

Gegenwart von Sauerstoff werden die Ionen wieder oxydiert. Der Vorgang ist reversibel.

Im IR-Spektrum findet man eine breite Bande bei  $3000\text{ cm}^{-1}$  mit einer Linienbreite von  $200\text{ cm}^{-1}$ . Diese Bänder rührt von einer Wasserstoffbrücke im Saphir her. Neben dieser  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}^2-$  Streckschwingung gibt es noch vier schwächere Banden zwischen  $2500$  und  $1900\text{ cm}^{-1}$ . Die Lage dieser Banden ist für Ni-haltigen und Co-haltigen reduzierten Saphir verschieden. Dies zeigt, daß sich die Wasserstoff-Ionen in unmittelbarer Nähe der reduzierten Metallionen befinden.

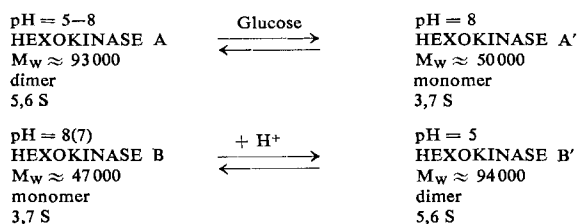
Das mit Wasserstoff reduzierte Ni wird durch Bestrahlen in einer  $^{60}\text{Co}$ -Quelle wieder oxydiert. Im IR verschwinden die Banden zwischen  $2500$  und  $1900\text{ cm}^{-1}$ , die Wasserstoffbrücken-Bande bleibt jedoch bestehen. Die bei der Oxydation des Ni freiwerdenden Elektronen reduzieren keine Wasserstoff-Ionen, sondern werden von Fehlstellen im Kristall eingefangen.

## Über die makromolekulare Organisation und das aktive Zentrum der Hefe-Hexokinase

A. Ramel, E. A. Barnard und H. K. Schachman,  
Basel (Schweiz), London (England) und Berkeley (USA)

Hochaktive, mehrfach umkristallisierte Hexokinase aus Bäckerhefe läßt sich in der Ultrazentrifuge bei  $\text{pH} = 7$  in zwei Komponenten zerlegen, die mit  $5,6\text{ S}$  bzw.  $3,7\text{ S}$  sedimentieren. In der Nähe des I.P. ( $\text{pH} \approx 5$ ) sedimentiert das gesamte Material mit  $5,6\text{ S}$ , bei  $\text{pH} = 8$  in Gegenwart von Glucose mit  $3,7\text{ S}$ . Zucker, die von Hexokinase nicht phosphoryliert werden, sind ohne Einfluß auf diese Umwandlung.

Chromatographie, Elektrophorese und Endgruppenanalyse haben gezeigt, daß die Komponenten voneinander unabhängig sind und nur scheinbar eine Monomer-Dimer-Beziehung erfüllen. Das gleiche Ausgangsmaterial läßt sich chromatographisch ebenfalls in zwei Komponenten (Hexokinase A und Hexokinase B) zerlegen, deren Verhalten in der Ultrazentrifuge die Beobachtungen am Gemisch verständlich macht.



Hexokinase A und Hexokinase B dissoziieren in Gegenwart von Na-Dodecylsulfat in enzymatisch inaktive Untereinheiten, deren  $M_w \approx 23500$  beträgt. Hexokinase A besteht demnach aus vier, Hexokinase B aus zwei Polypeptid-Ketten. Die

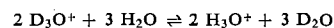
Endgruppenanalyse ergibt dasselbe Bild für die makromolekulare Organisation der beiden Isozyme.

SH-Titration und Kinetik der Inaktivierung weisen darauf hin, daß  $1-4$  SH-Gruppen pro Molekül ( $M_w = 47000$ ) an einem aktiven Zentrum oder mehreren aktiven Zentren beteiligt sein müssen, und daß diese Gruppen erst oberhalb ca.  $30^\circ\text{C}$  – vermutlich nach teilweiser Entfaltung des Moleküls – für die üblichen SH-Reagentien zugänglich werden.

