

Aus den Vorträgen:

Ein Chinazolon-Derivat mit starker antikonvulsiver Wirksamkeit

Karl-Heinz Boltze, Dietrich Lorenz und Maria Rüberg-Schweer,
Köln-Mülheim

Unter den Verbindungen der Chinazolon-Reihe zeichnet sich 2-(β -[Pyridyl-(2)]-äthanyl)-3-(2-methylphenyl)-chinazolinon-(4) (Versuchsbezeichnung B 169) durch besonders starke antikonvulsive Wirksamkeit aus.

Beim maximalen Elektroschock an der Maus betrug nach einmaliger oraler Gabe die DE_{50} $14,5^{+6.7}_{-4.6}$ mg/kg. Damit ist B 169 ebenso wirksam wie Phenobarbital, Phenytoin und Phenacemid, deutlich wirksamer als Primidon und etwa doppelt so wirksam wie Phenylchloracetylharnstoff, Methsuximid und N-(4-Sulfamoylphenyl)-butansultam-(1.4).

Beim Cardiazolschock an der Maus betrug die DE_{50} 145^{+18}_{-13} mg/kg (Dosis, die nach oraler Gabe den i.v. Cardiazolverbrauch bis zum Krampfeintritt verdoppelt). Beim Strychninkrampf ergab sich eine DE_{50} von 200^{+48}_{-39} mg/kg (Dosis, bei der die Toxizität gegenüber Strychnin bei 50 % der Tiere aufgehoben wird). In diesen Modellen ist B 169 demnach teils stärker, teils schwächer wirksam als die erwähnten Vergleichssubstanzen.

Die sedative Wirksamkeit von B 169 wurde bei der Maus im Balancetest an der waagerechten Stange und am Laufrad geprüft. Im ersteren Falle betrug die DE_{50} 120 mg/kg (Dosis, bei der 50 % der Tiere innerhalb von 5 Minuten von der Stange fallen), im letzteren 57,5 mg/kg (Dosis, bei der sich die Laufleistung von trainierten Mäusen um 50 % vermindert). B 169 zeigt also hier, ebenso wie andere bei der Grand mal-Epilepsie bewährte Vergleichssubstanzen, eine relativ starke Wirkung. Der hypnotische Effekt hingegen ist wesentlich geringer als bei anderen Antikonvulsiva. Die für B 169 an der Maus ermittelte DE_{50} betrug 1600 mg/kg (Dosis, bei der 50 % der Tiere 1 Stunde lang in der Seitenlage verharren).

Die Toxizität von B 169 ist derartig gering, daß sich eine DL_{50} nach oraler Gabe nicht ermitteln ließ; selbst Dosen von 6000 mg/kg wurden vertragen. Der aus dem Quotienten DL_{50}/DE_{50} errechnete Index wird mit > 414 für den Elektroschock und > 41 für den Cardiazolschock von keiner der Vergleichssubstanzen auch nur annähernd erreicht.

Im chronischen Fütterungsversuch zeigten Ratten nach 13-wöchiger Versuchsdauer bei durchschnittlichem täglichem Substanzverbrauch von 500 bis 600 mg/kg keinerlei toxische Erscheinungen.

Klinische Erfahrungen mit B 169 liegen bisher nicht vor.

Pharmakologische Analyse der Acetylpyridin-Vergiftung

H. Coper und H. Herken, Berlin-Dahlem

Nach Injektion von 3-Acetylpyridin entwickelt sich bei Ratten ein sehr eigenartiges Vergiftungsbild, bei dem neurologische Funktionsstörungen im Vordergrund stehen. Bei der Untersuchung von Tumoren haben Kaplan und Mitarbeiter gefunden, daß die DPN-Nucleosidase auch einen Austausch von Nicotinsäureamid gegen Acetylpyridin im DPN katalysiert, so daß ein abnorm strukturiertes DPN entsteht. Bisher war es noch nicht gelungen, dieses Acetylpyridin-DPN aus dem Gehirn zu isolieren. Diese Verbindung konnte jetzt im

Gehirn acetylpyridin-vergifteter Tiere nachgewiesen werden. Nach Abtrennung der DPN-Bande von den übrigen freien Nucleotiden des Gehirns durch Ionenaustauschchromatographie ergab die papierchromatographische Analyse, daß die DPN-Bande bei den acetylpyridin-vergifteten Tieren nicht einheitlich war. Durch chemische und spektrophotometrische Untersuchungen wurde sichergestellt, daß es sich bei der zweiten in der DPN-Bande mitlaufenden Substanz um 3-Acetylpyridin-DPN handelt. Die nach Reduktion der Verbindung mit Alkoholdehydrogenase und Einwirkung von KCN aufgenommenen Spektren waren mit den von Kaplan und Mitarbeitern mitgeteilten identisch. Der Anteil des 3-Acetylpyridin-Nucleotids am Gesamt-DPN des Gehirns betrug zwischen 6 und 10 %. Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß sich die Acetylpyridin-Verbindung vor allem an jenen Stellen des Gehirns konzentriert, in denen die Aktivität der DPN-ase besonders hoch ist. Das ist vor allem im Hypothalamus der Fall. In der Hirnrinde ist das Enzym wenig aktiv. Da sich Acetylpyridin-DPN in verschiedenen Dehydrogenasesystemen anders verhält als DPN, können die Folgen für den Gewebestoffwechsel, die durch den Einbau von 3-Acetylpyridin an Stelle von Nicotinsäureamid in das DPN entstehen, sehr mannigfaltig sein. Die Intoxikation mit 3-Acetylpyridin demonstriert die nachteiligen Folgen, die sich aus der Unspezifität eines wichtigen Enzymes im Zentralnervensystem ergeben.

