

spalten lassen, wurde für die Kombination (1) + (2) bewiesen: Bei $\frac{3}{4}$ stdg. Umsetzung mit Natriumhydrazid in hydrazinhaltigem Äther bei 0 °C und anschließender Wasserzugabe ging Diglycyl-L-prolin (4) praktisch ganz in Diglycylhydrazid und Prolin [3] über; Glycinhydrazid entstand nur in Spuren.

Versuche zur selektiven Spaltung von Proteinen an den Aminosäuren Prolin und 4-Hydroxy-prolin erscheinen aussichtsreich, da im wasserfreien Hydrazin [4] ein für Natriumhydrazid und Proteine gleichermaßen geeignetes Lösungsmittel zur Verfügung steht und die natürlichen Aminosäuren

– mit Ausnahme der S-haltigen – bei 0 °C gegen Natriumhydrazid beständig sind.

Eingegangen am 24. Oktober 1963 [Z 605]

[1] Neben Benzoyl-hydrazin entsteht auch symm. Dibenzoyl-hydrazin.

[2] Analoge Spaltungsversuche mit Natriumamid in Äther bei 0 °C bzw. 35 °C waren erfolglos.

[3] Ob dabei Racemisierung des L-Prolins eintritt, ist noch ungeklärt.

[4] Wasserfreies Hydrazin spaltet Peptid-Bindungen bei 0 °C äußerst langsam.

VERSAMMLUNGSBERICHTE

III. Internationaler Kongreß für Chemotherapie

Vom 22. bis 27. Juli fand in Stuttgart der III. Internationale Kongreß für Chemotherapie, verbunden mit der ersten Generalversammlung der „Internationalen Gesellschaft für Chemotherapie“ statt. Der Kongreß brachte mit über 1000 Wissenschaftlern aus 43 Ländern und 376 Vorträgen einen großen Zuwachs für die erst vor wenigen Jahren gegründete Gesellschaft. Die früheren Tagungen fanden 1959 in Genf mit rund 400 Teilnehmern und 18 Vorträgen sowie 1961 in Neapel mit 600 Teilnehmern und 186 Vorträgen statt.

Die Themen des Kongresses befaßten sich vor allem mit der Chemotherapie bakterieller Infektionen (einschließlich Tuberkulose), der Chemotherapie der Viruserkrankungen und der Chemotherapie von Neoplasmen. Daneben standen die Chemoprophylaxe und Chemotherapie von Strahlenschäden, die Chemotherapie der Tropenkrankheiten und die Chemotherapie von Autoimmunkrankheiten auf dem Programm. Außerdem wurden in geringerem Umfang die Chemotherapie der Mykosen und der Hämochromatosen und u.a. auch die Zusammenhänge zwischen Chemotherapie und Embryopathien behandelt. Außerhalb des eigentlichen Programms standen Fragen der Kontrolle der Chemotherapeutica und besonders des internationalen Informationsaustausches über Antibiotica.

Während in einem großen Teil der Vorträge die Fragen der praktischen Anwendung der Chemotherapeutica, ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen, ihrer Dosierungen, der Möglichkeiten von Kombinationstherapien, der Umgehung von Resistenzerscheinungen, der Verteilung der Chemotherapeutica im Gewebe, der experimentellen Bestimmungsmethoden usw., behandelt wurden, befaßte sich ein anderer großer Teil der Beiträge mit der wissenschaftlichen Fundierung der Chemotherapie, also mit der Erforschung der biochemischen Wirkungsweise, der Pharmakokinetik, den Ursachen der Resistenzbildung und der Verbesserung der Prüfmethoden. Ein dritter, kleinerer Teil der Vorträge war der Vorstellung neuer Chemotherapeutica gewidmet. Nur auf diesen Teil wird näher eingegangen; einige der neueren Präparate sollen mit ihren spezifischen Wirkungen zusammengestellt werden [*].

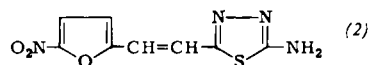
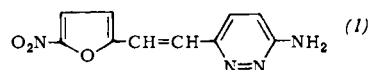
Neue Chemotherapeutica zur Behandlung bakterieller Infektionen

Bei den Chemotherapeutica zur Behandlung bakterieller Infektionen wurde über neuere Nitrofuranyl-Verbindungen und Sulfonamide sowie über verschiedene weitere synthetische Verbindungen und über einige neue Antibiotica berichtet.

Zwei neue Nitrofurane, die unter den Bezeichnungen HB 115 (1) und HB 126 (2) auf ihre baktericide und bakterio-

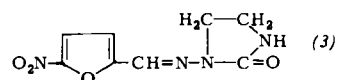
[*] Die Vorträge des Kongresses erscheinen vollständig im Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart, etwa Frühjahr 1964.

statische Wirkung in vitro und in vivo untersucht wurden, wurden von W. Vömel (Mannheim) beschrieben. Diese besitzen gegenüber den bekannten Nitrofuranen erheblich (um 1 bis 2 Zehnerpotenzen) größere antibakterielle Aktivität in vitro, die bei äußerlicher Anwendung ausgenutzt werden kann. Bei oraler Gabe erhält man hohe antibakterielle



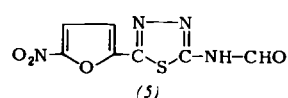
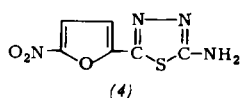
Aktivität in den Exkrementen; beide Substanzen sind daher vorwiegend zur Bekämpfung von Harnweg- und Darminfektionen geeignet. Wirksame Blut- und Gewebespiegel gegen allgemeine bakterielle Infektionen werden mit ihnen nicht erzielt.

J. R. O'Connor und Mitarbeiter (Norwich) stellten ebenfalls eine neue harnwirksame Nitrofuranyl-Verbindung, NF 246, (3), vor. Diese unterscheidet sich von Furadantin durch einen



Imidazolidinonring an Stelle des Hydantoinrings. NF 246 eignet sich besonders zur Behandlung chronischer Harnwegsinfektionen, die sich im Gegensatz zu den akuten Infektionen nur schwer angehen lassen.

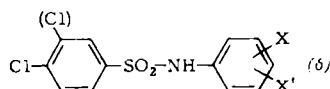
Von K. Skagius (Uppsala) und anderen Autoren wurde über Untersuchungen mit 5-(5'-Nitro-2'-furyl)-2-amino-1,3,4-thia-



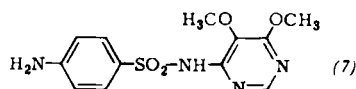
diazolen berichtet. Am wirksamsten erwiesen sich das 2-Amino-5-(5'-nitro-2'-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4) und das 2-Formylamino-5-(5'-nitro-2'-furyl)-1,3,4-thiadiazol (5), die unter den Prüfbezeichnungen Ph 778/1B und Ph 778/78 getestet wurden. Sie haben sich z. T. mit recht gutem Erfolg zur Behandlung von Darminfektionen durch Coli-Bakterien, Salmonellen und Shigellen bewährt.

