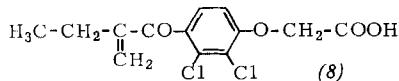
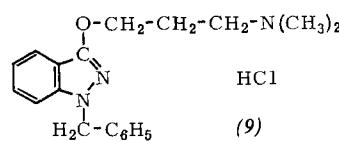


Hydromedin®, das von der Sharp und Dohme GmbH, München, eingeführt wurde, ist ein neues sulfonamid-freies Diureticum, das sich zur Behandlung von Ödemen in allen Stadien und verschiedenster Genese eignet. Es enthält [2,3-Dichlor-4-(2-methylenbutyryl)phenoxy]essigsäure (8) (chem. Kurzbezeichnung: Etacrynsäure), eine weiße kristalline, in Wasser wenig lösliche Substanz (Fp etwa 122 °C).

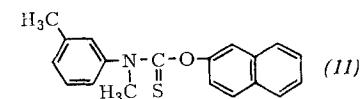
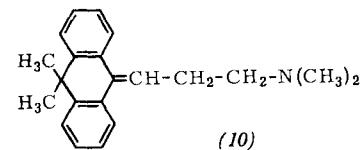


Gemeinsam von der Kali-Chemie AG., Hannover, und den Troponwerken, Köln, wurde das Antiphlogisticum tantum® herausgebracht. Das Präparat enthält 1-Benzyl-3-(3-dimethylamino - propyloxy) - 1*H* - indazol - hydrochlorid (9) (chem. Kurzbezeichnung: Benzydamin-Hydrochlorid). tantum entfaltet in entzündetem Gewebe antiphlogistische, abschwellende und analgetische Wirkungen und eignet sich z.B. zur Behandlung postoperativer und posttraumatischer Entzündungen und Schwellungen, entzündlicher Affektionen des Stütz- und Bewegungsapparates, unspezifischer Entzündungen der oberen Luftwege.



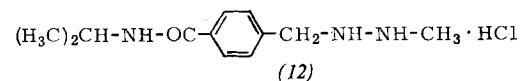
Mit dem Trausabun® der Byk-Gulden Lomberg GmbH., Konstanz, gelangte ein neues Thymolepticum in den Handel, das sowohl psychomotorisch stimulierende als auch sedie-

rende Komponenten aufweist. Es besteht aus 10,10-Dimethyl-9-(3-dimethylamino-propyliden)-9,10-dihydroanthracen (10) (chem. Kurzbezeichnung: Melitracen).



Ein neues Antimykoticum, Tonoftal®, wurde von der Byk-Essex Pharmazeutische GmbH., München, eingeführt. Es besteht aus einer 1-proz. Lösung von 2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (11), einer farb- und geruchlosen fettfreien Flüssigkeit, die sich zur lokalen Anwendung bei Infektionen durch *Trichophyton rubrum*, *Tr. mentagrophytes*, *Tr. tonsurans*, *Microsporon canis*, *M. audouini*, *Epidermophyton floccosum* und *Malassezia furfur* eignet; gegen *Candida albicans* ist das Präparat unwirksam.

Zu einer neuen Klasse von Cytostatica, den Methylhydrazin-Derivaten, gehört das Natulan®, *p*-(2-Methylhydrazino-methyl)-*N*-isopropyl-benzoësäureamid-hydrochlorid (12), das

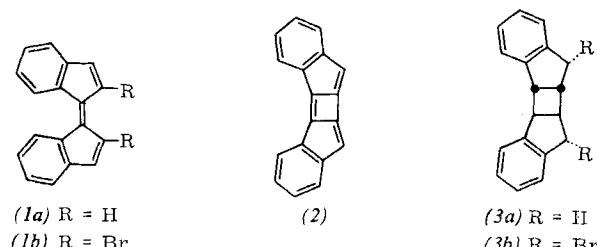


von der Hoffmann-La Roche AG., Grenzach/Baden, eingeführt wurde. Natulan eignet sich speziell zur Behandlung der Lymphogranulomatose, jedoch wurden auch bei anderen malignen Neoplasien Behandlungserfolge beobachtet.