Dünnschichtchromatographie beim toxikologischen Schlafmittelnachweis

H. Eberhardt und K. J. Freundt, Tübingen

Zunächst werden die Schlafmittel aus Körperflüssigkeiten mit Äther im Kutscher-Steu-del-Extraktor abgetrennt. Das Konzentrat wird sodann auf Kieselgelplatten, die mit Eosin präpariert sind, aufgetragen. Als Fließmittel dient bei der Chromatographie Piperidin/Petroläther (1:5). Die erhaltenen Substanzflecke werden unter der UV-Lampe entweder infolge Eigenfluoreszenz oder durch Fluoreszenzlöschung sichtbar. Zusätzlich kann zum Erkennen der Flecke mit Quecksilber-(I)-nitrat besprüht werden. Die Schlafmittel (W. Z.) Veronal, Luminal, Phanodorm, Medomin, Adalin, Bromural, Persedon, Noludar, Doriden, Valamin und Revonal verteilen sich auf die Laufstrecke von $R_f = 0,1$ bis $R_f = 0,9$. Nach Körperpassage treten bei therapeutischen Dosen der Schlafmittel teilweise nur noch deren Metaboliten auf. Im Fließmittelsystem Piperidin/Petroläther erhält man auch charakteristische Metaboliten-Verteilungen.

Über die Amin-Bildung durch Röntgenstrahlen

K. Flemming, Heiligenberg/Baden

Durch UV-Bestrahlung entstehen in den Lösungen bestimmter aromatischer Aminosäuren pharmakologisch wirksame Amine. Eine solche Amin-Bildung ist auch durch Röntgenstrahlen möglich, wie durch den Nachweis von Histamin in röntgenbestrahlten Histidin-Lösungen gesichert werden konnte. Jetzt wurden in Extrakten aus röntgenbestrahlten Lösungen von Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin die entsprechenden Amine, Phenyläthylamin, Tryptamin und Tyramin, gefunden. — Die Amin-Bildung durch Röntgenstrahlen wird durch Sauerstoff vermindert, durch Cystein und andere reduzierende Stoffe (Homocystein, Thioglycerin,

Ascorbinsäure) dagegen verstärkt. Die Verstärkungswirkung der reduzierenden Verbindungen fand sich auch in sauerstofffreien Lösungen und war hier noch erheblich größer als bei Gegenwart von Sauerstoff. Es gelang ein Nachweis der Aminbildung durch OH-Radikale. In Histidin-Lösungen, in denen solche Radikale auf anderem Wege als durch Röntgenstrahlen erzeugt wurden (photochemische Spaltung von H_2O_2), ließ sich ebenfalls Histamin nachweisen. – Der Radikalmechanismus läßt eine einheitliche Deutung für den Einfluß des Sauerstoffs und der reduzierenden Verbindungen zu, wenn man annimmt, daß HO_2 -Radikale die Amin-Bildung hemmen und daß das Verhältnis der gebildeten OH- und HO_2 -Radikale durch Sauerstoff zugunsten von HO_2 -Radikalen, durch reduzierende Stoffe dagegen zugunsten von OH-Radikalen verschoben wird.

Brenzcatechinamin-Freisetzung durch Calcium

A. Philippu und H. J. Schümann, Frankfurt/M.

In Versuchen an isoliert durchströmten Katzennebnennieren haben Douglas und Rubin gezeigt, daß Acetylcholin nur in Gegenwart von Calcium Brenzcatechinamine freisetzt. Versuche der Vortrr. an isoliert durchströmten Rindernebnennieren ergaben, daß, im Gegensatz zum Acetylcholin, die Wirkung der indirekt wirkenden sympathicomimetischen Amine Tyramin und β -Phenyläthylamin calcium-unabhängig ist.

In Inkubationsversuchen an isolierten Granula, den Speicherorganellen der Nebennierenmarkhormone – Adrenalin und Noradrenalin – fanden die Vortragenden, daß Calcium, ebenso wie Tyramin und Phenyläthylamin, Brenzcatechinamine freisetzt. Schon die physiologische Calcium-Konzentration des Blutplasmas ($2,5 \mu\text{Mol/ml}$) erwies sich als wirksam. Die Calcium-Wirkung unterscheidet sich jedoch von der Wirkung der untersuchten sympathicomimetischen Amine in zwei Punkten. 1. Calcium verursacht neben der Amin-Freisetzung auch eine gleichstarke Freisetzung von ATP; Tyramin und Phenyläthylamin dagegen setzen nur Brenzcatechinamine frei. 2. Die Amin-Freisetzung durch Calcium erfolgt sowohl bei 37°C als auch 0°C , während die sympathicomimetischen Amine bei 0°C unwirksam sind.