In den Referaten über neuere Sulfonamide wurde u.a. von E. Jeney und T. Zsolnai (Debrecen) über die bakteriostatischen und fungistatischen Wirkungen von N-Aryl-methan- und N-Aryl-3,4-dichlorbenzol-sulfamiden berichtet. Einige dieser Verbindungen, die im N-Aryl-Ring in m- und/oder

p-Stellung mit Halogen substituiert sind, wirken sowohl auf die gegen Sulfanilamide empfindlichen *Staph. aureus*-Stämme als auch gegen die dagegen resistenten *Staph. aureus*- und *albus*-Stämme mehr oder weniger bakteriostatisch. Gegen gramnegative Bakterienstämme sind sie wirkungslos. Die Mehrzahl der untersuchten Verbindungen war ferner fungistatisch wirksam. Auf Grund der in vitro erhaltenen Ergebnisse werden z.Zt. einige mit Halogen [XX' in (6)] substituierte N-Phenyl-Derivate der 4-Chlor- und 3,4-Dichlorbenzolsulfamide (6) bei Pyodermien, die durch grampositive Bakterien verursacht werden, sowie zur lokalen Behandlung von Dermatomykosen klinisch geprüft.

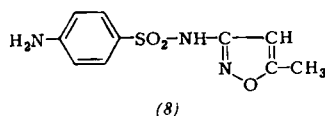


E. Böhni und Mitarbeiter (Basel) untersuchten die Zusammenhänge zwischen Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung bei substituierten 2-, 4- und 5-Sulfanilamidopyrimidinen. Die Aktivität ist streng strukturgebunden. Nur durch Methyl-, Methoxy-, Dimethoxy-, Methyl- und Methoxy-, Halogen-, oder Halogen- und Methoxy-Substitution am Pyrimidinring läßt sich die Aktivität des Standardpräparats Sulfadiazin erhöhen. 4-Sulfanilamidopyrimidine mit einer Methoxygruppe in 6- oder zwei Methoxygruppen in 5- und 6-Stellung sind am wirksamsten. 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (7) wird, wie mehrere Referenten berichteten, als Versuchspräparat Ro 4-4393 seit einiger Zeit klinisch geprüft. Es zeichnet sich durch eine besonders lang andauernde



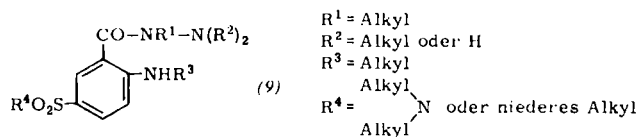
Wirkung aus. Mit Dosen von 1 bis 1,5 g wurden Sulfonamidwirkungen bis zu einer Woche beobachtet.

Ein vielversprechendes Sulfonamid ist das Sulfamethoxazol, 5-Methyl-3-sulfanilamido-isoxazol (8), das unter der Prüfbezeichnung Ro 4-2130 (Gantanol) klinisch erprobt wird.

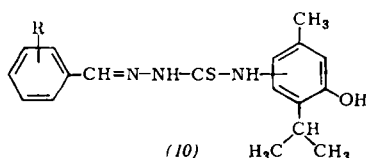


Nach einem Bericht von J. H. Peters (Lackland Air Force Base) hat es sich zur Bekämpfung von akuter fieberiger Pharyngitis, die durch Streptokokken verursacht wurde, ausgezeichnet bewährt.

Bei den weiteren neuen synthetischen Verbindungen erschienen u. a. die chemotherapeutisch wirksamen Anthranilsäurehydrazide, die in p-Stellung zur Aminogruppe einen Dialkylsulfamyl-Rest enthalten, interessant. Über diese berichteten

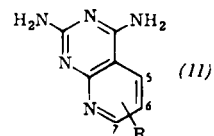


P. Schmidt und L. Neipp (Basel). Die Verbindungen (9) wirken gegen *Staph. aureus* und gegen *Diplococcus pneumoniae*. Das wirksame Prinzip beschränkt sich auf Verbindungen (9) mit niederen Alkylgruppen.

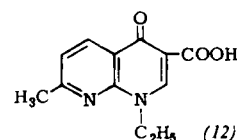


Andere neue wirksame Substanzen sind die Thymol-thiosemicarbazone (10), die von B. Prescott und Mitarbeitern (Bethesda) beschrieben wurden. Vierzehn Verbindungen zeigten eine deutliche Wirkung gegen *Staph. aureus*; vier Verbindungen, nämlich die Salicylaldehyd-, 5-Chlorsalicylaldehyd-, 5-Nitro-salicylaldehyd- und 3-Äthoxy-4-hydroxybenzaldehyd-thymol-thiosemicarbazone, zeigten hohe antibakterielle Wirkung in Konzentrationen von 4 µg/ml.

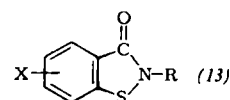
G. H. Hitchings und Mitarbeiter (Tuckahoe) stellten 2,4-Diamino-pyrido[2,3-d]pyrimidine als neue Gruppe von sowohl in vivo als auch in vitro wirksamen antibakteriellen Wirkstoffen vor. Diese sind, wie auch andere 2,4-Diaminopyrimidine, als Hemmstoffe der Folsäurereductase anzusehen. Untersuchungen bei 5-, 6- und 7-alkyl-, aryl- oder aralkyl-substituierten Verbindungen zeigten, daß die Wirkung stark von Form und Größe des 6-Substituenten und etwas weniger des 5-Substituenten abhängt. Der Einfluß des 7-Substituenten ist gering.



G. Y. Lesher und Mitarbeiter (Rensselaer) berichteten über Untersuchungen an 1-Alkyl-1,8-naphthyridin-4-on-3-carbonsäuren. Die weitaus wirksamste dieser Verbindungen war die 1-Äthyl-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-on-3-carbonsäure

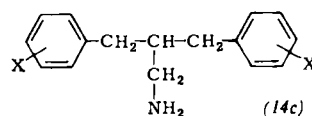
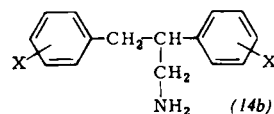
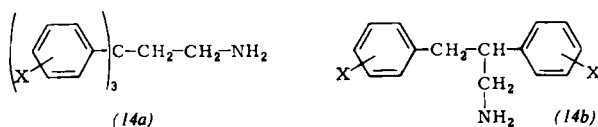


(12), Nalidixinsäure, die sich in vitro und in vivo gegen gramnegative Bakterien, besonders *E. coli*, *Proteus rettgeri*, *P. mirabilis*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella flexneri* und *Salmonella typhimurium*, ausgezeichnet bewährte. Nalidixinsäure hat sich, wie von mehreren Referenten bestätigt wurde, in der klinischen Prüfung als für den Menschen gut verträglich erwiesen.