## Zur Theorie des Lösungsmittel-Isotopeneffektes auf Säure-Base-Gleichgewichte und auf Geschwindigkeiten säurekatalysierter Reaktionen mit vorgelagerten Gleichgewichten

A. V. Willi, Bern (Schweiz)

Aus der bekannten Differenz der Freien Energien von leichtem und schwerem Wasser ist ein für die flüssige Phase bei  $25^\circ\text{C}$  gültiges Zustandssummen-Verhältnis berechenbar:  $Q_{D_2O}/Q_{H_2O} = 1416$ . Mit Hilfe der Konstanten  $L = 11,0$  für das Gleichgewicht:

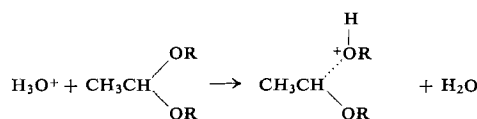


erhält man daraus:  $Q_{D_3O^+}/Q_{H_3O^+} = 16100$ . Das entsprechende Zustandssummen-Verhältnis für die organische Säure ROH ergibt sich aus der Näherung:  $Q_{ROD}/Q_{ROH} \approx (Q_{D_2O}/Q_{H_2O})^{1/2}$  gemäß der Annahme, daß die Nullpunktsenergie-Differenz pro OH-Bindung in ROH ebenso groß ist wie in  $\text{H}_2\text{O}$ . Bei Kationensäuren  $\text{SH}^+$  ( $\text{R}_2\text{OH}^+$  oder  $\text{R}_2\text{COH}^+$ , d. h. protonierten Äthern oder Ketonen) ähnelt die OH-Bindung der des Ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Man setzt für diese:

$$Q_{SD^+}/Q_{SH^+} \approx (Q_{D_3O^+}/Q_{H_3O^+})^{1/3}$$

Aus diesen Zustandssummen-Verhältnissen berechnet sich der Lösungsmittel-Isotopeneffekt auf die Acidität für organische Säuren ROH zu  $K_H/K_D = 3,3$  und für organische Kationensäuren  $\text{R}_2\text{OH}^+$  und  $\text{R}_2\text{COH}^+$  zu  $K_H/K_D = 2,2$  in guter Übereinstimmung mit experimentellen Daten.

Bei der Bildung des Übergangszustandes der säurekatalysierten Acetal-Hydrolyse



werden zwei OH-Bindungen vollständig und eine weitere zum Teil vom hydroxonium-ähnlichen in den wasser-ähnlichen Zustand überführt. Folglich muß der kinetische Lösungsmittel-Isotopeneffekt  $k_H/k_D$  zwischen  $1/3,3$  und  $1/2,2$  liegen (exp. Wert:  $1/2,7$ ). Ähnliche Überlegungen lassen sich u. a. für die säurekatalysierte Enolisierung von Aceton anstellen.

[VB 751]

## Therapiekongreß und Heilmittelausstellung

Karlsruhe, 31. August bis 7. September 1963

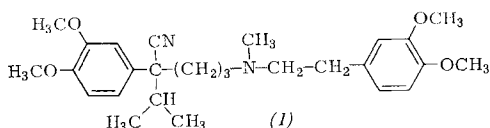
Zur 15. Deutschen Therapiewoche hatten sich annähernd 8000 Ärzte, Pharmakologen und Vertreter der chemisch-pharmazeutischen Industrie des In- und Auslandes in Karlsruhe versammelt. Die Vortragsstagung befaßte sich mit der Behandlung des peripheren Kreislaufs und der Durchblutungsstörungen der Organe, der Therapie der Bronchitis, des Asthma bronchiale und des Lungenemphysems, der Früherkennung und Behandlung maligner Tumoren, der Anwendung von Steroiden in der Praxis, den therapeutischen Pro-

blemen in der Geriatrie, der Bedeutung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes für die Therapie, der Behandlung von Erkrankungen des Abdomens und der Behandlung von Kiefern-erkrankungen. In seinem Festvortrag über die Frage „Was ist wissenschaftlich begründete Therapie?“ betonte Prof. Dr. H. Schäfer (Heidelberg) u. a., daß man heute zwar vielfach die Pathogenese der Erkrankungen kenne, daß jedoch die Ätiologie, d. h. die eigentliche Krankheitsursache, insbesondere bei inneren Krankheiten, meist noch unbekannt

