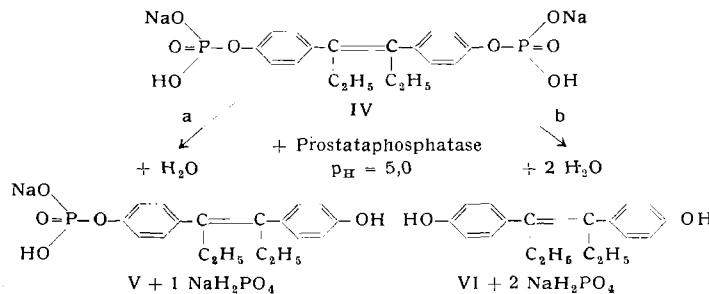


Der semipolar gebundene Sauerstoff wird also über eine Intermediärstufe hinweg mit der Methyl-Gruppe in I und mit der Äthyl-Gruppe in II als Aldehyd eliminiert. Bis-(β -chloräthyl)-amin (III) konnte als sekundäres Amin nachgewiesen werden. Seine Reinisolierung war infolge leichter Hydrolysierbarkeit der Chlor-Atome noch nicht möglich. Bei längerem Stehen der Reaktionslösung wird II noch weiter aufgespalten, wobei weiterer Formaldehyd entsteht. Die Spaltung des Stilbööstrol-diphosphates (IV) durch die Prostata-phosphatase verläuft doppelsinnig:



Während hierbei hauptsächlich freies Stilbööstrol VI gebildet wird, konnte bei *in-vitro*-Untersuchungen auch das Produkt der halbseitigen Dephosphorylierung, das Stilbööstrol-monophosphat V, als Nebenprodukt nachgewiesen werden. V ließ sich synthetisch rein herstellen und wird selbst durch die Prostata-phosphatase nicht zu VI gespalten. Es kann somit nicht als Intermediärstufe dieses enzymatischen Abbaues fungieren. Das Stilbööstrol-monophosphat bewirkt eine Hemmung der Prostata-phosphatase, indem es, wie quantitative Untersuchungen zeigen, das Eiweiß des Enzyms angreift. Durch Zusatz von Normalserum kann dieser Hemmeffekt von V aufgehoben werden. Die starke Reaktionsfähigkeit von V mit Eiweiß wird dadurch nachgewiesen, daß es im Papierchromatogramm nicht wandert, wenn die Bezugslösung Serum enthält. Demnach kommt bei der Therapie von Prostatacarcinom mit IV bei der Phosphatase-Spaltung im Tumor und in den Metastasen neben Stilbööstrol VI auch das Stilbööstrol-monophosphat V als cytostatische Wirkform in Frage. [VB 961]

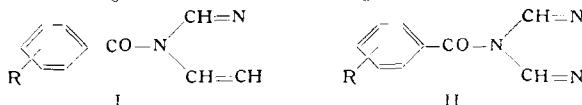
Chemische Gesellschaft Heidelberg und Max-Planck-Institut für medizinische Forschung Heidelberg

am 8. Juli 1957

H. A. STAAB, Heidelberg: Über reaktionsfähige heterocyclische Säureamide (Azolide).

Frühere Arbeiten des Vortr., in denen über die Darstellung reaktionsfähiger N-Acyl-Derivate des Imidazols, 1,2,4-Triazols und Tetrazols und die Reaktionskinetik ihrer Hydrolyse und Aminolyse berichtet worden war¹⁾, wurden ergänzt durch kinetische Untersuchungen der N-Acyl-Derivate in der Reihe Indol/Benzimidazol/Benztriazol. Die Reaktionsgeschwindigkeiten sind in Übereinstimmung mit theoretischen Berechnungen bei den Benzol-Homologen geringer als bei den entspr. monocyclischen Verbindungen mit gleicher Anzahl von Ring-Stickstoffatomen; doch werden die N-Acyl-Derivate des Benzimidazols und Benztriazols ebenfalls schon bei Zimmertemperatur durch Leitfähigkeitswasser hydrolysiert. Wie früher auch in der monocyclischen Reihe beobachtet wurde, findet man gleichsinnig mit der Steigerung der Reaktionsfähigkeit bei zunehmender Zahl der Ring-Stickstoffatome auch in der benzolhomologen Reihe eine kurzwellige Verschiebung der Carbonyl-Valenzschwingungsbande.

Eine größere Anzahl substituierter aromatischer Imidazolide (I) und Triazolide (II) wurde dargestellt. Die kinetische Untersuchung der Hydrolyse und Aminolyse dieser Verbindungen ergab, daß sich die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten von der Art und der Stellung des Substituenten R mit Hilfe der Hammett-Gleichung beschreiben läßt. Die Ergebnisse wurden hinsicht-



¹⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927, 2089 [1956]; diese Ztschr. 68, 616 [1956].

lich des Einflusses der Substituenten auf die Elektronenverteilung im aromatischen Ring und im Bereich der Carbonyl-Gruppe diskutiert. Die Reaktionskonstanten ρ wurden für verschiedene Reaktionsbedingungen der Hydrolyse und Aminolyse ermittelt und zur Diskussion der vorliegenden Reaktionsmechanismen benutzt. Zwischen den log k-Werten der Neutralhydrolyse und den Wellenzahlen der Carbonyl-Valenzschwingungsbanden besteht bei den substituierten aromatischen Imidazoliden und Triazoliden in sehr weitgehender Annäherung eine lineare Proportionalitätsbeziehung, mit deren Hilfe die Reaktionsgeschwindigkeiten für eine größere Anzahl dieser Verbindungen aus den IR-Spektren innerhalb der Fehlergrenzen ihrer experimentellen Bestimmung vorhergesagt werden konnten.