Die bakteriostatischen und fungistatischen Wirkungen von Derivaten des 1,2-Benzisothiazolons (13) wurden von R. Fischer (Bern) untersucht. Geeignet substituierte Verbindungen haben ein breites Wirkungsspektrum sowohl auf grampositive und gramnegative Bakterien wie auch auf Pilze. Besonders wirksam ist das 6-Chlor-1,2-benzisothiazolon (X = 6-Cl, R = H).

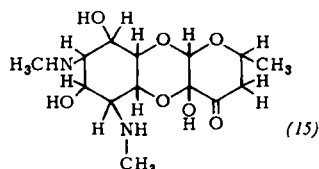
Chemotherapeutisch äußerst wirksame Substanzen sind auch die halogen(X)-substituierten Aralkylamin-Derivate (14a)



bis (14c), die von M. Schorr (Frankfurt) vorgeschlagen wurden. Diese zeigen hervorragende antibakterielle und antimykotische Wirkungen.

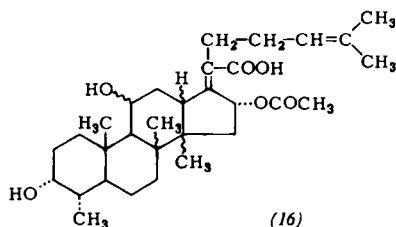
Bei den Antibiotica standen vor allem die halbsynthetischen Penicilline im Vordergrund, die aus der 6-Aminopenicillansäure hergestellt werden. Als eigentliche neue Antibiotica wurden Actinospectacin und Fusidinsäure vorgestellt.

Gute Ergebnisse erzielte *G. M. Savage* (Kalamazoo) bei der klinischen Anwendung von Actinospectacin (15), einem



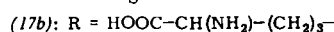
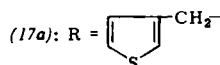
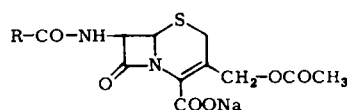
aus *Streptomyces spectabilis* isolierten Breitbandantibiotikum. Dieses zeigt kaum Nebenwirkungen und keine klinisch bedeutsame Toxizität, kann jedoch nur parenteral appliziert werden.

J. Meyer-Rohn (Hamburg) berichtete über die erfolgreiche Anwendung von Fusidinsäure (16) bei dermatologischen



Staphylokokken-Infektionen und anderen Pyodermien. Von 200 *Staphylokokken*-Stämmen erwies sich nur ein Stamm gegenüber Fusidinsäure resistent. Das Antibioticum Fusidinsäure (Fp = 193 °C) wurde aus *Fusidium coccineum* isoliert.

Günstige Erfahrungen machte *R. S. Griffith* (Indianapolis) bei der Anwendung von Cephalothin (17a), einem aus dem Antibioticum Cephalosporin C (17b) weiterentwickelten



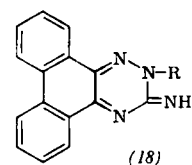
Produkt. Dieses wirkt auf grampositive und gramnegative Keime und hat sich klinisch besonders bei Harnwegsinfektionen bewährt. Die Resorption bei oraler Verabreichung ist sehr gering; ausreichende Konzentrationen werden leicht bei parenteraler Applikation erreicht. Kreuzresistenz mit anderen Antibiotica wurde nicht beobachtet.

Chemotherapie der Tuberkulose

Ein neues Antibioticum, das Mykobakterien hemmt, ist das Ilamycin, über das *H. Umezawa* und Mitarbeiter (Tokio) berichteten. Ilamycin wird aus *Streptomyces islandicus* neben einem weiteren Antibioticum Ilamycin B isoliert. Nach Hydrolyse von Ilamycin konnten L-Alanin, L-Leucin, L-N-Methyl-leucin und L-3-Nitro-4-hydroxy-phenylalanin nachgewiesen werden. Ilamycin hemmt *Mycobact. tuberculosis* in einer Konzentration von 0,5 µg/ml. Untersuchungen an experimenteller Tuberkulose führten jedoch nicht zu konstanten Ergebnissen. Ilamycin hat daher noch keine praktische Bedeutung.

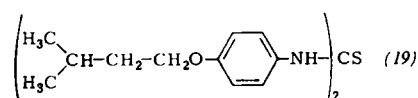
Verbindungen mit hohem tuberkulostatischem Wirkungsgrad in vitro sind die 2-Alkyl-3-imino-phenanthrotriazine (18), über die *W. H. Wagner* (Frankfurt) berichtete. Diese

zeigen auch eine deutliche Aktivität gegen die Tuberkulose der Maus. Die beste Wirkung ergab sich bei 2-Äthyl-3-imino[9.10-e]phenanthro-1.2.4-triazin-hydrochlorid, einer gelben mikrokristallinen Substanz (Fp = 183 °C), die in



vitro im Vergleich zu INH eine bessere Hemmwirkung bei den untersuchten humanen und bovinen Tuberkelbakterienstämmen in verschiedenen Medien zeigte. Die prophylaktische und therapeutische Wirkung bei der mit Tuberkelbakterien infizierten Maus ist dagegen geringer als die von INH und Streptomycin. Bei der Tuberkulose der Meerschweinchen und Kaninchen war kaum eine therapeutische Wirkung festzustellen.

4,4'-Diisoamyloxy-thiocarbanilid (19), DATC (Isoxyl), ein neues antituberkulöses Mittel aus der Reihe der Thiocarbanilide, wurde von *L. Eidus* und *E. J. Hamilton* (Ottawa) vor-



gestellt. Es ist gut verträglich. Da es jedoch nur niedere Blutspiegel erreicht, muß es in Kombination mit anderen Mitteln angewandt werden.

Neoplasmen-Therapie

Bei den Chemotherapeutica zur Behandlung der Neoplasmen wurden vorwiegend neue Einzelheiten über bekannte carcinostatische Substanzen, z.B. die alkylierenden Verbindungen, die Antimetaboliten, die Steroidhormone, die carcinostatischen Antibiotica sowie über einige Pflanzenstoffe, etwa die Vinca-Alkaloide, bekannt. Daneben wurden auch verschiedene neue antineoplastisch wirksame Antibiotica und synthetische Substanzen beschrieben, die sich jedoch meist gegenüber den bisher bekannten Substanzen durch keine besonderen Vorteile auszeichnen.

Zwei neue Antibiotica mit ausgesprochen antineoplastischer Wirkung sind das Enomycin und das Phleomycin, über die *H. Umezawa* (Tokio) und Mitarbeiter berichteten. Das Enomycin wird aus einem Kulturfiltrat von *Streptomyces mauvecolor* vorwiegend mit chromatographischen Methoden gewonnen. Es ist ein Peptid mit einem Mol-Gew. 2000–5000 und erzielt in subtoxischen Dosen eine deutliche Antitumorstoffwirkung gegenüber dem Ehrlich-Ascites-Tumor und dem Yoshida-Sarkom. Phleomycin besteht aus einem Gemisch von kupferhaltigen Antibiotica und wird aus Kulturen von *Streptomyces verticillus* hergestellt. Es ist wirksam gegen experimentelle Tiertumoren, z.B. Ehrlich-Carcinom der Maus, und hemmt das Wachstum von Hela-Zellkulturen und Yoshida-Sarkom-Zellen. Es beeinflusst die DNS-Synthese, nicht dagegen die Protein-Synthese.

