

Karlsruhe, vom 28. 8. — 3. 9. 1955

Anläßlich der 7. Therapiewoche in Karlsruhe vom 28. August bis 3. September 1955 wurde am 1. September auch die „Verhütung und Behandlung von Berufskrankheiten und Berufsschäden“ behandelt.

Den Vorsitz führte Prof. *Baader* (Direktor des Knappschafts-Krankenhauses Hamm/W.). Bei der Erkennung von Berufskrankheiten liegen nach *Baader* drei Schwierigkeiten vor:

1.) Von seiten des Arbeiters, der meist nur die belastigenden Substanzen für gefährlich hält, während er sich den häufig gerade viel gefährlicheren, geruchlosen oder angenehm riechenden Stoffen ohne weiteres exponiert.

2.) Von seiten der Arbeitgeber, die häufig von der Gefahr ihrer Stoffe nichts wissen, nicht zu einer exakten Deklaration gefährlicher Stoffe, z. B. bei Lösungsmitteln, gezwungen seien und die außerdem auf Anfragen meist unzureichende Antworten gäben. In solchen Fällen sollte sich der praktische Arzt an die Staatlichen Gewerbeärzte wenden.

Die dritte Schwierigkeit liege bei den praktischen Ärzten selbst, die z. B. bei Schriftsetzern und Malern beinahe reflexorisch „Blei-Vergiftung“ oder in vollständiger Verkennung der Gegebenheit bei Nitrolack-Spritzern „Nitro-Vergiftung“ diagnostizieren, da sie über die meisten gewerblichen Gifte gar nichts wüßten. Bei der Häufigkeit von Berufskrankheiten (jährlich 50000 neue Fälle) sei aber dieses Wissen unerläßlich.

### I. Aus den Vorträgen:

*H. WITTGENS*, Frankfurt/M.: *Blei-Vergiftung, Therapie und Prophylaxe.*

Vortr. wies darauf hin, daß 1926 Blei-Vergiftungen noch an der Spitze aller Berufskrankheiten standen, während sie jetzt zahlenmäßig ganz unbedeutend geworden sind, eben weil man rechtzeitig die Gefahr der Blei-Vergiftung erkennt und entsprechende Sanierungsmaßnahmen anwendet. Es wurden die bekannten Möglichkeiten zur Diagnose von Blei-Schädigungen gezeigt und betont, daß fast niemals die recht kostspielige Prüfung der Ausscheidungen oder des Blutes auf Blei notwendig ist. Bei Schriftsetzern kommen Blei-Vergiftungen praktisch garnicht mehr vor, weil das Handsatzverfahren weitgehend durch Maschinensatz ersetzt wurde. Löten mit Blei ist nicht so gefährlich wie man häufig glaubt, weil die Blei-Temperatur dabei nicht hoch ist. Bei Arbeiten von Schrott mit Schweißbrennern dagegen kommen häufig Vergiftungen vor, weil die Eisenteile meist mit Blei gegen

Rost geschützt waren. Der Redner erwähnt die verschiedenen Versuche zur Behandlung von Blei-Vergiftungen, betont aber, daß es wichtiger ist, die Blei-Vergiftung zu vermeiden, was durch technische Maßnahmen erzielbar ist. Dagegen sei es ein absoluter Irrtum zu glauben, daß Milchtrinken gegen Blei-Vergiftung schützt. Wittgens konnte im Tierversuch zeigen, daß bei gleichzeitiger Milchezufuhr die Vergiftungssymptome durch Blei eher noch stärker werden! Die kostenlose Abgabe von Milch an Bleiarbeiter ist also keineswegs zu befürworten, womit natürlich nichts gegen den Wert der Milch als Nahrungsmittel an sich gesagt werden soll.

