

entnommen werden können. *Huber* und *Hoppe* gewinnen das Gleichungssystem aus den Sayreschen Bestimmungsgleichungen und können damit vor allem bei Schweratomstrukturen die Vorzeichen der Strukturfaktoren mit kleinem Schweratombeitrag bestimmen. *Main* und *Woolfson*, England, stellen dagegen lineare Gleichungen zwischen den Strukturfaktoren eines zentrosymmetrischen Kristalls auf, denen patternartige Funktionen zugrunde liegen. In Idealfällen können damit die Phasen bestimmt werden. *Anzenhofer* und *Hoppe*, München, verwendeten für die Vorzeichenbestimmung die „Gleitproduktmethode“. Sie beruht auf dem Satz, daß das Produkt der Elektronendichte eines Kristalls mit der um den Vektor „ r “ verschobenen Elektronendichte, integriert über den ganzen Kristallraum, dann Null ist, wenn der Vektor „ r “ zu einer Nullstelle der Patterson-Struktur führt und wenn die Elektronendichte eine positive Funktion ist. Gleichzeitig werden alle Strukturfaktoren dieser Produktfunktion zu Null. Daher lassen sich Vorzeichenbeziehungen zwischen Doppelprodukten von Strukturfaktoren aufstellen, die zur Vorzeichenbestimmung ausgewertet werden können. Das Verfahren ist im Prinzip verallgemeinerungsfähig für die Phasenbestimmung in azentrischen Kristallen.

T. Watanabe und *Y. Takaki*, Japan, schlugen für die Strukturanalyse eine modifizierte Fouriertechnik vor, die es gestattet – bei Arbeiten in Projektion – neben der Lokalisierung der Schweratomparameter, eine Unterscheidung zwischen Stickstoff- und Sauerstoffatomen zu treffen, was bei den üblichen Fourierprojektionen nur schlecht möglich ist. *Donohue*, USA, wies vor allem darauf hin, daß sich bei der Deutung der schon längst bekannten Fouriersynthese prinzipielle und methodische Fehler einschleichen können, denen in Zukunft stärkere Beachtung geschenkt werden sollte.

Eine von *Tollin*, England, angegebene Methode zur Bestimmung der Orientierung planarer Atomgruppen bezüglich der Kristallachsen, arbeitet direkt mit den Intensitäten. Das Programm führt im reziproken Raum die Operation aus, die im Kristallraum der Bildung eines Integrals der Patterson-dichte über eine ebene Scheibe entspricht, und zwar für alle möglichen Orientierungen dieser Scheibe. Das Verfahren wird zur Zeit zur Strukturbestimmung von Desoxyadenosin und Nihydrin verwendet.

Über ein verwandtes Prinzip berichtete *Scheringer*, Bonn. Hierbei zieht man bei der Verfeinerung Nutzen aus der Kenntnis, die man über den Aufbau einzelner starrer Atomverbände schon besitzt. Durch die Beibehaltung des Gerüstaufbaus der Atomgruppen werden nutzlose Verbesserungen innerhalb der Gruppen vermieden. Die Verfeinerung selbst erfolgt nach der Methode der kleinsten Quadrate.

Fischer, Frankfurt, brachte eine Erweiterung des Verfahrens der kleinsten Quadrate. Dabei wird zusätzlich zu den bisher üblichen Orts- und Temperaturparametern auch das Streuvermögen der Atome in die Menge der zu verfeinernden Parameter aufgenommen. Die Streufunktion wird durch eine analytische Näherung dargestellt. Man ermittelt so z. B. Besetzungsdichten von Punktlagen mit statistischer Verteilung der Atome und bestimmt das Mischungsverhältnis zweier Atomarten bei Besetzung derselben Punktlage.

Karle und *Karle*, USA, zeigten am Beispiel des Hexaglycyls die Anwendung von Wahrscheinlichkeitsmethoden auf Phasenbestimmungsprobleme. Die Struktur der Pseudozelle, die ein Viertel der wirklichen Zelle umfaßt, wurde direkt aus den Intensitäten berechnet, wobei 280 Phasen durch Wahrscheinlichkeitsmethoden gewonnen wurden. Die Durchführung einer dreidimensionalen Fouriersynthese der Pseudozelle unter Verwendung dieser Phasen und normierter Strukturfaktoren zeigte die Positionen aller Atome in der Zelle. Jedes Molekül besitzt dabei die Form eines 18er-Ringes.