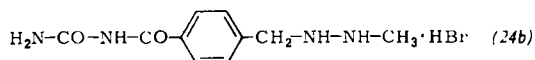
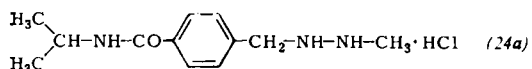
Über neuere Ergebnisse von *M. G. Brazhnikova* und Mitarbeitern mit dem neuen Antitumor-Antibioticum Olivomycin berichtete *G. F. Gause* (Moskau). Dieses Antibioticum wird aus *Actinomyces olivoreticuli* durch Extraktion mit Butylacetat bei pH = 5 isoliert. Es hemmt deutlich das Wachstum vieler Tiertumoren und liefert auch in der klinischen Prüfung positive Ergebnisse, bei einer Reihe von malignen Tumoren, z.B. bei Melanomen und Bronchialcarcinomen. Olivomycin kristallisiert in gelben Nadeln. Es besteht aus wenigstens drei verschiedenen Substanzen.

Ein neues Antibioticum der Rhodomycin-Gruppe ist das Daunomycin, über das *A. di Marco* und Mitarbeiter (Mailand) berichteten. Dieses wirkt ebenfalls gegen Tiertumoren,

besonders gegen das Ehrlich-Carcinom, ferner gegen das Sarkom 180, das Yoshida-Sarkom, das Hepatom AH 130 und das Myelom. Es verlängert deutlich die Überlebenszeit der tumortragenden Tiere.

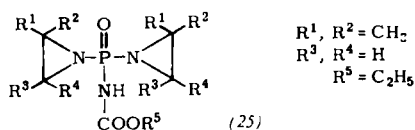
Iyomycin, ein weiteres neues Antitumor-Antibioticum, wurde von H. Kentaro (Tokio) beschrieben. Es wird aus einer Fermentationsbrühe von *Streptomyces pheoverticillatus* extrahiert und ist eine makromolekulare Substanz. Die Antitumor-Aktivität ist z.T. deutlich höher und die Toxizität deutlich niedriger als bei einigen anderen Antitumor-Antibiotica, wie z.B. bei Carcinophillin, Mitomycin und Melanomycin. Das Sarkom 180 konnte mit einer täglichen intraperitonealen oder intravenösen untertoxischen Dosis reduziert oder ausgeheilt werden. Das Antibioticum Iyomycin gehört damit zu den vielversprechenden neuen Substanzen.

Als eine neue Klasse synthetischer Cytostatica wurden von W. Bollag (Basel) Methylhydrazin-Verbindungen vorgestellt. Am wirksamsten erwiesen sich 1-Methyl-2-(p-isopropyl-carbamoyl)-benzylhydrazin-hydrochlorid (24a) und 1-Methyl-2-(p-allophanoyl)-benzylhydrazin-hydrobromid

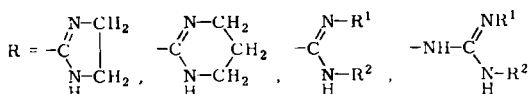
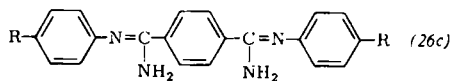
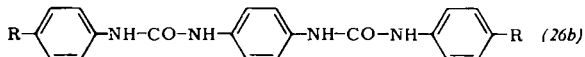
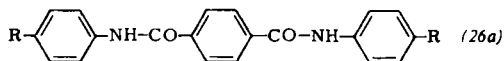


(24b). Diese Präparate (Ro 4-6467 bzw. Ro 4-6824) hemmen nach parenteraler und peroraler Verabreichung das Wachstum beim Ehrlich-Carcinom, Ehrlich-Ascites-Carcinom, Crocker Sarkom S 180, Walker-Carcinosarkom 256 und Uterus Epitheliom T 8.

Th. J. Bardos und Mitarbeiter (Buffalo) beschrieben neue Cytostatica vom Typ alkylrierender Carbamate. Besonders das Präparat AB-132 (25) wurde als wirksam gegen verschiedene überpflanzte und virus-induzierte Tumoren bei Nagetieren gefunden, mit äußerst geringem toxischen Effekt auf das



hämatoopoetische System. AB-132 hydrolysiert zu Urethan, 2-Amino-tert.-butanol und einer P-haltigen Substanz, die strukturelle Ähnlichkeit mit P-haltigen Cholinesterase-Hemmern hat. AB-132 wirkt daher wie ein Cholinesterase-Hemmer. Momentan versucht man durch Zusatz von Antagonisten der Cholinesterase-Hemmung, diese Nebenwirkung zu vermeiden.



Polybasische Verbindungen mit antileukämischer Wirkung wurden von R. Hirt (Bern) beschrieben. Die wirksamsten

von mehreren hundert Substanzen sind Abkömmlinge der Strukturtypen (26a) bis (26c). Sie besitzen eine starke Hemmwirkung auf die mit L 1210 experimentell erzeugte Mäuseleukämie. Einige der Substanzen werden z.Zt. in den USA klinisch geprüft.

H. Fujimori (Osaka) schilderte die Antitumorwirkung des Cobalt-Protoporphyryns (COOPP), das klinisch bereits an Magen-, Lungen- und Uterus-Krebsen erprobt wurde. Rückbildung der Tumoren wurden in etwa 39 %, subjektive Besserungen sogar in über 50 % der Fälle gefunden. Nebenwirkungen treten verhältnismäßig selten und nur bei zu hoher Dosierung auf. Die Leberfunktion wird nicht beeinträchtigt; nennenswerte Blutbild-Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Onkolyse

Eine grundsätzlich neue Möglichkeit der Krebstherapie eröffnete sich aus den Versuchen über die Onkolyse durch Clostridien, über die J. R. Möse (Graz) berichtete. Bei diesen Versuchen werden tumortragenden Tieren Sporen von Anaerobiern, etwa von *Clostridium butyricum* des Stammes 55, intravenös appliziert, die dann selektiv im Tumorgewebe auskeimen und sich dort äußerst rasch vermehren. Dabei zerstören sie das umgebende Gewebe unter Auflösung, so daß sich dieses nach einigen Tagen als flüssiges, nekrotisches Material nach außen entleeren kann. Da die Onkolyse von der Art des Tumors und der Tierspezies abhängt (z.B. sprechen nur einige Tumoren der Maus gut an, während die Tumoren der Ratte unempfindlich sind), versucht man z.Zt. für die einzelnen Tumorarten besser geeignete Sporen zu finden. Nach Untersuchungen von G. E. Boxer und H. Thiele (Rahway) erhält man bei der Therapie experimenteller Tiertumoren gute Ergebnisse, wenn man die Sporenbehandlung mit der Anwendung von Cytostatica kombiniert. Die Geschwulst-rückbildung wird beschleunigt und die unter alleiniger Sporentherapie auftretende Gewichtsabnahme bleibt aus. D. Gericke und K. Engelbart (Frankfurt) stellten fest, daß Lysistumoren einen hohen Gehalt an Porphyrinen aufweisen, die in vitro und in vivo die Resporulierung der Clostridien fördern und damit den onkolytischen Prozeß zum Stehen bringen. Die Porphyrinbildung kann durch parenterale und parado intratumorale Gabe von Schwermetallverbindungen blockiert werden, wodurch sich Umfang und Geschwindigkeit der Gewebezzerstörung wesentlich steigern lassen. Da sich bei der Onkolyse durch Clostridien noch viele ungelöste Fragen ergeben, etwa über die Vollständigkeit der Onkolyse, die Beseitigung von toxischen Nebenprodukten usw., ist ihre künftige Bedeutung für die praktische Krebstherapie noch nicht abzuschätzen.

