

(Fp = 135 °C), $(C_6H_5)_3SnSeGe(C_6H_5)_3$ (Fp = 133 °C) und $(C_6H_5)_3SnSPb(C_6H_5)_3$ (Fp = 138 °C), deren Methylanaloga auf anderem Wege bereits früher hergestellt wurden [2].

Eingegangen am 17. Dezember 1962 [Z 412]

[1] G. Wittig et al., Liebigs Ann. Chem. 571, 167 (1951).

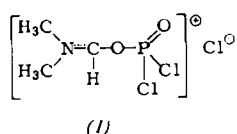
[2] I. Ruidisch u. M. Schmidt, Chem. Ber., im Druck.

Acetylen-Derivate durch Fragmentierung

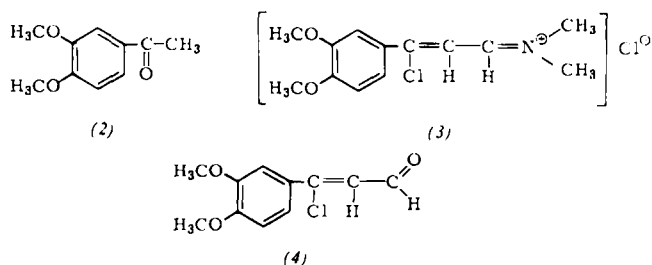
Von Prof. Dr. K. Bodendorf und Dr. P. Kloss

Pharmazeutisch-chemisches Institut der TH Karlsruhe

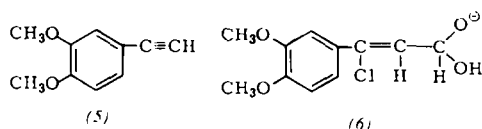
Die Umsetzung von Ketonen mit dem Vilsmeier-Komplex (1) gibt α,β -ungesättigte Chloraldehyde [1].



Bei der Umsetzung von Acetoveratron (2) mit 1 konnten wir über (3) durch Hydrolyse β -Chlor-3,4-dimethoxyzimtaldehyd (4) (Fp = 116–117 °C) in 60 % Ausbeute erhalten.



(4) gibt mit Alkali in etwa 80-proz. Ausbeute 3,4-Dimethoxyphenylacetylen (5) (Fp = 72–73 °C) [2].



Bei der Reaktion entsteht offenbar durch Addition eines Hydroxylions an den Aldehyd das fragmentierbare Zwischenprodukt (6), das in das Acetylen-Derivat, Chlor-Ionen und Ameisensäure zerfällt.

Analog erhielten wir aus Acetophenon über β -Chlorzimtaldehyd Phenylacetylen und aus p-Methoxyacetophenon über β -Chlor-p-methoxyzimtaldehyd p-Methoxyphenyl-acetylen. Die neue Reaktion gestattet es verhältnismäßig einfach viele Acetylen-Derivate herzustellen.

Eingegangen am 14. Dezember 1962 [Z 411]

[1] Z. Arnold u. J. Zemlička, Proc. chem. Soc. (London) 1958, 227.

[2] C. Schöpf et al., Liebigs Ann. Chem. 544, 61 (1940).

N-silylierte Alkyl- und Aryl-aminosulfane

Von Dr. O. Scherer und Prof. Dr. Max Schmidt

Institut für Anorganische Chemie der Universität Marburg/L.

Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid [1] $[(CH_3)_3Si]_2NNa$ (1) eignet sich nicht nur zum schrittweisen nucleophilen Abbau des elementaren Schwefels (S_8 -Ring) [2], sondern auch ausgezeichnet zur Spaltung von S-S-Bindungen in Sulfan-Derivaten, wie wir an den Alkyl- bzw. Aryl-di-sulfanen zeigen konnten. Nach



entstehen in benzolischer Lösung nahezu quantitativ neben dem entspr. Mercaptid die unsymmetrischen Monosulfane Phenyl-bis-(trimethylsilyl)-aminosulfan (2), $K_{p1} = 87-88^\circ C$ n-Butyl-bis-(trimethylsilyl)-aminosulfan, $K_{p1} = 71-72^\circ C$ Äthyl-bis-(trimethylsilyl)-aminosulfan, $K_{p1} = 36-37^\circ C$. Die Reaktionsfreudigkeit nimmt dabei in der Reihe $C_6H_5 > C_2H_5 > C_4H_9$ ab.

(2) erhielten wir auch nach



doch stellt angesichts der unangenehmen Eigenschaften und meist recht komplizierten Darstellung der Chlororganyl-sulfane („Sulfonylchloride“) die nucleophile Spaltung von Disulfanen nach Gl. (1) den viel besseren Weg zur Synthese der Organyl-aminosulfane dar. Eine entsprechende Spaltung längerkettiger organischer Sulfane wird z. Zt. untersucht.

Eingegangen am 12. Dezember 1962 [Z 409]

[1] U. Wannagat u. H. Niederpruem, Chem. Ber. 94, 1540 (1961).

[2] O. Scherer u. M. Schmidt, Naturwissenschaften, im Druck.