H. PETRY, Hamburg: *Prophylaxe und Therapie der Kohlenoxyd-Vergiftung.*

Da Prof. Kiese einige Tage vorher bereits die Grundlagen der Kohlenoxyd-Wirkung erörtert hatte, wobei er u. a. nachwies, daß es eine eigentliche „chronische Kohlenoxyd-Vergiftung“ nicht gibt, behandelte der Vortr. akute Vergiftungen. Die sofortige Inhalation von Sauerstoff bei akuter Kohlenoxyd-Vergiftung ist bekannt. Die häufig angewandte gleichzeitige Inhalation von Kohlendioxyd zur Anregung des Atemzentrums sei aber nicht immer günstig, da bei schwereren Kohlenoxyd-Vergiftungen häufig schon eine Azidose vorliegt, die dann noch verstärkt werden würde. Die in einigen Städten Deutschlands (z. B. Hameln) eingeführte Entgiftung des Leuchtgases wurde wieder aufgegeben, da sie für den Großverbrauch doch zu schwierig ist. Interessanterweise wandte sich eine Volksabstimmung in der Schweiz gegen die Entgiftung des Leuchtgases, da das eine Erhöhung des Gaspreises um zwei Pfennig je Kubikmeter bedeutet hätte!

H. SYMANSKI, Homburg/S.: *Die Staublung, Therapie und Prophylaxe.*

Vortr. berichtete über die verschiedenen Versuche, durch Aerosolbehandlung die Silicose zu verhindern oder zu verzögern. Im allgemeinen passieren die Bergarbeiter im Saargebiet bei Verlassen der Grube einen etwa 100 m langen Gang, in dem sich elektrisch aufgeladene oder neutrale Aerosole von Kochsalz oder anderen indifferenten Flüssigkeiten befinden. Ob diese — von manchen Forschern mit großer Vehemenz geforderte — Behandlung irgendeinen Sinn hat, ist zweifelhaft, sie wird aber von den Arbeitern als angenehm empfunden, da nach der Aerosol-Inhalation die Atmung freier wird. Noch wichtiger ist die technische Prophylaxe in den Gruben (Staubverhütung durch Berieselung der Bohrer usw.). Diagnostizierte Silicosen versucht man in Spezial-Silicose-Sanatorien zu behandeln, von denen Symanski einige Bilder zeigte. Eine spezifische Behandlung gibt es nicht, Atemgymnastik usw. haben bisweilen gute Wirkung.

E. HOLSTEIN, Berlin-Lichtenberg: *Die Lösemittelvergiftungen, Therapie und Prophylaxe.*

Vortr. gab einen recht klaren Überblick über die Gefahren der verschiedenen Lösemittel mit ihren unspezifischen und spezifischen Giftwirkungen. Er hält es für falsch, daß in der Bundesrepublik — im Gegensatz zur Ostzone — Lösemittel mit einem niedrigen Benzol-Gehalt nicht gekennzeichnet zu werden brauchen, da Benzol immer gefährlich ist. Mit Recht betont Vortr., daß Benzol als Lösemittel eigentlich nicht mehr benutzt werden sollte, ganz im Gegensatz zu Benzin, Tetralin oder Dekalin, die harmlos sind. Bei dem sehr gefährlichen Tetrachlorkohlenstoff führt häufig schon die Anwendung in einer einzigen Arbeitsschicht zu schwersten Vergiftungen, was leider garnicht genügend bekannt ist. Die Anwendung des noch gefährlicheren Tetrachloräthans ist in Ostdeutschland ganz verboten. Relativ ungefährlich ist Methylenchlorid ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ebenso wie Perchloräthan ( $\text{CCl}_3\text{CCl}_3$ ). Trichloräthylen dagegen hält Vortr. auch in reiner Form für gefährlich; es soll spezifisch den Trigeminus schädigen und zur Erblindung geführt haben. Vortr. weist darauf hin, daß es viel zu wenig bekannt ist, wie stark die Toxizität vieler Lösemittel durch Alkohol potenziert wird, weswegen in solchen Betrieben Alkoholabstinenz notwendig ist. Allgemein müsse versucht werden, an Stelle der gefährlichen alten Lösemittel neue, ungefährliche Stoffe zu verwenden, wie z. B. Dimethylformamid, das auch nach Versuchen des Vortr. relativ harmlos ist. (Die von ihm beobachteten Leber- und Nierenschädigungen nach Dimethylformamid konnten von anderer Seite nicht bestätigt werden.) [VB 725]

## II. Ausstellung

Die Arzneimittelindustrie zeigte auf dem Karlsruher Therapiekongreß von 28. August bis 3. Oktober 1955 ihre neuen und auch ihre altbewährten Präparate in der Schwarzwaldhalle an dekorativen Ständen. Für den Chemiker sind die Informationen, da sie hauptsächlich auf Indikationen ausgerichtet sind, nicht immer befriedigend; meist wird man mit Literatur versorgt, aus der dann mitunter etwas „Chemie“ zu entnehmen ist.

