

Eigene Untersuchungen über Substituenten-Einflüsse auf die Malaria-Wirksamkeit dieser Verbindung lassen eine Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei 8-Aminochinolinen erkennen.

Proguanil [*N*¹-(*p*-Chlorphenyl)-*N*⁵-isopropylbiguanid] ist in vitro ebenfalls unwirksam; als wirksamer Metabolit wurde 2,4-Diamino-5-(*p*-chlorphenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-1,3,5-triazin (Kurzname Cycloguanil) isoliert. Dieses ist beim Menschen nur sehr schwach wirksam, da es zu schnell ausgeschieden wird. Eine intramuskuläre Injektion eines schwerlöslichen Salzes dieses Metaboliten gibt jedoch einen mehrere Monate anhaltenden Schutz vor einer Infektion. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase.

[GDCh-Ortsverband Nordbayern, am 17. Januar 1969 in Erlangen] [VB 189]

Methoden zur Untersuchung der Enzym-Konformation

Von G. K. Radda^[*]

Die Reaktion von Rinderleber-Glutamat-Dehydrogenase (GDH) auf allosterische Inhibitoren wurde mit mehreren Methoden geprüft.

8-Anilino-1-naphthalin-sulfonat eignet sich zur Untersuchung der Konformationsgleichgewichte des Enzyms, die vom allosterischen Liganden GTP und dem Coenzym NADH abhängen, da sich die Fluoreszenz des gebundenen Farbstoffs mit dem physikalischen Zustand des Proteins ändert^[1]. An diesem System wurden die Geschwindigkeiten allosterischer Übergänge gemessen. Mit der Technik der schnellen Reaktionen ließ sich zeigen, daß die Übergänge zweiphasisch sind; dabei umfaßt jede Phase strukturelle Umwandlungen mit Halbwertszeiten von 20 und 200 msec^[2].

GDH kann durch Modifikation eines Tyrosin-Restes je Untereinheit (Mol.-Gew. 52000) desensibilisiert werden, wobei aber die Aktivität unverändert bleibt. Entsprechende Resultate werden auch bei einer Nitrierung mit Tetranitromethan oder einer *O*-Acetylierung mit *N*-Acetylimidazol erzielt.

Bei der Reaktion von GDH mit 2,4,6-Trinitrobenzol-sulfonat wurde die Reaktionsgeschwindigkeit der verschiedenen reaktiven Aminogruppen geprüft^[3]. Eine Aminogruppe je Untereinheit reagiert besonders schnell; sie trägt zu den katalytischen und zu den allosterischen Eigenschaften des Enzyms bei. Wenn sich diese Gruppe mit dem Sulfonat umsetzt, geht die allosterische Reaktionsfähigkeit wesentlich schneller verloren als die katalytische Aktivität^[4]. Dieses Phänomen wird deutlicher, wenn das Enzym durch einen gegen das aktive Zentrum gerichteten irreversiblen Inhibitor [4-(Jodacetamido)salicylsäure] inaktiviert wird. Aminosäureanalyse, spektrale und Fluoreszenz-Daten zeigen, daß dieser Inhibitor mit bis zu 5,4 SH-Gruppen pro Oligomeres (Mol.-Gew. 310000) reagiert.

Es wird eine mathematische Theorie (auf der Grundlage des Binomialtheorems) vorgeschlagen, die die Beobachtungen^[5] durch die Reaktionen der Untereinheiten mit GTP durch das Sequenzmodell von *Koshland et al.*^[6] erklärt. Alle diese Beobachtungen wurden in ein physikalisches Modell für die Regulationseigenschaften von GDH eingebaut, das Konforma-

[*] Dr. G. K. Radda

Department of Biochemistry, University of Oxford
South Parks Road, Oxford (England)

[1] G. H. Dodd u. G. K. Radda, Biochem. biophys. Res. Commun. 27, 500 (1967).

[2] G. H. Dodd u. G. K. Radda, Biochem. J. 108, 5P (1968).

[3] R. B. Freedman u. G. K. Radda, Biochem. J. 108, 383 (1968).