Rossmann und *Blow*, England, stellten mit Hilfe von Patterson-Vektoren eine Rotations- und Translationsfunktion auf, die die relative Orientierung und Translation der Moleküle festlegt. Die Phasen werden dabei so festgelegt, daß die Elektronendichten an kristallographisch verschiedenen, aber chemisch identischen Punkten einander gleich sind. *Dorothy Hodgkin* und Mitarbeiter, Cambridge (England), bearbeiten

nach dem eben beschriebenen Verfahren das rhomboedrisch kristallisierende Zink-Insulin. Dieses weist in der asymmetrischen Einheit zwei Monomere vom Molgewicht 6000 auf, deren gegenseitige Lage durch eine zweizählige Rotationsachse bestimmt ist.

Hart und *Lang*, England, gelang erstmals die experimentelle Bestimmung der Phasenverhältnisse im Röntgenbeugungsbild durch kohärente, dynamische Interferenz von zwei gleichzeitig erzeugten Reflexen eines einzigen Kristalls.

Jagodzinski, Würzburg, sprach in einem Hauptvortrag über „Fehlorderungen in Kristallen“. Er teilt Fehlorderungsprobleme in zwei Arten ein:

1. Fälle, bei denen die Interferenzprofile der Reflexe unverändert bleiben. Hier liegt immer eine geometrische Fernordnung des Translationsgitters vor, d. h. es sind nur bestimmte Gitterplätze besetzt.
2. Fälle, in denen die Veränderung der Reflexprofile eine wesentliche Rolle spielt.

— Aus der Analyse einzelner Interferenzprofile läßt sich allerdings noch nicht die Natur der Fehlordnung ableiten. Nur das Gesamtverhalten der Interferenzen gibt wesentliche Aufschlüsse. Etwas klarer sind die Verhältnisse bei Überperioden, die gleichgültig welcher Art, immer Satellitenreflexe erzeugen. Die Koordinatenabhängigkeit der Intensität der Haupt- und Satellitenreflexe gibt Auskunft über die Art der Überperiode. — In Analogie zu den Reflexverbreiterungen durch thermische Schwingungen lassen sich auch die Interferenzprofile nach der Methode der Satellitenreflexe behandeln.

Renninger, Marburg, unterscheidet neben eingefrorenen Gitterverzerrungen, die schon beim Wachstum entstehen und nicht mehr beeinflußt werden können, solche reversibler Natur. Diese entstehen bei jeglicher Oberflächenverletzung, z. B. beim Ritzen oder Schleifen, und erstrecken sich durch den ganzen Kristall. Wird die Verwundung der Oberfläche weggeätzt, so verschwindet auch die Gitterverzerrung.

Schubert, Stuttgart, fand bei messingartigen Legierungsphasen mit Stapeländerung der Überstruktur, daß der reziproke Abstand der Stapeländerungen eine lineare Funktion der Valenzelektronen-Konzentration ist, was sich durch eine bestimmte Struktur des Valenzelektronengases erklären läßt. Bei einigen Legierungen zwischen Übergangs- und B-Metallen ergibt sich die Folgerung, daß die Valenzelektronen der B-Komponente zusammen mit den Außenelektronen der Übergangsmetallkomponente eine gemeinsame Korrelation bilden.

Tagagi, England, leitet aus den fundamentalen Wellengleichungen eine dynamische Beugungstheorie für einen verzerrten Kristall ab. Er kommt zu einem System von verallgemeinerten Darwin-Gleichungen, das die räumliche Variation der Amplitude des einfallenden und des gebrochenen Röntgen- oder Elektronenstrahls beschreibt und das im Zweistrahlensfall zu einer hyperbolischen partiellen Differentialgleichung für jede Welle reduziert werden kann. Die Lösung gelingt mit Riemann-Funktionen und führt zu einem Integral über die Eintrittsoberfläche. Bei fehlerfreien Kristallen kann das Wellenfeld an der Austrittsoberfläche für jede praktisch vorkommende Art von einfallendem Strahl abgeleitet werden. Bei leicht verzerrten Kristallen sind die Gleichungen einer numerischen Lösung zugänglich.