[VB 44]

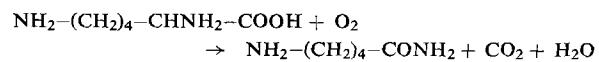
## RUNDSCHEAUF

Ein symmetrisches Dibenzofulvalen (1a) erhielten A. G. Anastassiou, F. L. Setliff und G. W. Griffin beim (vergeblichen) Versuch, (2) herzustellen: Inden wurde durch 24-stündige Bestrahlung mit langwelligem UV-Licht in *syn,trans*-Tuxan (3a) übergeführt, das mit N-Bromsuccinimid (3b) ergab. Die Behandlung von (3b) mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak lieferte neben 27 % Biindenyl etwa 2 % (1a), dessen Struktur durch Analyse, NMR-Spektrum und Vergleich des UV-Spektrums mit dem vom bekannten (1b) bewiesen wurde. (1a) ist im Gegensatz zum Grundkörper Fulvalen sehr stabil.



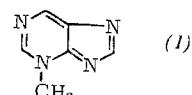
(Berechnete Delokalisierungsenergie 6,73  $\beta$ ; Fp der goldgelben Blättchen > 300 °C). / J. org. Chemistry 31, 2705 (1966) / -Bu. [Rd 565]

L-Lysin-Oxygenase aus *Pseudomonas fluorescens* haben H. Takeda und O. Hayaishi kristallisiert. Das Enzym, das die Decarboxylierung von Lysin unter Oxidation durch Luftsauerstoff zu  $\delta$ -Aminovaleriansäureamid katalysiert, hat ein



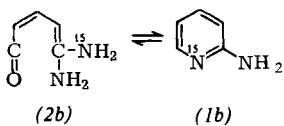
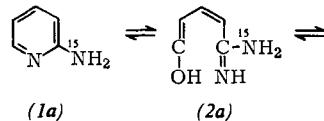
Molekulargewicht von 191000 und enthält pro Molekül 2 Moleküle Flavin-adenin-dinucleotid (FAD), das mit Ammoniumhydrogensulfat leicht zu entfernen ist. Das Apoenzym kann mit  $10^{-6}$  M FAD zu 50–80 % reaktiviert werden. Eisen und Kupfer konnten im Enzym nicht nachgewiesen werden; die Erfassungsgrenze betrug 0,05 bzw. 0,01 mol pro mol FAD. / J. biol. Chemistry 241, 2733 (1966) / -Hö. [Rd 567]

3-Methylpurin (1), das einzige bisher nicht beschriebene *N*-Methyliomere des Purins, synthetisierten B. Townsend und R. K. Robins. 3-Methylpurin ist als Modellsubstanz für eine Reihe natürlich vorkommender 3-substituierter Purine von

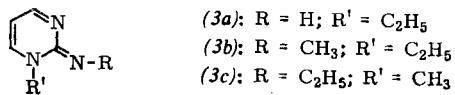


Interesse. (So findet Glykosidierung bei synthetischen 6-Dimethylaminopurin-Nucleosiden, Verwandten des Puromycins, nicht in 7-Stellung, sondern in 3-Stellung des Purins statt.) Zur Darstellung von (1) wird 3-Methyl-6-methylthiopurin in heißem Methanol mit Raney-Nickel desulfuriert. 3-Methylpurin bildet Kristalle vom  $F_p = 184\text{--}185^\circ\text{C}$  (aus n-Heptan/Benzol), ist einige Monate stabil, wird jedoch von 1 N Alkalien schnell zerstört. 3-Methylpurin und seine Derivate sind reaktionsfähiger als die anderen Methylpurine; dies folgt aus der Möglichkeit zur Bildung vieler polarer Strukturen. / J. heterocyclic Chem. 3, 241 (1966) / -De. [Rd 590]

**Die reversible hydrolytische Ringöffnung von 2-Aminopyridin** (1) untersuchte M. Wahren. An der Aminogruppe  $^{15}\text{N}$ -markiertes (1a) wird nach längerem Erwärmen mit Salzsäure oder Ammoniak zu (2a) hydrolysiert. Das tautomere (2b) liefert beim Ringschluß neben (1a) die am Pyridin-Stickstoff markierte Verbindung (1b).



