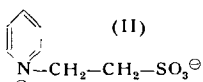


ringer Ausbeute ein dunkles Öl, wahrscheinlich zum größten Teil das Anhydrid der 2,2'-Diäthyläther-disulfonsäure, die als Nebenprodukt in der 2-Chlor-diäthyläther-sulfonsäure-2' enthalten ist. Ein Sulton konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Vakuumdestillation der 2,2'-Diäthyläther-disulfonsäure³⁾ ergibt ebenfalls neben einigen Kristallen in 35 % Ausbeute ein Öl, das nach wiederholter Destillation konstant bei 132 °C (4 mm Hg) als farblose, sich schnell dunkelfärbende Flüssigkeit übergeht. Diese Substanz ist hygroskopisch und reagiert mit Wasser sehr heftig. Nach Hydrolyse konnte mit KOH das Dikaliumsalz der 2,2'-Diäthyläther-disulfonsäure erhalten werden.

Die bei der Vakuumdestillation der beiden Äthersulfonsäuren erhaltenen Kristalle wurden als der dimere innere Ester (I) der bei der Spaltung der Äther-Brücke entstehenden 2-Hydroxy-äthansulfonsäure-1 identifiziert. Der dimere innere Ester der 1-Hydroxypropansulfonsäure-2⁴⁾ wurde als Propylen-sulfonylid bezeichnet, danach soll die hier gefundene Substanz Äthylensulfonylid genannt werden. Sie entsteht gleichfalls in geringer Ausbeute bei der Vakuumdestillation der 2-Hydroxy-äthansulfonsäure-1.

Das Äthilen-sulfonylid ist aus Wasser und Alkohol umkristallisierbar. In Äther ist es analog dem Propylen-sulfonylid unlöslich; Zers. 234–236 °C. Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Phenol ergab 212, bzw. 213 (theor. 216). Längeres Erhitzen mit Wasser verseift die Substanz zur 2-Hydroxy-äthansulfonsäure-1. Das Äthilen-sulfonylid eignet sich ebenso wie die Sultone als Alkylierungsmittel. Die Umsetzung mit Pyridin ergibt ein kristallisiertes Betain (II). Eine ähnliche in der Literatur beschriebene Substanz⁵⁾, die als innerer Ester der 2-Hydroxy-äthansulfonsäure-1 bezeichnet wird, ist auf Grund der Übereinstimmung ihrer Eigenschaften sicher mit dem Äthylensulfonylid identisch.



(II)

$$\begin{array}{c} \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3^- \end{array}$$

Eingegangen am 11. November 1958 [Z 700]

¹⁾ H. J. Helberger, Liebigs Ann. 586, 158 [1954]. — ²⁾ DRP. 692838, Chem. Zbl. 1940, II, 1783. — ³⁾ H. J. Backer, Rec. trav. chim. 54, 205 [1935]. — ⁴⁾ G. Manecke, Chem. Ber. 86, 160 [1952]. — ⁵⁾ Klason J. pr. (2) 19, 234; Beilstein IV, 13.

Zum carcinostatischen Wirkungsmechanismus von Äthylennimin-Verbindungen: Alkylierung von Nicotinsäureamid am Pyridin-Stickstoff

Von Prof. Dr. H. HOLZER, cand. med. W. DUNTZE und Dr. S. FRANK

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Freiburg/Brsgr.

Carcinostatisch wirksame Äthylennimin-Verbindungen hemmen die Glykolyse von Ascites-Tumorzellen durch Senkung der DPN-Konzentration^{1–3)}. Behandelt man lebende, Jensen-Sarkom tragende Ratten mit heilenden Dosen der Äthylennimin-Verbindungen, so beobachtet man (im Einklang mit der genannten in vitro-Beobachtung an Ascites-Zellen) ein Absinken der DPN-Konzentration im Tumor, das dem Verschwinden des Tumors vorausgeht⁴⁾. Wir postulierten deshalb für den carcinostatischen Wirkungsmechanismus von Äthylennimin-Verbindungen eine Beeinflussung der am Auf- und Abbau von DPN beteiligten Enzyme oder eine Reaktion mit Bausteinen der DPN-Synthese⁴⁾.

Wir fanden nun, daß Äthylennimin-Verbindungen im physiologischen pH , Konzentrations- und Temperaturbereich Nicotinsäureamid am Pyridin-Stickstoff alkylieren. Der Reaktionsablauf und das Auftreten einer Pyridinium-Verbindung konnten mit folgenden Methoden nachgewiesen werden:

1. Der mit der Reaktion einhergehende Verbrauch von Protonen (bzw. die Alkalisierung des Reaktionsmediums) kann manometrisch mit Bicarbonat-Kohlensäure-Puffer verfolgt werden.
2. Die Bildung einer Pyridinium-Verbindung kann durch Auftreten einer Lichtabsorptionsbande im Bereich von 290–350 m μ nach Hydrierung mit Na₂S₂O₄ oder nach Reaktion mit Cyanid demonstriert werden.
3. Es kann die Pyridinium-Verbindung an einer intensiven Fluoreszenz nach Alkali-Behandlung und Anregung mit UV-Licht erkannt werden.

Wir haben bisher die Alkylierungsreaktion mit den drei carcinostatisch wirksamen Äthylennimin-Verbindungen „Tetramin“ (1-Äthylennimino-2-hydroxybuten-3), „TEM“ (2,4,6-Triäthylennimino-1,3,5-triazin) und „A 139“ (2,5-Dimethoxyäthoxy-3,6-

bisäthylennimino-benzochinon-1,4) demonstriert. Neben Nicotinsäureamid wird auch Nicotinsäure von diesen Substanzen alkyliert.