Hosemann, Berlin, referierte über neue Befunde bei Parakristallen. Für deren Beschreibung ist die Annahme neuartiger, in echten Kristallen nicht anzutreffender Gitterstörungen notwendig. Neben den schon vor einigen Jahren aufgefundenen Makrogittern in natürlichen Eiweißen und in synthetischem Polyäthylen werden jetzt auch parakristalline Gitter in atomaren Dimensionen gefunden.

Auf dem Gebiet der Instrumentation ist neben dem allgemeinen Trend zur Automation vor allem die Entwicklung von Tieftemperaturkameras wichtig.

Klippling, Berlin, beschrieb ein Gerät für Aufnahmen bei Temperaturen bis herab zu 2,5°K. Die Strukturanalyse bei Heliumtemperaturen dient vor allem zur Untersuchung der Fermi-Oberflächen und der Bänderstruktur der Metalle und Halbmetalle und zur Aufklärung von Kern-Quadrupol-

spektren, die unter Umständen die Ableitung der räumlichen Verteilung der Leitungselektronen einiger Kristalle ermöglichen.

Smith, England, benutzte erstmalig zur Aufnahme von Röntgendiagrammen den von der bildmäßigen Photographie her bekannten Polaroidfilm. Die Belichtungszeiten verkürzen sich dabei beträchtlich, während das fertige Bild etwa 10 Sekunden nach der Aufnahme vorliegt.

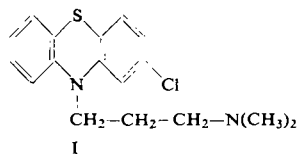
Jumpertz, Bonn, entwickelte einen Dreh-Präzessions-Retiograph, der die Untersuchung sehr kleiner Einkristalle in der Größe von 10–100 μ gestattet, was bei Verwendung normaler Goniometer auf größte Schwierigkeiten stößt. Das angegebene Gerät gestattet die nahezu vollständige Aufzeichnung des reziproken Gitters ohne Neujustierung des Kristalls.

[VB 632]

Action Mechanisms and Metabolism of Psychoactive Drugs Derived from Phenothiazine and Structurally Related Compounds

7. und 8. September 1962 Paris

Die meisten Untersuchungen befaßten sich mit Chlorpromazin (I), dem heute noch am meisten angewandten ersten Körper dieser Reihe psychoaktiver Phenothiazin-Derivate.



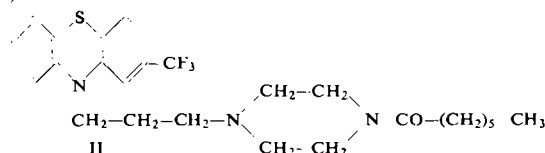
Der Abbau dieser Verbindung im menschlichen und tierischen Organismus beginnt gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Moleküls, so daß eine Vielzahl von Abbauprodukten im Urin gefunden werden kann. Der Schwefel wird bis zur Sulfoxyd-Stufe, niemals aber bis zum Sulfon oxydiert. Die Dimethylamino-Gruppe wird im Organismus stufenweise entmethyliert. An beiden Benzol-Kernen kommt es zur Hydroxylierung. Die freien Phenole konnten beim Menschen nicht nachgewiesen werden, sondern werden entweder mit Glucuronsäure oder mit Schwefelsäure verestert. In erster Linie entstehen Monoglucuronide und wesentlich weniger Diglucuronide. Etwa 60% der im Urin ausgeschiedenen Metabolite liegen als Glucuronsäureester vor, 25% sind ätherlöslich.

Wesentlich anders als im Organismus verläuft der Abbau von Phenothiazin-Derivaten unter dem Einfluß von UV-Strahlung. Hier treten freie Radikale auf, die im ESR-Spektrum nachgewiesen werden (L. H. Piette, G. Bulow, I. S. Forster, Palo Alto, Californien; C. Lagercrantz, Göteborg). Die freien Radikale treten nur unter aeroben Bedingungen auf.