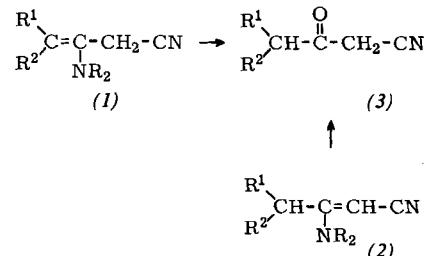
Die Gleichgewichtseinstellung konnte nur bis  $\approx 4\%$  des erwarteten Wertes verfolgt werden, da die Substitution der  $\text{NH}_2$ -Gruppe unter Bildung von 2-Hydroxypyridin schneller verläuft. — Bei der Dimroth-Umlagerung von Iminodihydroheteroaromaten zu Aminoheteroaromaten wird ebenfalls eine (2) entsprechende offenkettige Zwischenstufe durchlaufen; z. B. entsteht aus 1-Äthyl-2-imino-1,2-dihydro-pyrimidin (3a) in wässriger Natronlauge 2-Äthylaminopyrimidin.



Dagegen kann sich (3b) nicht in eine stabile aromatische Verbindung umlagern. Es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen (3b) (40%) und (3c) (60%) ein, wie D. J. Brown, B. T. England und J. S. Harper NMR-spektroskopisch nachwiesen. Bei anderen Resten R und R' in (3) ist im Gleichgewicht jeweils das Isomer bevorzugt, in dem R die räumlich anspruchsvollere oder stärker elektronenanziehende Gruppe ist. / Z. Chem. 6, 181 (1966); J. chem. Soc. (London) C, 1966, 1165 / -Bu. [Rd 543]

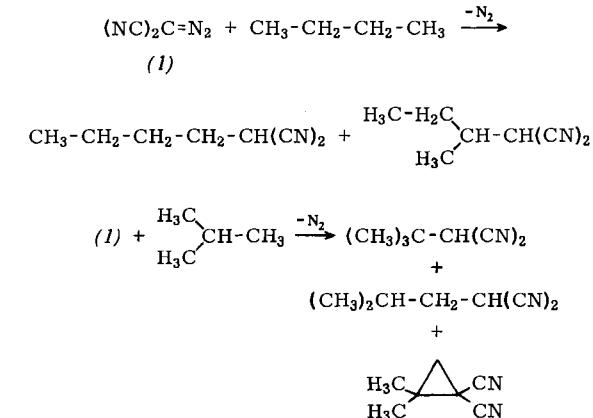
**Cytochrom-c-Peroxidase** aus Bäckerhefe-Mitochondrien haben T. Yonetani, B. Chance und S. Kajiwara in maximal  $5 \times 0,2 \times 0,2 \text{ mm}^3$  großen Kristallen gewonnen. Dazu wurde die Tatsache ausgenutzt, daß das angereicherte Enzym in destilliertem Wasser wesentlich unlöslicher ist als in Pufferlösungen. Die Kristallisation gelang während der Dialyse der ca. 0,2 mm Lösung in Phosphatpuffer gegen Wasser unter Zugabe von Impfkristallen. Die Kristalle konnten 5 Std. bei  $23^\circ\text{C}$  ohne Veränderung der Kristallform oder Verlust der Enzymaktivität in wassergesättigter Atmosphäre aufbewahrt werden. Substrate wie  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OOH}$  und  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOH}$  wurden in die Kristalle unter Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes aufgenommen, ohne daß eine Änderung der Kristallform zu beobachten war. Enzym und Enzym-Substrat-Komplex sind anscheinend isomorph; lediglich die Farbe änderte sich von braun nach rotbraun. Die Kristalle bieten die (vermutlich erste) Möglichkeit zur Untersuchung von Enzym-Einkristallen. / J. biol. Chemistry 241, 2981 (1966) / -Hö. [Rd 568]