Neuheiten gab es vergleichsweise wenig.

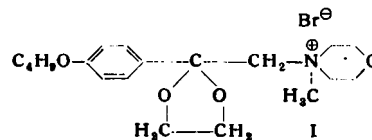
Auffällig war die Zahl der Piperazin-enthaltenden Wurmmittel: Die Asta-Werke boten „Eraverm“, die Farbenfabriken Bayer „Uvilon“, die Troponwerke „Tasnon“ an. Neben der zuverlässigen Wirksamkeit gegen Oxyuren und Askariden soll der Vorzug dieser Präparate ein angenehmer Geschmack und Unschädlichkeit sein.

Die Asta-Werke zeigten das Cytostaticum „Mitomen“, das N-Oxyd-Lost  $\text{ClCH}_2\text{—CH}_2\text{—(CH}_2\text{)NO—CH}_2\text{—CH}_2\text{Cl}$  enthält. Seine Wirksamkeit wurde von japanischen Ärzten erkannt; es ist mit dem japanischen Präparat „Nitramin“ identisch. In der Klinik wird es zusammen mit chirurgischer Behandlung und Bestrahlung bei Carcinomen und Sarkomen eingesetzt. Mitomen hat die gleiche Wirkung auf Krebszellen wie N-Lost: Zuerst treten im Zytoplasma Veränderungen auf, dann zerfällt der Kern, und die Zelle löst sich auf. Bei kleinen Tumoren soll eine Heilung erzielt werden können; Tumore im fortgeschrittenen Stadium sind jedoch nach wie vor unheilbar, aber man kann das Leben der Kranken durch die Wirksamkeit des Präparates verlängern. Die Vorteile gegenüber N-Lost sind geringere Nebenwirkungen; Schädigungen der Venenwand, die eine länger dauernde Verwendung von N-Lost unmöglich machen, wurden nicht beobachtet.

E. Merck brachte ein neues Tages-Antihistamin in Form einer Mehrschicht-Tablette als „Ilvin-Dupletten“ heraus. Man erzielt neben dem Initialeffekt durch die Wirkstoffmenge in der Deckschicht eine potenzierte Wirkung durch die Substanz des Drageekerns, der sich erst im Darm löst. Das wirksame Agens ist 1-(2'-Pyridyl)-1-(p-bromphenyl)-3-dimethylaminopropan-maleat vom Fp 132—134 °C. Ilvin ist indiziert bei Allergien aller Arten.

Über den Wirkstoff des „Decortin“ (E. Merck), Metacortandrolon, das eine Doppelbindung mehr besitzt als Cortison, wurde schon in dieser Ztschr. 67, 314 [1955] berichtet. Decortin ist ein vielversprechendes Mittel gegen Gelenkrheumatismus, das in USA seit kurzem von vielen Firmen unter verschiedenen Namen hergestellt wird.

Im „Belcaloid“, einem Präparat für die Therapie vegetativer Funktionsstörungen, vereinigt die Dr. Karl Thomae GmbH. drei Wirkstoffe: Reserpin, Yohimboasäureäthylester und 2-(p-Butoxyphenyl)-2-(methylmorpholino)-dioxolan-methobromid (I).



Durch die Kombination sollen die erwünschten pharmakologischen Eigenschaften des Reserpins (beruhigende und blutdrucksenkende Wirkung) ergänzt, die unerwünschten (darmerregende und herzverlangsamende) aufgehoben werden. Das Adrenolytikum Yohimboasäureäthylester verstärkt die sedative Wirkung des Reserpins, und das Morpholin-Derivat (I), ein Ganglienblocker, unterdrückt nicht nur den Blutdruckabfall nach Vagusreizung, sondern setzt auch die Darmtätigkeit herab. Belcaloid wird empfohlen zur Behandlung von nervös bedingten Störungen von Herz, Kreislauf, Magen und Darm.