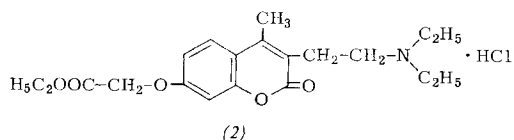
sei. Die Therapie solcher Erkrankungen muß sich daher auch heute noch weitgehend auf die rein symptomatische Behandlung der Krankheitserscheinungen beschränken.

An der Heilmittelausstellung beteiligten sich annähernd 250 Firmen. Aus der Vielzahl der neu angebotenen Präparate sollen im folgenden einige derjenigen genannt werden, mit denen neue chemische Verbindungen auf den Markt kommen. Neue Kombinationspräparate, die schon bekannte Substanzen enthalten, werden dagegen nicht berücksichtigt.

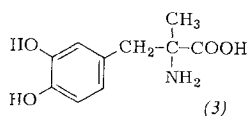
Ein neues coronardilatierendes Mittel, Isoptin®, wurde von der Knoll AG., Ludwigshafen, vorgestellt. Dieses führt zu einer starken, über längere Zeit anhaltenden Erhöhung der Coronardurchblutung, wobei insbesondere das Sauerstoffangebot im Herzmuskel ohne wesentliche Erhöhung der Herzarbeit gesteigert wird. Andere Gefäßgebiete werden durch Isoptin in therapeutischen Dosen nicht beeinflusst. Die wirksame Substanz, die in Form des Hydrochlorids angewandt wird, ist das  $\alpha$ -Isopropyl- $\alpha$ -[(N-methyl-N-homoveratryl)- $\gamma$ -aminopropyl]-3,4-dimethoxy-phenylacetonitril, (1), Mol.-Gew. 454,62, ein blaßgelbes zähes Öl ( $K_{p0,01} = 243$  bis  $246^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1,5448$ ). Das Hydrochlorid ist ein weißes Kristallpulver [ $F_p = 138,5$ – $140,5^\circ\text{C}$  (korr.)], das sich schwer in Chloroform, leicht in Methanol und Dimethylformamid, gut in Äthanol, Isopropanol, Aceton, Essigsäureäthylester usw., sowie in Wasser bei  $21^\circ\text{C}$  zu 7,2 % löst.



Ein weiteres Präparat zur Steigerung der Coronardurchblutung ist das Intensain®, das von der Cassella-Riedel Pharma GmbH. herausgebracht wurde. Intensain besteht aus 3-( $\beta$ -Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-carbäthoxymethoxy-2-oxo-(1,2-chromen)-hydrochlorid, (2), Mol.-Gew. = 397,66, einem kristallinen, weißen, leicht bitter schmeckenden Pulver ( $F_p = 159$ – $160^\circ\text{C}$ ). Dieses löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Methylchlorid und Chloroform. Die freie Base ist unlöslich in Wasser. Intensain bewirkt bei oraler und parenteraler Applikation eine bisher nicht erreichte, über Stunden anhaltende Dilatation der Herzkranzgefäße. Es ist blutdruckneutral und ruft keine Vasodilatation in der Kreislauf-peripherie hervor.

