

Benzophenon reagiert (9) bei -70°C zu (8) (67 %) bzw. (10) (79 %, $\text{Fp} = 244^\circ\text{C}$) (Molverhältnis jeweils 2:1).

Anders als (3) lassen sich die höheren Homologen (7) und (8) mit *n*-Butyllithium nicht selektiv an den Methylgruppen metallieren (unter Standardbedingungen mit Butyllithium im Molverhältnis 1:2 Verhältnis Methyl-/Methylen-Metallierung = 55/45 bzw. 19/81). Die geringe Methyl-Metallierung von (8) ist nur z.T. mit dem ungünstigen Verhältnis von Methyl-/Methylen-Protonen (33/67) zu erklären.

Eingegangen am 15. Juni 1970 [Z 264]

[*] Prof. Dr. Th. Kauffmann, Dipl.-Chem. G. Beißner, Dr. W. Sahn und A. Woltermann
Organisch-chemisches Institut der Universität
44 Münster, Orleansring 23

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie unterstützt.

[1] Aktivierung organischer Verbindungen durch Einführung von Übergangsmetallatomen, 8. Mitteilung. — 7. Mitteilung: [2].

[2] Th. Kauffmann u. M. Schönfelder, Liebigs Ann. Chem. 731, 37 (1970).

[3] Vgl. [2] und [4] sowie dort angegebene Zitate.

[4] Th. Kauffmann, G. Beißner, H. Berg, E. Köppelmann, J. Legler u. M. Schönfelder, Angew. Chem. 80, 565 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 540 (1968).

[5] W. Sahn, Dissertation, Universität Münster 1969; A. Woltermann, unveröffentlichte Versuche.

[6] Daß γ -ständige N-Atome beim Wasserstoff-Metall-Austausch durch Ausbildung einer koordinativen Bindung zum Metall einen dirigierenden Einfluß ausüben, wurde mehrfach beobachtet. Vgl. z.B. R. L. Vaulx, W. H. Puterbaugh u. C. R. Hauser, J. Org. Chem. 29, 3514 (1964); G. Wittig u. H. Reiff, Angew. Chem. 80, 8 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 7 (1968).

[7] W. Mathes u. H. Schüly, Angew. Chem. 75, 235 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 144 (1963).

[8] Bei den Umsetzungen mit Cu_2Cl_2 wurde zum Schluß auf $+60^\circ\text{C}$ erwärmt.

[9] Die Ausbeuten sind auf (3) bezogen. Die Konstitution der noch nicht beschriebenen Verbindungen (gekennzeichnet durch Fp-Angabe) ergibt sich aus Analysen, Molekulargewichtsbestimmungen, NMR-, IR- und Massenspektren.

[10] Bei der Umsetzung von (4) mit Benzophenon bzw. 2-Chlormethyl-6-methyl-pyridin entstehen neben den Monosubstitutionsprodukten (6) bzw. (7) in 7 bzw. 5 % Ausbeute die Disubstitutionsprodukte (10) bzw. (8), da die Monolithiumverbindung (4) mit der Dilithium- (9) und der nichtmetallierten Verbindung (3) im Gleichgewicht steht [(4)/(9)-Verhältnis ca. 8:1].

[11] W. Backer, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie u. D. A. M. Watkins, J. Chem. Soc. 1958, 3594; W. Jenny u. H. Holzrichter, Chimia 22, 306 (1968).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Zur Biochemie des Zentralnervensystems. Einige Betrachtungen über den Stofftransport

Von Eberhard Riedel[*]

Die biochemischen Reaktionen im Zentralnervensystem stehen in engem Zusammenhang mit den neurophysiologisch meßbaren Vorgängen und können nicht ohne Berücksichtigung der neuroanatomischen Kenntnisse über die Hirnstrukturen verstanden werden. Eine besondere Bedeutung kommt im Zentralnervensystem den Membranstrukturen der Zell- und Gefäßwände sowie dem dort ablaufenden Transport zu. Neben dem physikalischen Transport spielt im Zentralnervensystem der aktive Transport eine besonders wesentliche Rolle. Ferner sorgen Schrankensysteme (Blut-Hirn-Schranke und Liquor-Hirn-Schranke) für eine strenge Selektion beim Stoffaustausch mit den Versorgungssystemen der Blutbahn. Es wird der physikalische Transport für porenfreie Membranen (Lösungsdiffusion) und für porenhaltige Membranen (Lösungsdiffusion kombiniert mit Konvektion) erläutert. Zur Untersuchung solcher Vorgänge entwickelten wir neue Permeationsbestimmungsmethoden unter Verwendung kapazitiver, kon-

duktometrischer und anderer Detektoren (Gaschromatographen) und konnten an synthetischen Hochpolymeren (Polyester, Niederdruckpolyäthylenen) neben Lösungsdiffusion auch Porendiffusion feststellen (Modelluntersuchungen). Ein Sonderfall ist die Daniellische erleichterte Diffusion, die nicht als aktivierte Diffusion bezeichnet werden kann.