Auch das „Eсанin“ der Firma Hoffmann-La Roche ist gegen nervöse Störungen verschiedener Ursachen (gegen vegetative Dystonien) wirksam. Es ist zusammengesetzt aus dem Spasmolyticum Tropasäure-N-methyl-N-(β-picoly)amid-hydrobromid, dem Sympathicomimeticum 3',4'-Dimethylphenyl-2-aminopropan-sulfat und der sedativ wirkenden Verbindung 2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidin, deren Methyl-Derivat in dem Einschlafmittel „Noludar“ (Hoffmann-La Roche) enthalten ist.

Interessant waren die injektionsfertigen Spritzen, die sowohl die Farbwerke Hoechst als auch die Farbenfabriken Bayer zeigten. Die festaufgebördelte Injektionsnadel der heißluftsterilisierten „Citole“ (Bayer) wird durch eine Kunststoffkappe, die zum Injizieren auf den Spritzenzylinder geschraubt wird und als Stößel dient, und einen Gummischlauch geschützt. Der Arzt ist also nicht nur der Arbeit der Sterilisation, sondern auch der des Einfüllens entbunden, das bei schwerflüssigen öligen Lösungen nicht immer einfach ist. Erstaunlicherweise kostet diese Tardocillin-gefüllte Spritze nur 25 Pfg. mehr als die Tardocillin-Ampulle.

Außer der Citole waren am Stand der Farbenfabriken Bayer als Neuheit das „Iversal“ — mit Benzochinon-guanyldiazon-thiosemicarbazon (vgl. diese Ztschr. 67, 217 [1955]) als wirksamen Bestandteil — und das Schlafmittel „Doroma“ zu verzeichnen. Vorteilhaft beim Iversal, das zur Behandlung infektiöser Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes angewandt wird, ist eine sehr starke, selektive Wirksamkeit gegen Streptokokken und Pneumokokken; Coli-Bakterien werden nicht angegriffen. Die physiologische Mund- und Darmflora wird nicht gestört. Im „Doroma“, einer Kombination des altbekannten Adalin (Brom-di-

äthyl-acetylcarbamid) mit dem Phenothiazin-Derivat „Atosil“, ist die Wirkung der beiden Einzelkomponenten potenziert.

Ein Schlafmittel, das einen tertiären, ungesättigten Alkohol, 1-Bromäthyl-cyclohexanol-1, enthält, ist das „Recopal“ des Desitin-Werk Carl Klinke. Nachteile dieser Klasse von barbitursäure-freien Schlafmitteln, die in USA schon seit Jahren eingeführt ist, sind noch der schlechte Geruch und Geschmack.

Im „Depovirin“ und „Depofemin“ (Farbwerke Hoechst) sind Testosteron bzw. Östradiol, um eine Depotwirkung zu erzielen, mit Cyclopentylpropionsäure verestert. Die 4–5fache Wirkungsstärke und -dauer von bestimmten Estern des Testosterons ist schon länger bekannt. Die Wirkung der Cyclopentylpropionate soll der der Propionate überlegen sein. Beide Präparate werden als ölige Lösung in der injektionsfertigen Spritze „Manole“ geliefert. [VB 728]

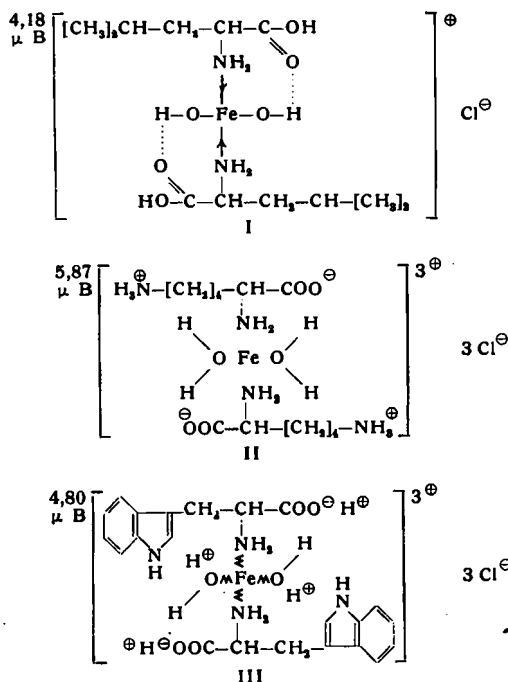
## Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg

am 4. Juli 1955

HANS-JOACHIM BIELIG, Heidelberg-Freiburg i. Br.:  
Bauplan und Stoffwechsel des Ferritins.