Therapie der Viruserkrankungen

In der Chemotherapie der Viruserkrankungen zeigten sich einige neuere Ansatzpunkte, doch konnte eine erfolgreiche Bekämpfung der Erkrankungen bisher nur in wenigen Fällen verzeichnet werden.

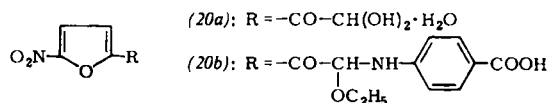
H. Kaufman (Gainesville) berichtete über die schon mehrfach bestätigten guten Behandlungserfolge bei Herpes simplex-Keratitis mit 5-Fluor- sowie 5-Jod-uracil-deoxyribosiden. Diese halogenierten Uracil-deoxyriboside blockieren als Thymidin-antagonisten die DNS-Synthese der Viren und verhindern dadurch eine Vermehrung der Viren. Ihre Wirkung beschränkt sich aber nur auf DNS-haltige Viren, während bei RNS-haltigen keine Wirkung zu erzielen ist. Wegen der starken Toxizität ist nur eine äußerliche Anwendung möglich. Sie werden z.B. bei der Vaccine- und Herpes-Keratitis am Kaninchen- und Menschaugen und beim Herpes labialis benutzt.

Ein weiteres Nucleosid, das Cytosin-arabinosid (CA), wurde von G. E. Underwood (Kalamazoo) an der Herpes-Keratitis des Kaninchens und auch bei Vaccine-Virus-Infektion ge-

prüft. Cytosin-arabinosid ist in seiner virostatistischen Wirkung mit dem 5-Jod-uracil-deoxyribosid vergleichbar.

J. Wollensak (Erlangen) erprobte einige weitere Substanzen in der Behandlung von Viruserkrankungen der Kornea. Er berichtete über günstige Erfahrungen mit p-Fluorphenylalanin, 3,6-Diaminoacridin (Proflavin) und 4-Äthylthio-2-aminobuttersäure (Äthionin). Die zunächst erzielten, äußerst günstigen therapeutischen Ergebnisse konnten jedoch bei einer großen Zahl herpetischer Erkrankungen der Hornhaut nicht voll bestätigt werden. Es gibt offenbar Stämme von Herpes-simplex-Viren, die durch die genannten Antimetaboliten nicht vollständig gehemmt werden.

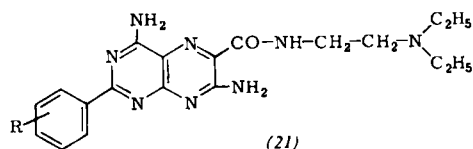
Die Wirksamkeit von Abkömmlingen des 5-Nitro-2-furyl-glyoxals auf zwei Stämme von Influenza-Viren im Hühner-embryo wurden von B. Babudieri und Mitarbeitern (Rom)



geprüft. Während einige der Verbindungen nur dann einen virostatistischen Effekt aufweisen, wenn sie gleichzeitig mit den Viren appliziert werden, sind andere, z.B. (20a) und (20b), auch wirksam, wenn sie erst nach der Virus-Infektion verabreicht werden.

W. Cutting und E. Furasawa (Stanford) berichteten über Untersuchungen mit Propionin, einem virostatistischen Wirkstoff, der in *Bacterium propioni freudenreichii* entdeckt wurde. Bei Anwendung der Rohextrakte an mit Columbia-SK-Viren infizierten Mäusen wurde die durchschnittliche Sterblichkeit um 70 % gesenkt. Propionin konnte noch nicht rein dargestellt werden.

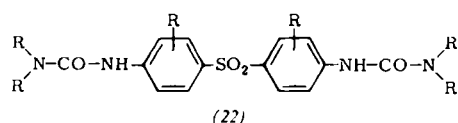
C. P. Hegarty und Mitarbeiter (Radnor) beobachteten bei experimentellen Infektionen der Maus, z.B. mit Columbia-SK-, Semliki Forest-, Herpes simplex-, Influenza PR-8- und -NWS-Viren eine deutliche Lebensverlängerung bei Behandlung mit 2-Aryl-4,7-diamino-N-(dialkylaminoalkyl)-6-pteridin-carboxamid-Derivaten (21). Geringe chemische Veränderungen am Arylring veränderten das Wirkungsspektrum



gegenüber den verschiedenen Erregern spezifisch, so daß reproduzierbare Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung gefunden wurden. Sämtliche Substanzen erwiesen sich an Gewebekulturen als wirkungslos.

Ein neues Antibioticum, das eine chemoprophylaktische Wirkung bei der Polio-Infektion der Maus besitzt, ist das Julimycin B II, das von K. Katagiri und J. Shoji (Osaka) aus den Kulturbrühen von Streptomyces Nr. 222 isoliert und in Form orangegelber Kristalle erhalten wurde. Der virostatistische Effekt in vitro ist sehr gering. Julimycin hat außerdem Hemmwirkung auf die Entwicklung des Ehrlich-Ascites-Tumors sowie auf verschiedene Bakterien.

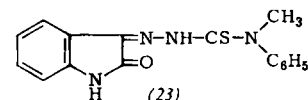
Die Wirkungen von Diphenylsulfon-Derivaten bei Virusmodell-Infektionen in der Gewebekultur und in vivo wurden von G. Michael (Stolberg) beschrieben. Besonders Harnstoff-



Derivate (22) des Diphenylsulfons B 662, die unter der Bezeichnung CG662 klinisch geprüft wurden, haben sich bewährt. Wie mehrere Referenten betonten, wird der Heilungs-

prozeß bei Herpes simplex- und Herpes zoster-Infektionen sowie bei der Virus-Grippe durch Anwendung von Diphenylsulfon-Derivaten deutlich beschleunigt.

D. G. O'Sullivan und Mitarbeiter (London) gingen auf die virostatistischen Wirkungen von β -4'-4'-Dialkyl-thiosemicarbazonen des Isatins ein. Diese zeigen bei subcutaner Applikation an Mäusen eine hohe chemotherapeutische Aktivität



gegen den Virus *Ectromelia*. Am wirksamsten erwies sich das β -4'-Methyl-4'-phenyl-thiosemicarbazone (23) des unsubstituierten Isatins.