[4] R. B. Freedman u. G. K. Radda, Biochem. J. 108, 5P (1968).

[5] A. D. B. Malcolm u. G. K. Radda, Nature (London) 219, 947 (1968).

[6] D. E. Koshland jr., G. Nemethy u. D. Filmer, Biochemistry 5, 365 (1966).

tionsänderungen in den Untereinheiten und eine anschließende Umordnung der Untereinheiten erfordert. Eine weitere Stütze dieses Modells lieferten elektronenmikroskopische Untersuchungen beider Formen von GDH.

[GDCh-Ortsverband Konstanz, am 21. November 1968]
[VB 190]

Übersetzt von Dr. M. Wiedemann, Tübingen

Übertragungsmechanismen in isolierten Neuronen

Von E. Giacobini^[*]

Quantitative mikrochemische Verfahren zur Messung von Enzymaktivität, Metaboliten und Transmittoren in einzelnen Nervenzellen sind seit kurzem bekannt. Einige Enzyme, die in Beziehung zum Stoffwechsel der Transmittoren stehen, können nun mit hoher Genauigkeit in einzelnen Neuronen untersucht werden.

Die Zellpopulation im L7-Ganglion der Katze wurde als Modell benutzt, um die Korrelation zwischen Chemie und Pharmakologie der autonomen Neuronen zu untersuchen. Von diesem Ganglion gehen sowohl cholinergische Fasern (Schweiß-Sekretor und Vasodilator) als auch adrenergische Fasern (Vasoconstriktor) aus. Die Aktivität mehrerer Enzyme [Acetylcholinesterase (AChE), Cholinacetylase (ChAc), Monoaminoxidase (MAO)] sowie Monoamine wurde im ganzen Ganglion, in einzelnen Zellen und in subzellulären Fraktionen untersucht.

Dabei ergab sich, daß die sympathischen Ganglien der Katze zwei Zellpopulationen enthalten. Die „cholinergische“ Population macht in L7 etwa 10–15% der Ganglionzellen aus. Sie ist gekennzeichnet durch die Gegenwart von ChAc, hohe Konzentrationen an AChE und das Fehlen von Monoamin-Fluoreszenz und MAO-Aktivität. Dazu kommt eine „adrenergische“ Population von etwa 72–88% der Ganglion-Zellen. Sie zeigt Fluoreszenz für Noradrenalin sowie MAO-Aktivität. Die AChE-Aktivität ist gering oder mäßig, die ChAc-Aktivität unmeßbar klein. In den sympathischen Ganglien der Katze besteht gute Korrelation zwischen AChE und ChAc, wenn man das ganze Ganglion betrachtet, jedoch gibt es mehr AChE als ChAc-enthaltende Neuronen. ChAc ist in den Nervenenden vor allem präganglionisch lokalisiert, während AChE prä- und postganglionisch vorkommt. Die postganglionisch lokalisierte AChE ist nicht nur in der postsynaptischen Membran vorhanden, sondern auch im Zellkörper und in den postganglionischen Fasern. Diese Enzyme sind auch in den postsynaptischen Enden hochkonzentriert. AChE ist demnach „diffuser“ verteilt als ChAc. In der Tat ist AChE auch in „adrenergen“ Neuronen vorhanden, während ChAc vermutlich auf „cholinergische“ Neuronen beschränkt ist. Das Vorkommen von AChE im Neuron ist daher kein Beweis dafür, daß das Neuron „cholinergisch“ ist. [Kolloquium des Max-Planck-Institutes für experimentelle Medizin, am 18. November 1968 in Göttingen] [VB 191]

Übersetzt von Dr. M. Wiedemann, Tübingen

[*] Prof. Dr. E. Giacobini

Farmakologiska institutionen, Karolinska institutet
Stockholm 60 (Schweden)