In-vitro-Untersuchungen von J. H. Quastel (Montreal) an Rattenhirnschnitten zeigten bei einer Konzentration von 0,2 mM an Chlorpromazin, daß die Atmung in Gegenwart von Glucose, Pyruvat oder Glutamat, nicht aber von Succinat als Substrat deutlich gehemmt war. Die mit K^+ stimulierte Atmung der Hirnschnitte wurde ebenso wie die elektrisch aktivierte deutlich stärker gehemmt. Im Gegensatz zur Atmungshemmung durch Barbiturate nimmt unter den Versuchsbedingungen von Quastel die Hemmung während der Inkubation zu. Der Übergang von Glucose in Glutamin wird bei einer Konzentration des Medikamentes, die bereits eine deutliche Hemmung der Atmung ergibt, nicht nennenswert beeinflusst. Die Tatsache, daß die stärkste Hemmwirkung auf die K^+ -aktivierte Atmung erfolgt, führt zu dem Schluß, daß die Wirkung in erster Linie an der Nervenzellmembran erfolgen muß. Imipramin wirkt unter den angegebenen Versuchsbedingungen ebenso wie Chlorpromazin. In der Diskussion wurde die völlig verschiedene klinische Wirkung dieser beiden Medikamente als wesentliches Argument gegen den von Quastel als für die Wirkung wesentlich angesehenen Mechanismus angeführt.

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Phenothiazin-Derivaten, über die E. J. VanLoon (Philadelphia) berichtete, zeigten, daß diese Medikamente aus dem Blutweg außerordentlich schnell von der Leber aufgenommen werden, so

daß die Konzentration im Blut der Vena portae etwa 2- bis 3-mal so hoch lag wie im Blut der abführenden Lebervenen. Beim Frosch (*Rana pipiens*) und dem Flachfisch *Lophosetta maculata* kommt es unter dem Einfluß von Chlorpromazin und anderen Phenothiazin-Derivaten beim licht-adaptierten Tier zur Dunkelfärbung der Hautoberfläche. Am wirksamsten waren hierbei Fluphenazin und Trifluphenazin. Wirksam waren auch alle untersuchten Derivate mit einem Piperazin-Ring in der Seitenkette und solche mit der Dimethylamino-Gruppe. Allein unwirksam war Mepazin, das einen Piperidin-Ring in der Seitenkette trägt. Auch „Imipramin“ bewirkt ein Dunkelwerden beim Fisch. Untersuchte MAO-Hemmer hatten in allen Fällen ein Hellwerden des dunkeladaptierten Tieres zur Folge (G. F. Scott, Oberlin, Ohio).



Über ein außerordentlich lang wirkendes Phenothiazin-Derivat berichtete S. M. Hess (New Brunswick, N.J.). Fluphenazin-önanthate (II), das in Sesamöl gelöst injiziert wurde, führte im Tierversuch zu einer über 4 Wochen anhaltenden Sedierung. Beim Hund blieb die antiemetische Wirkung nach einer einmaligen Gabe 50 Tage lang erhalten, so daß es in dieser Zeit nicht gelang, durch Injektion von Apomorphin Erbrechen auszulösen. Auch beim Menschen reichte eine einmalige Injektion bei der antipsychotischen Therapie für die Dauer von 2 Wochen. Das Medikament dringt nur außerordentlich langsam aus dem Blut ins Gehirn. Die im Urin ausgeschiedenen Mengen des Medikamentes selbst oder seiner Abbauprodukte lagen unter der Nachweisbarkeitsgrenze.

H. S. Posner (Washington) untersuchte die pharmakologischen Eigenschaften der im Organismus aus Chlorpromazin und Promazin entstehenden Verbindungen. Die Sulfoxyde waren in allen Fällen inaktiv. Der Wegfall einer Methylgruppe war ohne nennenswerten Einfluß auf die Wirksamkeit, während bei dem als Abbauprodukt auch diskutierten N-Oxyd eine Verschiebung des Wirkungscharakters beobachtet werden konnte. In der Promazin-Reihe waren die hydroxylierten Derivate (2- bzw. 4-) fast so aktiv wie das Ausgangsmaterial, während das 1-Hydroxyl-Derivat deutlich schwächer wirkte.

Die Speicherung von Phenothiazinen in Teilen des Auges wurde von J. Rutschmann (Basel) behandelt. Eine erhebliche Ablagerung in Iris, Netzhaut und Aderhaut wurde nur bei pigmentierten Tieren nachgewiesen, nicht aber bei Albinos. Überraschenderweise wurde die stärkste Anreicherung mit Chlorpromazin beobachtet, bei dem im Gegensatz zu den anderen untersuchten Phenothiazin-Derivaten noch nie eine Retinopathie beobachtet worden ist.

T. Berti (Padua) berichtete über Unterschiede im Abbau von Phenothiazinen in Abhängigkeit von der Spezies, Geschlecht