Allgemeines zur Chemotherapie der Virenerkrankungen

Einige Themen des Kongresses wurden bereits auch bei einem vorangehenden zwanglosen Round-Table-Gespräch in Schloß Reinhartshausen behandelt, zu dem am 20. Juli 1963 die Farbwerke Hoechst eine Reihe von Wissenschaftlern eingeladen hatten. Neben der schon oben beschriebenen Onkolyse stand insbesondere die Chemotherapie der Viruserkrankungen in einer Diskussion unter Vorsitz von A. Wacker (Frankfurt/Main) auf dem Programm.

H. J. Eggers (New York) berichtete über seine Versuche mit 2- α -Oxybenzyl-benzimidazol (HBB) und Guanidin. Diese beiden Substanzen haben die Eigenschaft, RNS-haltige, lipidfreie Viren der Picorna-Gruppe selektiv zu hemmen, wobei die Zellen selbst nicht toxisch geschädigt werden. Es handelt sich um eine massive und komplette Hemmung der Virus-RNS- und Virus-Protein-Synthese, und zwar nur innerhalb der Zellen. Eine Hemmung der Viren außerhalb der Zelle ist mit diesen Substanzen nicht möglich.

Unter Verwendung von tritium-markierten Nucleotiden läßt sich die RNS-Synthese des Virus kinetisch verfolgen, nachdem zuvor die RNS-Synthese der Zelle mit Actinomycin gehemmt worden ist. In diesem System läßt sich dann die selektive Hemmung der Virus-RNS-Synthese durch HBB verfolgen. Es kommt offenbar kurz vor der Reifung der Viren zu einer von der Zell-DNS unabhängigen Bildung einer spezifischen RNS-Polymerase, die nur in der Ribosomenfraktion von infizierten Zellen gefunden wird und eine kurze Lebensdauer hat. Die aus den Ribosomen durch verschiedene Reinigungsschritte angereicherte Polymerase-Fraktion hat im zellfreien System in Gegenwart von ATP die Fähigkeit, Nucleosid-triphosphate in eine hochpolymere RNS einzubauen. Ob diese mit der Virus-RNS identisch ist, muß noch geprüft werden.

Einige Beobachtungen sprechen dafür, daß die virus-induzierte Polymerase das System ist, welches die spezifische Virus-RNS synthetisiert. Über den Mechanismus der Hemmung mit HBB ist noch nichts bekannt. Es wäre jedoch möglich, daß HBB an spezifischen Stellen der RNS angreift, so daß das dort liegende Gen oder Cystron nicht mehr zur Polymerase-Bildung befähigt ist. Erstaunlich ist jedenfalls die hohe Spezifität des Hemmstoffes; so ist der Benzimidazolkern unbedingt erforderlich. Alle bisher geprüften HBB-Derivate haben eine geringere Hemmwirkung; auch Veränderungen am asymmetrischen C-Atom führen zu einer Verminderung der hemmenden Eigenschaften.

Die Diskussion der Frage, inwieweit diese Beobachtungen für eine Virus-Chemotherapie zu verwenden seien, gab keinen Anlaß zu großen Hoffnungen. Einerseits wirkt HBB nur auf RNS-haltige Viren der Picorna-Gruppe, andererseits wurden häufig resistente Mutanten erhalten. Schließlich ist im weiteren Verlauf der Versuche eine markante Depression der gesamten Proteinsynthese zu beobachten und die infizierten Zellen gehen zugrunde.

A. D. Welch (New Haven, Conn.) referierte anschließend über die Möglichkeiten einer Chemotherapie mit 5-Jod-

desoxyuridin (JUDR), 5-Jod-desoxycytidin (JCDR) und den entsprechenden Monophosphaten. Normalerweise wird in der Zelle Thymidin über das Mono-, Di- und Triphosphat mit Hilfe der Polymerase in die DNS eingebaut. Thymidylsäure (TMP) entsteht ihrerseits durch die Wirkung einer Thymidylat-Synthetase aus Desoxyuridyl-monophosphat. Bietet man nun JUDR oder das entsprechende Monophosphat an, so wird die jodierte Verbindung an Stelle von TMP in den Metabolismus eingeschleust und als falscher Baustein in die DNS eingebaut. JCDR wirkt prinzipiell in gleicher Weise, indem es in der Zelle zu JUDR desaminiert und dann wie dieses eingebaut wird.

Die lokale Behandlung von Herpes-Simplex-Infektionen am Kaninchenaug mit JUDR führte zur vollständigen Hemmung der Viren, wenn auch der Mechanismus nicht über den Einbau des Antimetaboliten in die Virus-DNS zu verlaufen scheint, wie später noch gezeigt wurde. Aus diesen Ergebnissen entwickelte sich die Therapie der Hornhaut-Keratitis beim Menschen mit JUDR, die zu einer großen Zahl ausgezeichneter Heilerfolge geführt hat.

Weiterhin liegen Versuchsergebnisse über die Hemmung von Vaccine-Viren auf der Kaninchenhaut mit JUDR vor. Die beste Hemmung wird mit einer Dosis von 80 mg/kg im Abstand von je 8 Std. erzielt, wobei diese Menge keine toxischen Nebenwirkungen beim Tier verursacht.

Weitere Versuche wurden an neugeborenen Hamstern durchgeführt, die kurz nach der Geburt mit Adenovirus Typ 12 infiziert wurden. Gibt man gleichzeitig mit der Virus-Inokulation 0,5 mg JUDR und setzt die Behandlung 30 bis 60 Tage fort, so wird die Tumorbildung deutlich gehemmt. Auch die wiederholte subkutane Anwendung führt zu einem deutlichen Erfolg. Ebenso reduziert eine Einzeldosis von JUDR die Zahl der ausgebildeten Neoplasmen in der Versuchsreihe. Selbst wenn die Behandlung mit JUDR einen Tag nach der Virusinfektion einsetzt, kann man noch eine deutliche Verringerung der Zahl der Tumor-Tiere beobachten. JCDR wirkt in Dosen von 1 mg (5 Gaben) intraperitoneal ebenfalls tumorhemmend, und zwar unter langsamer Desaminierung zu JUDR. Experimente mit Helazellen lassen auf einen selektiven Hemmeffekt von JUDR auf die Replikation der Virus-DNS schließen. R. Thiel (Frankfurt) bemerkte, daß JUDR in seiner Klinik nicht nur bei herpetischen Hornhautinfektionen, sondern auch bei Patienten mit Tumoren zur Einsparung der Röntgendosis Verwendung findet. Es kam zu einer ausgedehnten Diskussion über die mögliche teratogene Wirkung von JUDR. Nach A. D. Welch führt eine Dosis von 120 mg/kg intravenös beim Menschen zu toxischen Erscheinungen, wie Haarausfall, Stomatitis und Störungen der Knochenmarkfunktionen. Bei Bakterien bewirkt JUDR eine deutliche Erhöhung der Mutationsrate und bei *Drosophila* eine mikroskopisch erkennbare Veränderung der Chromosomen. Andererseits wird JUDR bei subkutaner Anwendung sehr schnell unter Bildung von Jodid abgebaut. H. Kaufman erwähnte, daß bei der großen Zahl von erwachsenen Patienten und auch Kindern niemals als Folge einer Behandlung der Hornhaut-Keratitis mit JUDR eine Krebsbildung oder ähnliche Störungen beobachtet worden seien. Er wies darauf hin, daß bereits 4 Std. nach der Verabreichung von 120 mg ¹²⁵JUDR im Blut keine Radioaktivität mehr nachweisbar ist. Jod findet sich dann nur noch im Knochenmark, aber nicht in gebundener Form an DNS.