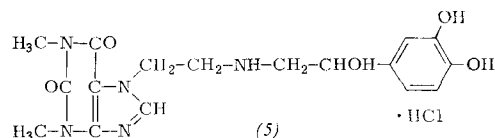
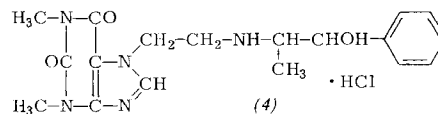


Ein neuer blutdrucksenkender Wirkstoff, (–)-3-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanin, (3), (chem. Kurzbezeichnung:  $\alpha$ -Methyl-Dopa), eine in Wasser, wäßrigen Säuren und Alkalien lösliche Substanz ( $F_p = 292$ – $293^\circ\text{C}$ ), liegt im Presinol® der Farbenfabriken Bayer vor. Presinol bewirkt eine intensive Blutdrucksenkung, gewährleistet jedoch eine ausreichende Durchblutung der Peripherie und der lebenswichtigen Organe. Es ist gut verträglich und auch zur Dauerbehandlung geeignet.  $\alpha$ -Methyl-Dopa ist ein Strukturanalogs der natürlichen Aminosäure Dihydroxyphenylalanin (Dopa), die eine Vorstufe der Noradrenalin-Biosynthese ist. Die Verabreichung von  $\alpha$ -Methyl-Dopa führt wahrscheinlich durch Hemmung der Dopa-Decarboxylase zu einer Blockierung der Noradrenalin-Synthese.

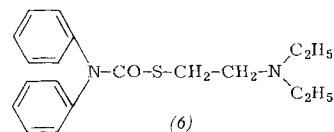


Ein Kreislauf-Analepticum, Akrinor®, das zwei neue Theophyllin-Derivate enthält, wurde vom Chemiewerk Homburg herausgebracht. Die beiden Substanzen, (–)-7-[ $\beta$ -( $\alpha'$ -Methyl- $\beta'$ -

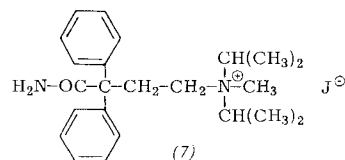
hydroxy- $\beta'$ -phenyl-äthylamino)-äthyl]-theophyllin-hydrochlorid, (4), und 7-[ $\beta$ -( $\beta'$ -Hydroxy- $\beta'$ -(3',4'-dihydroxyphenyl)-äthylamino)-äthyl]-theophyllin-hydrochlorid, (5), Mol.-Gew. = 393,9 bzw. 411,9, sind weiße kristalline Pulver ( $F_p = 244$ – $246$  bzw.  $186$ – $188^\circ\text{C}$ ). Akrinor ist bei allen Zuständen von Kreislaufversagen und Kreislaufschwäche, bei Hypotonien und orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen indiziert.



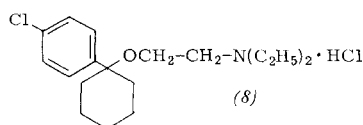
Mit Escorpal® führen die Farbenfabriken Bayer ein neu entwickeltes, für die Geburtshilfe geeignetes Spasmolyticum ein. Dieses vermindert die Weichteilspannung des Geburtskanals, erweitert den Muttermund und führt damit zu einer Verkürzung und Erleichterung der Geburten. Escorpal besteht aus Diphenylcarbaminsäure-(diäthylaminoäthyl)-thioester, (6), (chem. Kurzbezeichnung: Phencarbamid), einer weißen kristallinen Substanz (Mol.-Gew. = 328,5,  $F_p = 48$ – $49^\circ\text{C}$ ), die sich sehr leicht in Methanol, Äther und Chloroform sowie leicht in Petroläther löst und praktisch unlöslich in Wasser ist. Escorpal wird entweder als freie Base in Suppositorien oder als Lösung des Hydrochlorids (Mol.-Gew. = 364,9;  $F_p 180$ – $182^\circ\text{C}$ ), intramuskulär oder intravenös verabreicht.