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Physiologische und Pharmakologische Chemie

Vom 26. bis 29. September 1962 tagten in Wien gemeinsam die Deutsche Gesellschaft für Physiologische Chemie und die Österreichische Biochemische Gesellschaft. Ihnen schloß sich die Deutsche Pharmakologische Gesellschaft an.

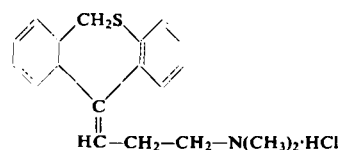
Aus den Vorträgen:

Über Prothiaden — eine neue Substanz mit antidepressiver Wirkung

O. Benešová, Z. Bohdanecký und Z. Votava, Prag

Prothiaden, 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenz(b,e)thiepin-hydrochlorid, ist eine neue Substanz mit

antidepressiver Wirkung, die von Protiva und Mitarb. 1962 synthetisiert wurde.



Das Verhalten der Kaninchen nach Prothiaden-Gaben (5–10 mg/kg i.v.) ähnelt qualitativ (Relaxation der Extremitäten) dem nach Amitriptylin-Dosen; Prothiaden ist aber weniger toxisch.

Hinsichtlich der Blockierung der Physostigmin-EEG-Aktivität (*Benešová* und Mitarb. 1962) bei Kaninchen mit eingeleiteten kortikalen und subkortikalen Elektroden hat Prothiaden die gleiche Wirkung wie Amitriptylin.

Beim Test der Autostimulation an Ratten (*Olds, Milner* 1954) zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Selbstreizung nach Prothiaden-Gabe (1,5 mg/kg i.p.). Dieser Befund kann Bedeutung für den Gebrauch von Prothiaden als antidepressivem Heilmittel erlangen, wenn man *Steins* Theorie (1962) in Betracht zieht, wonach Depressionen beim Menschen durch eine Hemmung des Zentrums für positive Motivation hervorgerufen werden.

Reserpin und Harnstoff-Bildung

H. Balzer und D. Palm, Frankfurt/M.

An Mäusen bewirkt Reserpin (5 mg/kg s. c.) eine Hemmung der Harnstoff-Ausscheidung innerhalb 17 h um 50% (-19 mg). Der Serumharnstoff steigt auf Grund der Ausscheidungshemmung um 40% an, jedoch nicht auf den der gemessenen Retention entsprechenden Wert. Es wurde daher die Harnstoffbildung in vivo mit Hilfe von ^{14}C -Harnstoff bestimmt. Reserpin steigert die Harnstoffbildung in der ersten Stunde von 26 auf 42 $\mu\text{g}/\text{min}$ und vermindert sie von der ersten bis zur 20. Stunde von 41 auf 23 $\mu\text{g}/\text{Minute}$. 50 mg/kg Cortisol® haben keinen Einfluß auf die Harnstoffbildung. Bei nephrektomierten Mäusen steigt innerhalb 24 h die Harnstoffkonzentration im Serum auf ca. 3000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nach Reserpin (5 mg/kg s. c.) findet sich auch bei nephrektomierten Tieren in der ersten Stunde eine erhöhte Zunahme des Serumharnstoffs; eine Harnstoffkonzentration von 3000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ wird aber erst nach 48 h erreicht. Die mittlere Überlebenszeit nephrektomierter Kontrolltiere beträgt 32 h; Reserpin verlängert die Überlebenszeit auf 50 Stunden. 50 mg/kg Luminal und 7,5 mg/kg Chlorpromazin s.c. verursachen in den ersten 10 h ebenfalls eine Einschränkung der Harnstoffbildung. Auf Grund der kürzeren Wirkungsdauer tritt keine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit nephrektomierter Tiere ein. Der Vergleich der Wirkung von Reserpin und Cortisol ergibt, daß, obwohl beide Substanzen einen Anstieg des Organglykogens auf Grund einer Gluconeogenese hervorrufen, keine kausalen Beziehungen zwischen Harnstoffbildung und Gluconeogenese bestehen.

Bildung und Ausscheidung von Vanillinsäure beim Menschen

W. Dirscherl, A. Wirtzfeld, B. Brisse und H. Thomas, Bonn

Dirscherl und *Schmidtman* haben 1958 erstmalig Vanillinsäure aus menschlichem Harn isoliert. Die Ausbeute (40 mg aus 1000 l) konnte inzwischen auf mindestens das 100fache gesteigert werden. Die Vanillinsäure-Ausscheidung zeigt beträchtliche Schwankungen; im Harn von 12 gesunden Versuchspersonen wurden Werte von etwa 4 bis etwa 20 mg/Tag (im Mittel 10 mg) ermittelt.

In Selbstversuchen (2 Personen) konnte gezeigt werden, daß die Vanillinsäure-Ausscheidung bei Weglassen pflanzlicher Nahrung stark absinkt (unter 1 mg/Tag). Die Hauptmenge der Vanillinsäure ist pflanzlichen Ursprungs. Die Einnahme von Lignin führte zu vermehrter Ausscheidung von Vanillinsäure.