Im Falle der bisher näher untersuchten Reaktion von Nicotinsäureamid mit „Tetramin“ erfolgt die Bildung einer Pyridinium-Verbindung bei pH 6 wesentlich rascher als bei pH 7. Dies steht im Einklang mit der von uns früher beobachteten^{3,5)} pH -Abhängigkeit der Glykolyse-Hemmung. Zur Zeit prüfen wir, ob die Reaktion durch Enzyme beeinflusst wird.

Wir halten es für möglich, daß die beschriebene Reaktion für die carcinostatische Wirkung von Äthylennimin-Verbindungen verantwortlich ist. Durch Alkylierung von Nicotinsäureamid und Nicotinsäure würden diese der DPN-Synthese entzogen. Damit müßte die DPN-Konzentration abfallen, wie wir es bei der Behandlung von Jensen-Sarkom tragenden Ratten mit Äthylennimin-Verbindungen beobachtet und als Ursache für den Rückgang der Tumoren diskutiert haben⁴⁾. Man kann auf Grund dieses Wirkungsmechanismus verstehen, weshalb in der Klinik nach Behandlung von Tumorpacienten mit Äthylennimin-Verbindungen charakteristische Nicotinsäureamid-Mangelerscheinungen beobachtet werden⁶⁾. Man könnte auf Grund unserer Befunde versuchen, schädliche Nebenwirkungen der Behandlung mit Äthylennimin-Verbindungen durch Verabreichung hoher Konzentrationen an Nicotinsäureamid zu bessern.

Eingegangen am 24. November 1958 [Z 705]

¹⁾ I. M. Roitt, Biochem. J. 63, 300 [1956]. — ²⁾ H. Holzer u. G. Sedlmayr, Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie 189, 120 [1957]. — ³⁾ H. Holzer, P. Glogner u. G. Sedlmayr, Biochem. Z. 330, 59 [1958]. — ⁴⁾ H. Holzer u. H. Kröger, Biochem. Z. im Druck. — ⁵⁾ H. Holzer, G. Sedlmayr u. A. Kemnitz, Biochem. Z. 328, 163 [1956]. — ⁶⁾ Persönl. Mitteilg. v. Dr. N. Gerlich, Städt. Krankenanstalten Bielefeld.

Berichtigung

Im Aufsatz „Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation“ von Th. Bücher und M. Klingenberg, diese Zeitschrift 70, 552 [1958] müssen wir Folgendes berichtigen und ergänzen:

Seite 552, linke Spalte, Zeile 2: Wasserstoff statt Wasserstoff-Ionen. — Seite 552, linke Spalte, Zeile 5:

$\text{AH}_2 + \text{B} \rightleftharpoons \text{A} + \text{BH}_2$ statt $\text{AH}_2 + \text{B} \rightleftharpoons \text{A}^+ + \text{BH}_2^-$. — Seite 553, Tab. 1, in das letzte Feld rechts unten: –6 einfügen. — Seite 555, Tab. 2:

$$\frac{\Delta E'_0}{\Delta T} = -1 \text{ mV/Grad}^\circ \quad \text{statt} \quad \frac{\Delta E'_0}{\Delta T} = 0,01 \text{ mV/Grad}^\circ$$

Seite 556, linke Spalte, letzte Zeile: kann statt können. — Seite 566, Tab. 6, letzte Zeile: 0,8 statt 0,45 und 2,5 statt 3,3. — Seite 557, linke Spalte, Zeile 4: 1 bis 10 statt 1 bis 0,1. — Seite 557, Abb. 5, Legende Zeile 6: Erhöhter q_7 statt Erniedrigter q_7 . — Seite 558, rechte Spalte oben: die Tabelle gehört zur Legende von Abb. 9. — Seite 559, rechte Spalte, Zeile 23: ΔG statt $\Delta G'$. — Seite 559, linke Spalte, Zeile 2: im Zustand statt in Zustand. — Seite 560, Tab. 5: unter $\text{ATP}^{4-} (+ \text{H}_2\text{O}) \rightarrow \text{ADP}^{3-} + \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$ muß es heißen: $\Delta G_0 = + 2,0^{++}$ statt $\Delta G'_0 = + 2,0$. — Seite 560, rechte Spalte, Zeile 36 muß es heißen:

$$\frac{[\text{H}^+][\text{HPO}_4^{2-}][\text{ADP}^{3-}]}{[\text{ATP}^{4-}]} = 10^3$$

Seite 560, Tab. 5: Glycerat 3-P³⁻ statt Glycerat 3-P²⁻. — Seite 561, linke Spalte, Zeile 9 muß ergänzt werden zu: Pyruvat + DPN⁺ + P²⁻. — Seite 561, rechte Spalte, Abb. 13: sind für den linken Teil „Locusta“ und für den rechten Teil „Ratte“ als Überschrift zu ergänzen. — Seite 563, rechte Spalte, Zeile 18: 0,2 [Atm.] statt 0,02 [Atm.]. — Seite 565, Abb. 19 unter Gesamttextinkt. 50 statt 5,0.

Th. Bücher und M. Klingenberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Redaktion: (17a) Heidelberg, Ziegelhäuser Landstr. 35; Ruf 24975
Fernschreiber 04-61855 Foerst Heidelberg.

© Verlag Chemie, GmbH. 1958. Printed in Germany.

Alle Rechte vorbehalten, insbesondere die der Übersetzung. — Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. — All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photoprint, microfilm or any other means, without written permission from the publishers.

Verantwortlich für den wissenschaftl. Inhalt: Dipl.-Chem. F. Boschke, (17a) Heidelberg; für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3 · Fernsprecher 3635 · Fernschreiber 04-65516 chemieverl whh; Telegramm-Adresse: Chemieverlag Weinheimbergstr. — Druck: Druckerei Winter, Heidelberg