Reaktionen von Organozinn-Radikalen

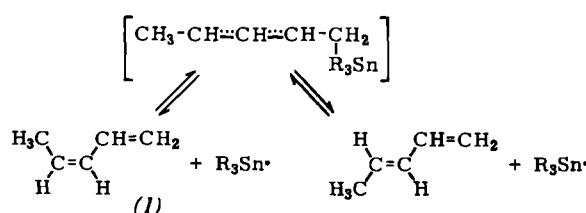
Von W. P. Neumann^[*]

Die erste Synthese einer Organozinn-Verbindung überhaupt, die lange in Vergessenheit geratene Darstellung von $(C_2H_5)_2SnJ_2$ aus C_2H_5J und elementarem Zinn durch E. Frankland im Jahre 1849, verlief offensichtlich radikalisch. Trotzdem vergingen mehr als 100 Jahre, bis die Organozinn-Radikale erneut Interesse fanden^[1]. Genaue Kenntnisse

[*] Prof. Dr. W. P. Neumann

Institut für Chemie der Universität Dortmund
46 Dortmund-Hombruch, August-Schmidt-Straße, Bau I

lieferte die Aufklärung des Reaktionsablaufs der radikalischen Hydrostannierung von Olefinen. Der erste Schritt kann, je nach Art des Olefins, reversibel sein, wie z.B. bei reinem *cis*-Piperylen (1,3-Pentadien) (1) gezeigt wird.



Aus den Experimenten können drei allgemeine gültige Schlüsse gezogen werden:

1. Organozinn-Radikale entstehen leicht aus Organozinnhydriden durch H-Abstraktion. Die Sn-H-Gruppe ist ein ungewöhnlich starker Radikalfänger und in allen untersuchten Fällen (C-, Alkoxy-, Acyloxy-Radikale) bekannten Radikalfängern wie Thiolen oder erst recht Hydrochinon weit überlegen.
2. Organozinn-Radikale sind sehr schonende und vielseitige Reagentien. Sie addieren sich selektiv an ungesättigte Systeme wie $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$ oder $\text{N}=\text{N}$ -Gruppen, gehen zahlreiche weitere radikalische Reaktionen ein und eignen sich gut zur Aufklärung radikalischer Reaktionsmechanismen, z.B. bei Peroxiden und Azoverbindungen [2]. Sie sind stark nucleophil.
3. Wenn Organozinn-Radikale $\text{R}_3\text{Sn}\cdot$ ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) keinen anderen Reaktionspartner finden, zerfallen sie im allgemeinen nicht weiter, sondern dimerisieren zu Hexaalkyl-distannan, unterhalb 150 °C irreversibel.

Die Diskussion weiterer Entstehungs- und Reaktionsmöglichkeiten für Organozinn-Radikale erfordert die Kenntnis der Dissoziationsenergien kovalenter Bindungen am tetraedrischen Zinnatom. Die wenigen bisher bekannten Werte (Literatur-[1, 3] und beste Erfahrungswerte aus unserem Laboratorium, z.T. aus bekannten Erscheinungspotentialen von $\text{R}_3\text{Sn}^\oplus$ im Massenspektrometer neu berechnet) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Dissoziationsenergien D für $(\text{CH}_3)_3\text{Sn}-\text{X}$.

X	D (kcal/mol)
CH_3	55
C_2H_5	50
$\text{CH}=\text{CH}_2$	60
$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	≈ 37
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	39
C_6H_5	63
$\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$	57
H	≈ 35
NR_2	(≈ 65 bis 70)
O-COR'	≈ 95
Cl	≈ 85
Br	76
J	62

Man erkennt, daß nicht nur Sn-H-, sondern auch Sn-C-Bindungen von Licht mit $\lambda \leq 400 \text{ nm}$ ($\geq 70 \text{ kcal}$) gespalten und somit entsprechende Reaktionen initiiert werden können.

[1] Übersicht: W. P. Neumann: Die Organische Chemie des Zinns. Enke-Verlag, Stuttgart 1967.

[2] W. P. Neumann, K. Rübsamen, Ra. Sommer u. U. Frommer, Chem. Ber., im Druck; W. P. Neumann, H. Lind u. G. Alester, ibid. 101, 2845 (1968), dort weitere Zitate.

[3] H. A. Skinner, Advances Organometallic Chem. 2, 49 (1964).