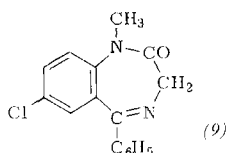
Stelabid®, ein Anticholinergicum und Neurolepticum von Röhm & Haas, Darmstadt, enthält neben dem schon bekannten, neuroleptisch wirksamen Phenothiazin-Derivat Jatroneural als neue Substanz das Anticholinergicum Isopropamid, 2,2-Diphenyl-4-(diisopropyl-methyl-ammonium)-butyramidjodid, (7), (chem. Kurzbezeichnung: Tyrimid), das in den USA schon länger bekannt ist und hiermit auch auf den deutschen Markt kommt. Isopropamid ist eine kristalline Substanz [ $F_p = 198$ – $201^\circ\text{C}$  (Zers.)]; die freie Base schmilzt bei  $84$ – $86^\circ\text{C}$ . Stelabid eignet sich zur Behandlung stressbedingter Erkrankungen des Verdauungstraktes; es verhütet Hypermotilität und Spasmen, vermindert die Magensekretion und schützt vor Übelkeit und Erbrechen.



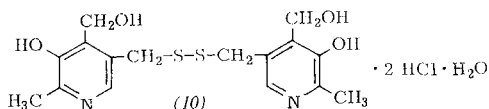
Ein neues Parasympathikolyticum, Chlorphencyclan, ist neben dem schon länger bekannten Phenothiazin-Derivat Thiopropazat im Tonoquil®, einem kombinierten Psychotherapeuticum von C. F. Boehringer, Mannheim, enthalten. Chlorphencyclan, 1-(p-Chlorphenyl)-cyclohexyl-( $\beta$ -diäthylaminoäthyl)-äther-hydrochlorid, (8),  $F_p = 143$ – $145^\circ\text{C}$ , hat überwiegend zentralen und wenig peripheren parasympathikolytischen Effekt, der mit einer stimmungshebenden und antriebsfördernden Wirkung verbunden ist. Thiopropazat dämpft vor allem sympathische Funktionen, wobei gleichzeitig Angst und affektive Spannungen beseitigt werden.



Ein neuer Tranquilizer, Valium®, wurde von Hoffmann-La Roche vorgestellt. Das Präparat enthält als wirksame Substanz das 7-Chlor-1.3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1.4-benzodiazepin-2-on, (9), das eine nahe strukturelle Verwandtschaft zu dem schon bekannten Librium besitzt. Valium zeichnet sich durch entspannende, beruhigende, schlaffördernde und muskelrelaxierende Wirkung aus. Es ist allgemein gut verträglich; ernstere Nebenwirkungen wurden bei therapeutischen Dosen nicht beobachtet.



Ein dynamisierendes Neurotrophicum ist das Encephabol®, das von E. Merck, Darmstadt, herausgebracht wurde. Es enthält Pyrithioxin (chem. Kurzbezeichnung: Pyritinol), Bis-[(3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridyl-5)methyl]-disulfid-dihydrochlorid-monohydrat, (10), eine kristalline, in Wasser leicht lösliche Substanz. Encephabol hebt den Vigilanztonus und beseitigt damit zahlreiche klinische Begleiterscheinungen der zerebralen Insuffizienz. Indikationsgebiete sind z. B. organische Psychosyndrome bei zerebralen Gefäßstörungen, nervöse Erschöpfungs- und Versagenszustände im Involutionalter, Folgezustände nach Schädel-Hirn-Traumen, Intoxikationen, apoplektischen Insulten, Encephaliden usw. Pyrithioxin hat trotz naher struktureller Verwandtschaft zum Pyridoxin keine Vitamin-B<sub>6</sub>-Wirkung.

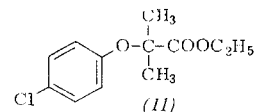


Ein neues vollsynthetisches Heparinoid liegt im Pergalen® vor, einer thrombolytischen und resorptionsfördernden Salbe, die von den Farbwerken Hoechst herausgebracht wurde. Die wirksame Substanz, die sich durch geringe Toxizität auszeichnet, besteht aus dem Natriumsalz einer Polyäthylensulfonsäure mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 7000. Sie ist ein weißes, nicht kristallines Pulver, das bei Zimmertemperatur gut haltbar ist, und das sich in Wasser leicht löst. Pergalen ist zur Behandlung von Thrombosen, Thrombophlebitiden, Ulcus cruris, Hämatomen, Prellungen, zur Auflockerung von Narbengewebe usw. geeignet.