**Die Synthese von Enaminen aus Allenen** untersuchten P. M. Greaves und S. R. Landor. Amine addieren sich an 1-Cyanallene mit kleinen Alkylsubstituenten in schneller exothermer Reaktion. 1-Cyanallene mit größeren Substituenten müssen mit den Aminen erhitzt werden. Die Enamine entstehen in 80–90 % Ausbeute. Die Addition findet in 1,2- oder 2,3-Stellung statt; Diäthylamin addiert vorwiegend in 1,2, Piperidin bevorzugt in 2,3-Stellung. Die beiden Enamin-Typen (1) und (2) isomerisieren nicht und entstehen offensichtlich auf zwei Wegen. Sie lassen sich quantitativ zu den



gleichen  $\beta$ -Oxonitrilen (3) hydrolysieren, womit eine neue Methode zur Synthese dieser Verbindungen gegeben ist. / Chem. Commun. 1966, 322 / -Ma. [Rd 551]

**Die Reaktion von Dicyancarben** — entwickelt aus Dicyan Diazomethan (1) — mit Alkanen, Alkenen und Alkinen untersuchte E. Ciganek. Das Carben schiebt sich in die primären, sekundären und tertiären C–H-Bindungen von n-Butan und Isobutan im Verhältnis 1:4,6:12 ein. Die Addition



des Carbens an *cis*- und *trans*-2-Buten verläuft nicht stereospezifisch. Bei großer Verdünnung entsteht aus beiden Isomeren ein Gemisch aus 70 % *trans*- und 30 % *cis*-2,3-Dimethyl-1,1-dicyanocyclopropan. An Alkine addiert sich (1) zu 3,3-Dicyanocyclopropen. / J. Amer. chem. Soc. 88, 1979 (1966) / -Ma. [Rd 552]

**Trifluormethyl- und chlordinfluormethyl-substituierte 1,3,5-Oxadiazine und 1,3,5-Dioxazine** können nach M. E. Hermes und R. A. Braun durch Kondensation von Hexafluoracetone oder 1,3-Dichlortetrafluoracetone mit Cyanamiden in guten Ausbeuten hergestellt werden. Sie erhielten z.B. aus Hexafluoracetone und überschüssigem Dimethylcyanamid bei  $175^\circ\text{C}$  91 % 4,6-Bis(dimethylamino)-2,2-bis(trifluormethyl)-2H-1,3,5-oxadiazin ( $F_p = 136^\circ\text{C}$ ,  $K_p = 250^\circ\text{C}$ ), während mit überschüssigem Hexafluoracetone bei  $150^\circ\text{C}$  6-Dimethylamino-2,2,4,4-tetrakis(trifluormethyl)-4H-1,3,5-dioxazin als instabile Flüssigkeit in 96-proz Ausbeute entsteht. Die an der Aminogruppe unsubstituierten (aus Cyanamid entstandenen) Oxadiazine und Dioxazine werden in der Hitze in Dihydrotriazine und Dihydrooxadiazine umgelagert, z.B. 4,6-Diamino-2,2-bis(chlordinfluormethyl)-2H-1,3,5-oxadiazin  $\rightarrow$  4-Amino-2,2-bis(chlordinfluormethyl)-1,2-dihydro-1,3,5-triazin-6-ol ( $F_p = 298\text{--}299^\circ\text{C}$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 212 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 2820$ ). / J. org. Chemistry 31, 2568 (1966) / -Bu. [Rd 564]