Acetylcholin, der physiologische Liberator der Brenzcatechinamine aus den Markzellen, vermag aus den isolierten Granula dieser Zellen auch in Gegenwart von Calcium keine Brenzcatechinamine freizusetzen.

Von den physiologischen Vorgängen, die zur Freisetzung der Markhormone führen, kann man sich folgende Vorstellung machen. Das bei der Erregung des *Nervus splanchnicus* freierwende Acetylcholin depolarisiert die Membran der chromaffinen Zelle und schafft damit die Bedingungen für einen erhöhten Calcium-Influx, wie aus Versuchen mit Calcium-45 von Douglas und Poisner hervorgeht. Calcium führt nun zur Hormon- und ATP-Freisetzung aus den Granula. Das in das Cytoplasma eingeströmte Calcium wird wahrscheinlich durch einen aktiven Transport aus der Zelle entfernt. [VB 581]

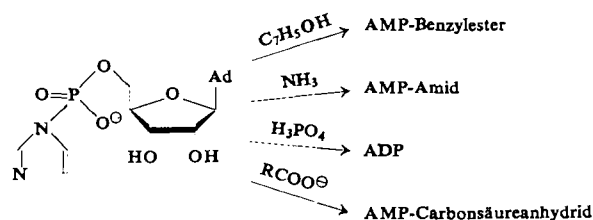
Enzym-Modelle

F. Cramer, Darmstadt

Colloquium, Univers. of Illinois, Urbana Ill., 3. April 1962 [1]

Die Enzymkatalyse kann unter dem Aspekt der „Hauptvalenzkatalyse“ (= Bildung einer Zwischenverbindung) und der „Nebenvalenzkatalyse“ (Enzym-Substrat-Bindung nur durch Van der Waalsche Kräfte oder H-Brücken) diskutiert werden. Vortr. diskutiert Modellreaktionen für diese beiden mechanistischen Möglichkeiten.

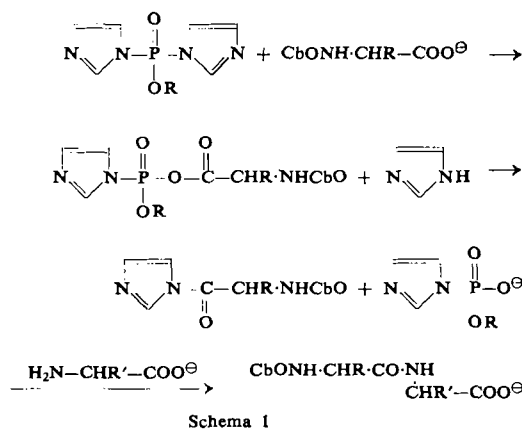
Phosphorylierte Imidazole übertragen den Phosphorsäure-Rest auf Alkohole, Amine, Phosphat- oder Carboxylat-Ionen (acyl-übertragende Reaktionen, z. B. [2])



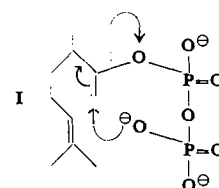
Die Reaktion von Phosphorylimidazolen mit N-geschützten Aminosäuren kann zu einer Peptidsynthese verwendet werden [3] (s. Schema 1).

Die alkylübertragende Wirkung der Phosphorsäure-Reste kann bes. an den Phosphaten und Pyrophosphaten der Terpenalkohole studiert werden. So zerfallen Geranylphosphat

und -pyrophosphat beim Ansäuern in ein komplexes Gemisch von Terpenen und Terpenalkoholen [4].



Linaloylpyrophosphat (I) lagert sich in alkalischem Medium überraschend glatt zu einem Gemisch von Geranyl- und Nerylpyrophosphat um; hier wird ein intramolekularer „push-pull“ Mechanismus diskutiert:



Als Beispiel für „Nebenvalenzkatalyse“ wird die Katalyse durch Einschlußverbindungen [5] genannt, bei der wegen der nahen räumlichen Nachbarschaft der funktionellen Gruppen und wegen der besonderen Verhältnisse an molekularen Oberflächen bestimmte Katalysen beobachtet werden. [VB 582]

[1] Ebenfalls vorgetragen: Yale University 12. 3. 1962, Harvard University 20. 3. 1962, Northwestern University 30. 3. 1962.

[2] F. Cramer u. H. Neunhoeffer, Chem. Ber. im Druck.

[3] Dissertation E. Ehrhardt, Darmstadt 1962; vgl. a. F. Cramer u. H. Schaller, Chem. Ber. 94, 1634 (1961).

[4] F. Lynen u. U. Henning, Angew. Chem. 72, 820 (1960); H. Eggerer, Chem. Ber. 94, 174 (1961).

[5] Vgl. F. Cramer, Angew. Chem. 73, 49 (1961) u. F. Cramer u. W. Kampe, Tetrahedron Letters im Druck.