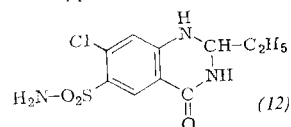
Epsilon-Aminocaprinsäure „Behringwerke“ ist ein neues blutgerinnungsförderndes Mittel, das von den Farbwerken Hoechst auf den Markt gebracht wird. Es eignet sich zur Stillung von Blutungen, die durch gesteigerte Fibrinolyse und Fibrinogenolyse verursacht werden und kann z. B. bei Blutungszuständen in der Gynäkologie, der Chirurgie sowie vor allem bei Überdosierungen von Streptase und anderen fibrinolytisch wirksamen Mitteln angewandt werden. Epsilon-

Aminocaprinsäure blockiert die Aktivierung des Proaktivator-Plasminogen-Komplexes zu Plasmin und hemmt in größeren Mengen auch aktives Plasmin. Sie kommt in Form einer sterilen, pyrogenfreien Lösung, die in 100 ml 10 g dieser Aminosäure enthält, in Ampullen in den Handel.

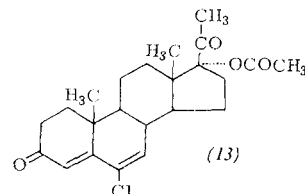
Atromid ist ein oral wirksames Mittel gegen Arteriosklerose und Gefäßkrankheiten, das von der ICI entwickelt wurde und von der Rhein-Pharma GmbH., Heidelberg, in Deutschland auf den Markt gebracht wird. Es besteht aus einer Kombination von Androsteron und  $\alpha$ -(p-Chlorphenoxy)-isobuttersäureäthylester, (11), (chem. Kurzbezeichnung: Clofibrat), einer farblosen, schwach riechenden Flüssigkeit ( $d_{20} = 1,140$ ,  $K_{p25} = 158-160^{\circ}\text{C}$ ), die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser löslich ist. Atromid soll zu einer raschen Senkung der Serum-Triglyceride und des Cholesterin-Spiegels führen. Es reduziert ferner den Harnsäure-Spiegel, wenn er bei Erkrankungen der Coronararterien erhöht ist.



Aquamox, 2-Äthyl-7-chlor-1.2.3.4-tetrahydro-4-oxo-6-sulfamylchinazolin, (12) (Fp =  $248-250^{\circ}\text{C}$ ), ist ein neues quecksilber-freies Diureticum von Lederle (chem. Kurzbezeichnung: Quinethazone), das bereits vor einigen Monaten in den USA unter der Bezeichnung Hydromox eingeführt wurde. Aquamox gehört in die Gruppe der Saluretica, bewirkt also eine erhöhte Ausscheidung von Natriumchlorid. Die Wirkung kommt durch eine Hemmung der tubulären Rückresorption zustande. Aquamox senkt den pathologisch erhöhten Blutdruck, ohne den normalen Blutdruck zu beeinflussen. Es unterscheidet sich von Sulfonamid-Diuretica der Benzothiadiazindioxyd-Reihe durch formalen Austausch der  $\text{SO}_2$ -Gruppe gegen eine CO-Gruppe.



Ein neueres, oral hochwirksames und gut verträgliches Progesteron-Derivat, 6-Chlor-6.7-dehydro-17 $\alpha$ -acetoxyprogesteron, (13), (chem. Kurzbezeichnung: Chlormadinonacetat) (Fp =  $212-214^{\circ}\text{C}$ ), kommt mit dem Gestafortin® von E. Merck, Darmstadt, in den Handel. Der Indikationsbereich des Gestafortins entspricht allgemein dem der



anderen Gestagene. Es bewirkt die sekretorische Umwandlung der Uterusschleimhaut, wobei die Transformation des Endometriums histologisch nahezu vollständig dem Bild der normalen, sekretorischen Umwandlung entspricht.

[VB 748]