Die endogene Vanillinsäure ist das Endabbauprodukt von Adrenalin und Noradrenalin, wie *Dirscherl, Thomas* und *Schriebers* (1962) in Durchströmungsversuchen an der Rattenleber bereits nachgewiesen haben. Auch menschliche Leber ist zur Vanillinsäure-Bildung befähigt (Homogenate von operativ gewonnener und Autopsie-Leber).

Bei den Durchströmungsversuchen an Rattenleber zeigte sich, daß ein Teil der Vanillinsäure als Konjugat mit Glycin vorliegt; es konnte einwandfrei isoliert und identifiziert werden.

Der Stoffwechsel von N-(2,6-Dioxo-3-piperidyl)-phthalimid (Thalidomid)

J. W. Faigle, H. Keberle, W. Riess und Karl Schmid, Basel

An der Ratte wurden Resorption, Verteilung und Ausscheidung des Thalidomids nach oraler Verabreichung eines im Phthalyl-Rest mit ^{14}C markierten Präparates ermittelt [1]. Untersuchungen an Hunden zeigten, daß die Verbindung im Organismus fast vollständig durch hydrolytische Reaktionen abgebaut wird. Im Urin der Hunde konnte durch Isotopenverdünnungsanalysen die Anwesenheit aller theoretisch möglichen, durch die Art der ^{14}C -Signierung erfaßbaren Hydrolyseprodukte des Thalidomids bestimmt werden. Wie Tabelle 1 zeigt, wurden so 75% der im Harn vorliegenden Radioaktivität zugeordnet.

| | |
|---|--------|
| 1. Thalidomid | 1,8 % |
| 2. N-Phthalyl-D,L-glutaminsäure | 9,1 % |
| 3. N-Phthalyl-D,L-glutamin | 13,7 % |
| 4. N-Phthalyl-D,L-isoglutamin | 2,0 % |
| 5. N-(o-Carboxybenzoyl)-D,L-glutaminsäureimid | 22,8 % |
| 6. N-(o-Carboxybenzoyl)-D,L-glutaminsäure | 4,7 % |
| 7. N-(o-Carboxybenzoyl)-D,L-glutamin | 6,4 % |
| 8. N-(o-Carboxybenzoyl)-D,L-isoglutamin | 8,4 % |
| 9. Phthalsäure | 6,1 % |
| Summe | 75,0 % |

Die in der Bilanz fehlenden 25% verteilen sich möglicherweise auf hippursäure-analoge Paarungsprodukte der Verbindungen 5, 6, 7 und 8. Eine Hydroxylierung des Thalidomids bzw. seiner Metaboliten in 3-Stellung des Phthalsäure-Rings konnte entgegen der Vermutung von *R. T. Williams* [2] nicht bestätigt werden. Desgleichen wurden keine Anhaltspunkte für eine enzymatische Decarboxylierung der Metaboliten 2, 3, 6 und 7 zu Phthalsäure-Derivaten der γ -Aminobuttersäure [1] gefunden.

Die biologischen Umwandlungsprodukte des Thalidomids sind körperfremde Derivate der Glutaminsäure; die Ursache für die Nebenwirkungen des Präparates kann daher in einer Störung des Glutaminsäure-Stoffwechsels liegen.

Schutzwirkung von Äthylpalmitat gegen Röntgenstrahlen

K. Flemming und Christa Flemming, Heiligenberg

Literaturangaben weisen auf Beziehungen zwischen der Milz und der Strahlenempfindlichkeit von Versuchstieren hin; in diesem Zusammenhang wurde über eine Strahlenschutzwirkung der operativen Milzentfernung (Splenektomie) berichtet. Es erschien interessant, den Einfluß des Äthylpalmitats auf die Strahlenwirkung bei Mäusen zu prüfen, denn dieser Stoff soll destruktive Veränderungen in der Milz herbeiführen, die nach Art und Ausmaß als „chemische Splenektomie“ bezeichnet worden sind. — Wir fanden zunächst an unbestrahlten Mäusen, daß der Reinheitsgrad des Präparates für die Verträglichkeit intravenös injizierter Äthylpalmitat-Emulsionen wichtig ist. 100 mg hochgereinigtes Äthylpalmitat (puriss.) wirkten bei mehr als 80% der Tiere tödlich, eine gleich große Dosis eines weniger reinen Präparates (techn.) dagegen nur bei 5 bis 20%. Die weiblichen Mäuse waren etwas empfindlicher als die männlichen.

Äthylpalmitat hatte eine erhebliche Strahlenschutzwirkung (53%), wenn es in Dosen von 25 bis 100 mg 24 bis 72 h vor der Bestrahlung intravenös injiziert wurde; das hochgereinigte und das weniger reine Präparat wirkten gleich stark. Die Äthylpalmitatwirkung war dosisabhängig; sie nahm mit steigender Dosis zu. Es fand sich ferner eine Zeitabhängigkeit der Strahlenschutzwirkung. Sie war am stärksten, wenn das

[1] *J. W. Faigle, H. Keberle, W. Riess u. K. Schmid, Experientia* 18, 389 (1962).

[2] *R. L. Smith, R. A. D. Williams u. R. T. Williams, Life Sciences* 1962/7, 333.