Vom Standpunkt eventuell möglicher teratogener Nebenwirkungen aus gesehen, wurde die Verbindung Isatin-thiosemicarbazon günstig beurteilt. Sie ist ein Hemmstoff für Viren, wobei offenbar die DNS- und Proteinsynthese normal verläuft, die Viren aber nicht ausreifen können.

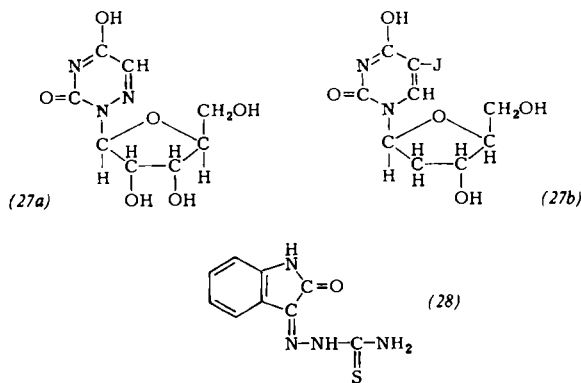
J. Škoda (Prag) gab im weiteren Verlauf des Gespräches einen Überblick über seine Arbeiten mit 6-Azauridin (AzUR). Diese Verbindung wird in der Zelle in das Monophosphat umgewandelt, welches den Übergang von Orotidyl-monophosphat in Uridylmonophosphat im normalen Stoffwechsel hemmt. AzUR, jedoch nicht Azauracil oder das entsprechende Desoxyribosid, hat antileukämische Wirkungen. Bei der Injektion in tumortragende Tiere wird AzUR zum weit-

aus größten Teil vom Tumorgewebe aufgenommen und dort akkumuliert, wobei in einigen Fällen eine Verminderung des neoplastischen Gewebes für die Dauer der Medikation beobachtet wurde. Die Substanz ist außerordentlich gut verträglich; 40 g pro Tag sind beim Menschen ohne toxische Nebenwirkungen. AzUR setzt auch bei Vaccine-Viren die Uridin-Kinase-Aktivität stark herab. *Mycosis fungoides* (offenbar eine Art Hautkrebs) wurde mit AzUR völlig geheilt. Ferner wäre noch die antiseptische, die antiepileptische und die abortive Wirkung dieser Verbindung zu erwähnen. Die Verabreichung erfolgt durch intravenöse Injektion, wobei aber die Konzentration des Antimetaboliten im Blut innerhalb von 4 Std. praktisch auf Null absinkt. Mit 2.3.5-Triacetyl-AzUR kann man nach oraler Anwendung einen recht hohen Blutspiegel über eine längere Zeit aufrechterhalten.

H. Kaufman (Gainesville, Florida) sprach über seine klinischen Erfahrungen bei der Behandlung der Herpes-simplex-Keratitis des Auges mit JUDR. Er wies darauf hin, daß es viele Verbindungen gäbe, mit denen die Viren in der Kultur zerstört würden. Dabei handle es sich jedoch meistens um Kulturwirkungen, so daß diese Verbindungen therapeutisch uninteressant sind. Frühere Arbeiten mit Folsäure-Antagonisten konnten nicht zum Erfolg führen, da diese nur wirken können, wenn sie vor der Virusinfektion schon vorhanden sind. Andererseits ist eine Abtötung des Virus ohne gleichzeitige Abtötung der Wirtszelle kaum denkbar. Die Suche nach einer allseits vertretbaren Kompromißlösung ist Aufgabe gemeinsamer wissenschaftlicher Arbeit.

Über den Wirkungsmechanismus von JUDR führte Kaufman aus, daß diese Verbindung offenbar nicht als falscher Baustein in die DNS des Virus eingebaut wird. So wirkt z.B. Cytosin in ähnlicher Weise wie JUDR und wird nicht in die DNS eingebaut. Andererseits hat 5-Fluor-desoxyuridin (FUDR) keinen Hemmeffekt auf die Virusentwicklung. Von Cytosin-arabinosid und Cytidin ist bekannt, daß diese Verbindungen die Phosphorylierung von Desoxycytidin in der Zelle hemmen. Nach diesen und anderen Überlegungen muß man offenbar die Wirkung von JUDR, und in geringerem Maße auch von BUDR und CUDR, nach den heutigen Auffassungen in einer spezifischen Hemmung der Phosphorylierung von Nucleosiden und der Polymerisierung der Nucleotide zur virus-spezifischen DNS suchen.

Diese Ansicht wurde von A. D. Welch unterstützt, der erwähnte, daß AzUR über das 5'-Phosphat die Phosphorylierung der Orotsäure oder die Decarboxylierung zu Uridylsäure blockiert. FUDR hemmt dann die Umwandlung von Desoxyuridin-monophosphat in Thymidin-monophosphat und JUDR hemmt den Einbau von Thymidin-monophosphat in die DNS. Auf Grund dieser Erkenntnisse erscheint eine Virus-Chemotherapie mit zwei kombinierten Antimetaboliten besonders aussichtsreich. Die Kombination von JUDR mit FUDR und in geringerem Maße auch mit AzUR bei der Bekämpfung von *Herpes simplex* ergab eine beträchtliche Erhöhung der Wirkung. So konnte die Wirksamkeit von JUDR durch Zusatz von FUDR nahezu hundertfach gesteigert werden.



Eine weitere Substanz, die zur Hemmung von Viren erfolgreich eingesetzt wurde, ist das Aminosäure-Analogon, p-Fluor-phenylalanin. Von G. E. Boxer (Rayway, N.J.)

wurde auf die Möglichkeit der Verwendung eines Hydroxylamin-Derivates $\text{HO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ hingewiesen, welches die Synthese von AMP in der Zelle in kompetitiver Weise hemmt.

Zum Schluß erinnerte K. Herzberg (Frankfurt) an seine früheren Versuche zur Hemmung von Vaccine-Viren auf der Kaninchenhaut mit Hilfe von Metallsalzen plus Farbstoffen. Dabei hat sich besonders Methylenblau mit Silbersalzen bewährt, wobei das Metallsalz unbedingt erforderlich ist. An Hand eindrucksvoller Farbaufnahmen konnte gezeigt werden, daß durch diese Behandlung eine vollständige Hemmung

der Virusinfektion und eine Heilung des Erythems erzielt wurde. Da sich der Prozeß unter der Haut des Tieres vollzieht, und die Tiere außerdem im Dunkeln gehalten wurden, ist der Einfluß von sichtbarem Licht auf den Verlauf der Heilung ausgeschaltet worden.