Das Eisen(III)-Speicherprotein Ferritin<sup>1, 2</sup>, (16 % des Gesamtkörpereisens), enthält im Mittel 20 % Fe als Goethit FeOOH<sup>3</sup>. Vortr. hat mit Ernst Bayer gefunden, daß das Ferritin als Eisen(III)-Komplex des Apoferritins aufzufassen ist<sup>4</sup>.

Modellversuche: Eisen(III)-salze, z. B. FeCl<sub>3</sub> (1 Mol), bilden mit Aminosäuren, Aminosäureestern und deren N-Dialkyl-Verbindungen (2 Mol) braunrote, wasserlösliche Eisen(III)-komplexe<sup>5</sup>. Es wurden drei Typen erhalten: I, eben gebaut, aus neutralen oder sauren aliphatischen Aminosäuren (z. B. Leucin) in Anwesenheit von Natronlauge; II, ionar oder tetraedrisch angeordnet, aus basischen Aminosäuren (z. B. Lysin); III, magnetisch durch Zwischenwerte zwischen I und II charakterisiert, aus aromatischen Aminosäuren (z. B. Tryptophan). Daß das Eisen nicht an den Carboxyl-Gruppen der Aminosäuren haftet, läßt sich infrarotspektrographisch nachweisen. In niedere Peptide, z. B. Leucylglycin, kann Fe<sup>3+</sup> stufenweise eingelagert werden<sup>6</sup>.



Nach Farbe, magnetischem Moment und anderen Eigenschaften ähnelt Ferritin den Eisen(III)-komplexen neutraler Aminosäuren und Dipeptide. Auch hier hat das Zentralatom 4 Liganden, die die Ecken eines Planquadrates besetzen<sup>7</sup>, wobei sich ein Neutralkomplex (IV) ausbildet. Hiermit stimmt überein, daß das N: Fe-Verhältnis wie bei den Modellkomplexen im Grenzfall = 2 ist. Bei unvollständiger Sättigung des Apoferritins mit Eisen wird der Wert > 2, in Anwesenheit von Eisenhydroxyd (amorphe Präparate) < 2.

<sup>1</sup>) O. Schmiedeberg, Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 33, 101 [1894].

<sup>2</sup>) L. V. Laufberger, Bull. Soc. Chim. biol. 19, 1575 [1937].

<sup>3</sup>) R. Kuhn, N. A. Sörensen u. L. Birkofer, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 823 [1940].

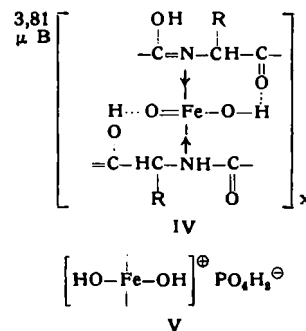
<sup>4</sup>) H.-J. Bielig u. E. Bayer, Naturwissenschaften 42, 125 [1955].

<sup>5</sup>) H.-J. Bielig u. E. Bayer, Chem. Ber. 88, 1158 [1955].

<sup>6</sup>) H.-J. Bielig, diese Ztschr. 67, 527 [1955].

<sup>7</sup>) Vgl. E. Bayer u. K. H. Hausser, Experientia 11, 254 [1955].

Die Inhomogenität von Ferritin-Präparaten in der Ultrazentrifuge<sup>8</sup>) erklärt sich so durch wechselnden Eiseneinbau und unterschiedliche Aggregation. Phosphorsäure (1 Phosphorsäure-Rest je 6–22 FeOOH-Gruppen) ist wahrscheinlich gemäß V gebunden.