Allerdings sind häufig Sensibilisatoren nötig, da die meisten Organozinn-Verbindungen erst unterhalb 250 nm meßbar absorbieren. Diese Befunde sind bedeutsam für die Entwicklung der erst ganz am Anfang stehenden zinnorganischen Photochemie.

[Vortrag bei der Tagung „Organozinn-Verbindungen“, am 14. November 1968 in Frankfurt/Main] [VB 188a]

Röntgenstrukturanalyse von Alkylthiostannonsäuren (Monoalkylsesquisulfiden)

Von C. Dörfelt, E. F. Paulus und H. Scherer (Vortr.) [*]

Die Alkylthiostannonsäuren erhält man nach



In der Literatur finden sich die Summenformel $(\text{RSn})_2\text{S}_3$ [1] und die Strukturformel $\text{R}-\text{Sn}(\text{S})-\text{S}-\text{Sn}(\text{S})-\text{R}$ [2]. Von uns und auch von anderer Seite [3] war das doppelte Molekulargewicht vorgeschlagen worden.

Um dieses Problem eindeutig zu lösen, führten wir an der Methylverbindung eine dreidimensionale Röntgenstrukturanalyse durch [4].

Die Methylverbindung kristallisiert in einer monoklinen Zelle mit $a = 9,768 \text{ \AA}$; $b = 17,39 \text{ \AA}$; $c = 10,96 \text{ \AA}$; $\beta = 109^\circ$. Systematische Auslösungen ergaben die Raumgruppen $\text{C}2/c$ oder Cc . In der Elementarzelle (1767 \AA^3) befinden sich vier Einheiten der Summenformel $(\text{CH}_3\text{Sn})_4\text{S}_6$. Die Symmetrieeigenschaften der mit 1424 Reflexen berechneten Pattersonsynthese ließen nur die Raumgruppe $\text{C}2/c$ zu: Das Molekül muß auf einer zweizähligen Achse liegen; die Zinnatome, deren Koordinaten sich aus der Pattersonsynthese ergaben, nehmen eine allgemeine Lage ein; die Summenformel $(\text{CH}_3\text{Sn})_4\text{S}_6$ ist bestätigt.

Sukzessive Fouriersynthesen erbrachten auch die Lage der Schwefel- und Kohlenstoffatome. Es wurde noch keine Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Quadrate durchgeführt.

Die Methylthiostannonsäure hat eine adamantanähnliche Struktur, wobei das Adamantangerüst von Zinn- und Schwefelatomen gebildet wird. Die Zinnatome sitzen an den Ecken eines Tetraeders, die Schwefelatome an den Ecken eines das Zinn-tetraeder einschließenden Oktaeders und die Kohlenstoffatome der Methylgruppen an den Ecken eines Tetraeders, das das Schwefeloktaeder umschließt. Die Zinn-Zinn-abstände betragen $3,8 \text{ \AA}$, die Zinn-Schwefelabstände $2,35 \text{ \AA}$ und die Zinn-Kohlenstoffabstände $2,1 \text{ \AA}$.

Entgegen der älteren Strukturvorstellung, bei der man zwischen Zinn und Schwefel Doppelbindungen annahm, treten nach unseren Ergebnissen nur Einfachbindungen an Schwefel auf.

[Vortrag bei der Tagung „Organozinn-Verbindungen“, am 14. November 1968 in Frankfurt/Main] [VB 188b]

[*] Dr. C. Dörfelt, Dr. E. F. Paulus und Dr. H. Scherer
Farwerke Hoechst AG
623 Frankfurt/Main 80

[1] P. Pfeiffer u. R. Lehnhardt, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3027 (1903).

[2] A. Tchakirian u. P. Bevillard, Bull. Soc. chim. France 1950, 1300.

[3] M. Komura u. R. Okawara, Inorg. nuclear Chem. Letters 2, 93 (1966).

[4] C. Dörfelt, A. Janeck, D. Kobelt, E. F. Paulus u. H. Scherer, J. organometallic Chem. 14, P 22 (1968).