Neben dem N,N'-Carbonyl-di-imidazol²⁾ wurde nun auch das hoch reaktionsfähiger N,N'-Carbonyl-di-triazol erhalten. Beide Verbindungen lassen sich mit Vorteil an Stelle von Phosgen zur präparativen Darstellung von Harnstoff-Derivaten und Kohlensäureestern sowie besonders zur Herstellung von Polyamiden und Polyester der Kohlensäure verwenden. Ferner wurden die Diumidazolide und Ditriazolide der Terephthalsäure, der Adipinsäure, der Bernsteinsäure und der Fumarsäure dargestellt, die sich in glatter Reaktion mit Aminen zu den Diamiden und mit Hydroxy-Verbindungen zu den Estern der betreffenden Dicarbonsäuren umsetzen ließen. Entsprechend wurden mit Diaminen Polyamide und mit Dihydroxy-Verbindungen Polyester der Dicarbonsäuren erhalten.

Aus Imidazol und Triazol wurden mit Chlorameisensäureestern N-Carbonsäureester der Heteroeylen dargestellt, in denen die Carbonyl-Gruppe ähnlich wie in den N-Acyl-Derivaten der Heterocyclen so aktiviert ist, daß diese Verbindungen zur Übertragung der Carbonester-Gruppe geeignet sind: mit Aminen erhält man Urethane, mit Hydroxy-Verbindungen Kohlensäureester. Ähnlich reaktionsfähig sind die N-Carbonsäureamide des Imidazols und Triazols, die mit Aminen zu Harnstoffen und mit Hydroxy-Verbindungen zu Urethanen reagieren. [VB 952]

GDCh-Ortsverband Freiburg/Br.

am 5. Juli 1957

HERMANN E. SCHULTZE, Marburg/L.: Chemie und Biologie wenig bekannter Plasma-Proteine.

Albumin besteht nur aus Aminosäuren. Globuline enthalten unterschiedliche Mengen Kohlenhydrate. Die Lipoproteine des menschlichen Serums (α_2 -Lipoprotein = 93 %, β -Lipoprotein = 79 %, α_1 -Lipoprotein = 53 %) enthalten nur sehr wenig gebundenes Kohlenhydrat. Daß der Gehalt an freien höheren Fettsäuren die elektrophoretische Beweglichkeit von Lipoproteinen stark zu beeinflussen vermag, zeigen immuno-elektrophoretische Untersuchungen von lipase-behandeltem Humanserum. Der Heparin-Clearingfaktor hat eine der Lipase entsprechende Wirkung. Im Gegensatz zum Heparin bildet Oleinat eine bei p_H 8 beständige Verbindung mit Albumin, die in der frei beweglichen Elektrophorese und durch Immunpräzipitation im Agar-Gel zu erkennen ist. Die bei bestimmten Krankheiten erhöhten Lipoproteine stehen in einem Stoffaustausch mit den Lipoid-Ablagerungen der Gewebe (lipoidmobilisierender Faktor).

Gleiches gilt für die Glykoproteine und Mucoide des Plasmas, deren einzige stets gemeinsam vorkommende Kohlenhydrat-Bausteine: Galaktose, Mannose, Acetyl-hexosamin, Fucose und Acetyl-neuraminsäure auch in der Grundsubstanz des Bindegewebes wie im Epithelzellenschleim vorkommen. Das α_1 -Seromucoid (40 % Kohlenhydrat-Gehalt), die Haptoglobine, mit Einschränkungen auch Coeruloplasmin und wahrscheinlich noch andere bisher nicht definierbare α -Globuline zeichnen sich durch sehr schnelle, offenbar reizabhängige Bildung aus. Sie sind unter bestimmten Voraussetzungen gemeinsam im Serum erhöht. Die ebenfalls kohlenhydrat-reichen Plasmaproteine: Prothrombin, Cholinesterase und verschiedene Proteohormone unterliegen speziellen Bildungsmechanismen.

Die kohlenhydrat-reichen γ -Makroglobuline und ihre hochmolekularen, bei bestimmten Krankheiten vermehrt auftretenden immunologischen Verwandten enthalten wie die niedermolekularen, kohlenhydrat-armen γ -Globuline relativ sehr viel mehr Fucose als die α -Globuline. Diese Gruppe „normaler γ -Globuline“ läßt sich in der Tiselius-Apparatur in viele Unterfraktionen aufteilen, deren Beweglichkeit vom Gesamtkohlenhydrat, hauptsächlich von der stark negativen Neuraminsäure abhängt. Bei manchen Krankheiten, bes. bei Einwirkung von Antigenen, werden die schneller wandernden kohlenhydrat-reicheren γ -Globuline (β_2 , T-, γ_1 -Komponenten) vermehrt gebildet. Behandeln mit Neuraminidase (Receptor destroying enzyme von Viren oder Bakterien) oder durch schwach saure Hydrolyse wird die elektrophoretische Beweglich-

²⁾ H. A. Staab, diese Ztschr. 68, 754 [1956].