Phosphor-freies, kristallisiertes Ferritin wurde partial-synthetisch aus Apoferritin, Eisen(II)-ammoniumsulfat und Luftsauerstoff in Bicarbonat-CO<sub>2</sub>-Puffer vom pH 7,2 erhalten<sup>4</sup>). Diese zellmögliche Synthese bildet das Modell für die primäre Ferritin-Bildung bei der Resorption von Fe<sup>3+</sup>-Ionen in der Darmwand<sup>9</sup>). Andere Metalle lassen sich in Apoferritin nicht einbauen. Der nach der Reaktion mit Eisen zu erwartende spezifische Aufbau der Apoferritin-Molekeln wurde an elektronenoptischen Bildern vom Ferritin<sup>10</sup>) erörtert. Die Remobilisierung des 3wertigen Eisens aus Ferritin ist unter physiologischen Bedingungen insbes. mit Ascorbinsäure und Glutathion möglich. So gebildetes Fe<sup>2+</sup> vermag im Dialysat mit β<sub>2</sub>-Serumglobulin bei pH 7,1 und Luftsauerstoff zu Eisen(III)-siderophilin (Transferrin) zusammenzutreten<sup>11</sup>). Es handelt sich um einen Eisenaustausch zwischen Proteinen in vitro, wie er in vivo angenommen wird<sup>12</sup>). [VB 736]

## Steine- und Erden-Kolloquium

Das Institut für Steine und Erden der Bergakademie Clausthal veranstaltete in Verbindung mit dem Institut für Gesteinshüttenkunde der T. H. Aachen und dem Beirat der Praxis vom 23.–24. Juni 1955 ein Kolloquium in Clausthal.

Aus dem Programm:

K. H. LINTERMANN, Aachen: Über die Auslaugbarkeit von Gläsern.

Die Auslaugbarkeit von Gläsern ist schon 1892 von Weber und Sauer experimentell untersucht worden. Eingehende Untersuchungen über den Laugenangriff verdanken wir Geffken und Berger. Indem sie alle Versuchsbedingungen, wie Zusammensetzung des Glases, Versuchstemperatur und Wirksamkeit der Lauge konstant hielten, benötigten sie eine große Menge Angriffsflüssigkeit für eine kleine Glasfläche. Ihre Ergebnisse zeigten, daß bei einer genügend großen Umdrehungsgeschwindigkeit des Glases die Auslaugung mit der Zeit konform geht.

Die Auslaugbarkeit von Gläsern wurde im Institut für Gesteinshüttenkunde in Aachen an Objektträgern gravimetrisch bestimmt. Unbenutzte Objektträger wurden an einem Platindraht aufgereiht in Natronlauge getaucht. Der Platindraht war an einem Balken einer Analysenwaage befestigt, so daß die Auslaugung durch Gewichtsmessungen laufend bestimmt werden konnte. Die Ergebnisse zeigen, daß die Auslaugung in den ersten 10 h sehr schnell verläuft, dann aber nur noch unwesentlich ansteigt. Es kann daher angenommen werden, daß die Glasoberfläche sich mit Reaktionsprodukten bedeckt, so daß die Lauge nur eine sehr viel kleinere Angriffsfläche zur Verfügung hat. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre die, daß es sich dabei um einen Diffusionsvorgang handelt. Quantitativ betrachtet zeigt die Auslaugbarkeit schlecht reproduzierbare Werte. Das könnte durch die Annahme erklärt werden, daß einige Stellen bevorzugt ausgelaugt werden. An Mikraufnahmen konnten einige bevorzugt ausgelaugte Stellen gezeigt werden. In Fortführung der Untersuchungen wurde die Versuchsanordnung mit einem Rührwerk versehen, das die Lauge in dauernder Bewegung hielt und somit die Bildung von etwaigen Grenzschichten verhinderte. Unter sonst gleichen Versuchsbedingungen ergab sich die überraschende Tatsache, daß die Auslaugung bei umlaufender Flüssigkeit wesentlich kleiner als bei stehender Lauge war.

<sup>8</sup>) A. Rothen, J. biol. Chemistry 152, 679 [1944].

<sup>9</sup>) S. Granick, Physiol. Rev. 31, 489 [1951].

<sup>10</sup>) J. L. Farrant, Blochim. Biophys. Acta 13, 569 [1954].

<sup>11</sup>) H.-J. Bielig u. E. Bayer, Naturwissenschaften 42, 466 [1955].

<sup>12</sup>) vgl. A. Mazur, S. Baez u. E. Shorr, J. biol. Chemistry 213, 147 [1955].