Die Weltgesundheitsorganisation bereitet zur Zeit großangelegte Versuche vor, die in Indien mit dem Ziel durchgeführt werden sollen, die Chemotherapie von Viruserkrankungen auf breiter Basis zu untersuchen. Dabei werden besonders 6-Azauridin (27a), 5-Jod-Desoxyuridin (27b) und Isatinthio-semicarbazon (28) verwendet [VB 749]

Third International Meeting of the Biochemical Society

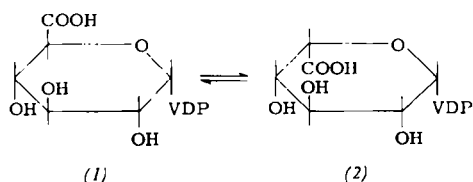
Oxford (England), 18. bis 20. Juli 1963

Die Tagung begann mit der Hopkins Memorial Lecture von L. F. Leloir (Buenos Aires) über „Nucleotiddiphosphat-Zucker und die Kohlenhydrat-Synthese“. Seit Leloir vor 10 Jahren gezeigt hat, daß Uridindiphosphat-glucose (UDPG) [*] als Zwischenstufe bei der Synthese von Trehalose aus Glucose-6-phosphat auftritt, konnten Verbindungen aller fünf Nucleotiddiphosphate mit elf Zuckern in verschiedenen Species nachgewiesen werden. Auch Ribit, Glycerin, Phosphoglycerinsäure und Dihydroxyaceton können die Stelle der Zucker einnehmen. In den Enzymen, die mit diesen Stoffen reagieren, gibt es feine Art-Unterschiede. Beispielsweise katalysiert ein Enzym aus Hefe die Phosphorolyse von GDP-Mannose:



während für ein ähnliches Enzym aus Weizenkeimen ADP-Mannose bevorzugtes Substrat ist.

Von den zahlreichen Reaktionen des Zuckerrestes in Verbindungen vom Typ des UDPG, die ohne Spaltung der Pyrophosphat-Bindung verlaufen, wurden erwähnt: die Epimerisierung der Hexosen an C-2, C-4 und C-5 [beispielsweise die Umwandlung von UDP-Glucuronsäure (1) in UDP-Iduronsäure (2)], die Oxydation der Hexosen an C-6 und die Bildung von Desoxyhexosen.



Da Glykogen-Synthetase von Glykogen sehr fest adsorbiert wird, suchte Leloir in Stärkekörnern nach einem Enzymsystem, das unter Mitwirkung von UDPG Stärke synthetisiert. Es gelang ihm, ein stärkegebundenes, noch nicht in löslicher Form erhältliches Enzym mit einer Michaeliskonstante von 10^{-2} nachzuweisen, das Glucose sowohl auf Stärke als auch auf Di- und Oligosaccharide der Maltose-Reihe überträgt. ADPG wird von diesem Enzym fester gebunden als UDPG und könnte im Mais das natürliche Substrat sein. Leloir et al.

[*] Folgende Abkürzungen werden verwendet:

A = Adenosin
ADPG = Adenosindiphosphat-glucose
C = Cytidin
DNS = Desoxyribonucleinsäure
GDP = Guanosindiphosphat
l-RNS = lösliche RNS
P = Phosphat
RNS = Ribonucleinsäure
UDP = Uridindiphosphat
UDPG = Uridindiphosphat-glucose

isolierten ADPG aus Mais und fanden, daß seine Konzentration in dieser Pflanze $1/20$ der Konzentration des UDPG beträgt.

Im Rahmen eines Kolloquiums über „Die Untersuchung von Nucleotid-Sequenzen“ beschrieb G. B. Petersen (Oxford) den Abbau von DNS (Ein-Gramm-Mengen) aus Kalbsthymus, Heringstestis und *Micrococcus lysodeikticus* mit Diphenylamin in Ameisen- oder Essigsäure. Durch Chromatographie an DEAE-Sephadex mit Ammoniumcarbonat-Puffer als Eluierungsmittel gelang ihm der Nachweis von Oligonucleotiden, die bis zu fünf Desoxycytidylsäure- oder bis zu sieben Thymidin-Reste enthalten. Ein von K. Burton entwickelter mathematischer Ansatz gestattet die Berechnung der Häufigkeit, mit der Tridesoxynucleotide, die nur Cytosin enthalten, auftreten. Es ergab sich der geringe Wert von 0,005, woraus folgt, daß der Codon CCC für den Einbau von Prolin in Proteine keine große Rolle spielen kann.

D. M. Brown (Cambridge) gab eine Übersicht über neue Versuche zum stufenweisen chemischen Abbau von RNS. Nach der Entfernung des endständigen Phosphatrestes mit einer Phosphatase und der Oxydation des so freigelegten 2',3'-Diols mit Perjodat gestattet eine β -Eliminierung die saubere Abspaltung des endständigen Restes. Zamecnik zeigte, daß Cyclohexylamin bei pH = 8,7 ein besonders wirksamer Katalysator für die β -Eliminierung ist. Wahrscheinlich verläuft die Reaktion in zwei Stufen, indem sich zunächst ein Komplex bildet, der dann unter β -Eliminierung zerfällt. Wird lösliche RNS nach diesem Verfahren abgebaut, so läßt sich die endständige Sequenz -C-C-A deutlich erkennen.

G. L. Brown (London) beschrieb die Entwicklung zur automatischen Sequenzanalyse löslicher RNS. Voraussetzung für die Anwendung solcher Verfahren ist die Kenntnis der Zusammensetzung, Kettenlänge und Endgruppen von 100 bis 200 statistisch ausgewählten Fragmenten einer reinen, für nur eine Aminosäure spezifischen l-RNS. Es wurde ein Rechenautomat zur Analyse kleiner Oligonucleotide und von Nucleosidgemischen beschrieben. Das Gerät zeichnet das Absorptionsspektrum der enzymatisch hydrolysierten Oligonucleotide oder des Nucleosidgemisches auf und vergleicht es mit Standardspektren der vier gewöhnlich vorkommenden Nucleoside. Aus den Intensitätsverhältnissen berechnet das Gerät das Basenverhältnis in der analysierten Probe. Das Verfahren ist genau und zuverlässig, doch treten Schwierigkeiten auf, wenn das untersuchte Gemisch methylierte, d. h. selten vorkommende Basen enthält. Es gelang aber, den Pseudouridin-Gehalt in Oligonucleotiden zu bestimmen.

In einem Kolloquium über den Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel in Mikroorganismen beschrieb D. D. Woods (Oxford) weitere Ergebnisse, die darauf hindeuten, daß Methylcobalamin, das Methyl-Analoge des 5,6-Dimethylbenzimidazolyl-cobamid-Coenzym, in *E. coli* als Zwischenstufe bei der Übertragung