Die Morphologie der Zellelemente des Zentralnervensystems ist für den Biochemiker hinsichtlich der Membranstruktur und des Membrantransportes von Bedeutung. Die Informationsübertragung im Zentralnervensystem erfolgt über elektrische Impulse innerhalb eines weit verzweigten Neuronennetzes (10 Milliarden Neuronen im menschlichen Gehirn), das aus der Neuroglia, einem höchst stoffwechselaktiven Versorgungs- und Stützgewebe, ernährt wird.

Von den Theorien über den aktiven K—Na-Transport (K—Na-Pumpe), der für die Übertragung elektrischer Signale von wesentlicher Bedeutung ist, scheidet offenbar die Annahme einer Redoxpumpe aus, da der Ionentransport durch Atmungshemmer (Cyanid) nicht blockierbar ist. Befriedigende Erklärungen ermöglicht die Carrier-Theorie (Hodgkin, Whitman). Hokin wies auch auf K/Na-empfindliche Phospholipidsysteme hin. Zum Transport von Amino-

säuren, Glucose und anderen dient offenbar überwiegend ein Symporter-Mechanismus (Mitchell).

In unseren Laboratorien wird über die Krampfanfälligkeit des Zentralnervensystems gearbeitet. Im Gehirn experimentell epileptischer Tiere (Kopeloff-Methode) konnten wir von der Anfallsentwicklung abhängige Veränderungen des K- und Na-Gehalts beobachten, die in engem Zusammenhang mit den oben erläuterten Phänomenen gedeutet werden müssen.

[GDCh-Ortsverband Bielefeld, am 1. Juni 1970]

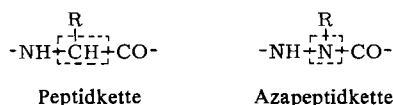
[VB 250]

[*] Dr. E. Riedel
Zentralinstitut für Biochemie und Biophysik der Freien Universität Berlin und Gesellschaft für Epilepsieforschung, Biochemische Laboratorien 4813 Bethel, Maraweg 7b

Azapeptide, eine Klasse neuartiger Peptidanaloga

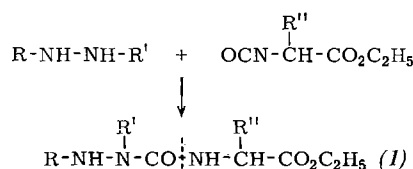
Von Joachim Gante [*]

Bei dem neuartigen Peptidanaloga-System der „Azapeptide“ sind einzelne α -CH-Gruppen von Aminosäureresten der Peptidkette durch ein N-Atom ersetzt:

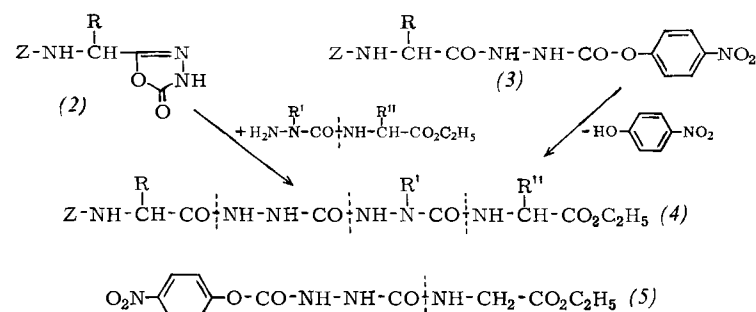


Die Seitenketten R bleiben unverändert.

Wir konnten mehrere Synthesewege ausarbeiten^[1]. So werden Hydrazinhydrat, Alkyl- und Acyl-hydrazine an α -Isocyanato-fettsäure-äthylester zu „alternierenden“ Produkten (1) (Azaaminosäure- und Aminosäurerest abwechselnd) addiert.



R = H, Benzyloxycarbonyl (Z), Tosyl (Tos)
R' = R'' = H, Alkyl

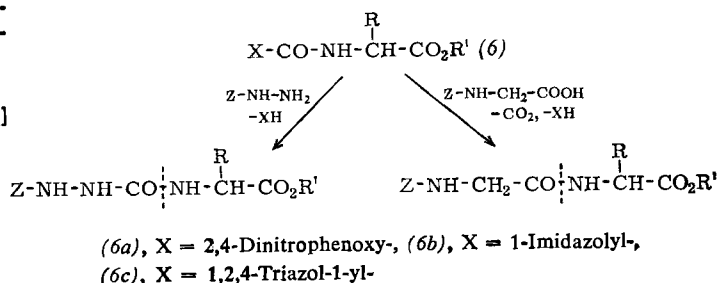


Durch abwechselnde Umsetzung N-geschützter Azapeptidester mit Hydrazinen und Isocyanato-fettsäureestern können langkettige Peptidanaloga dargestellt werden.

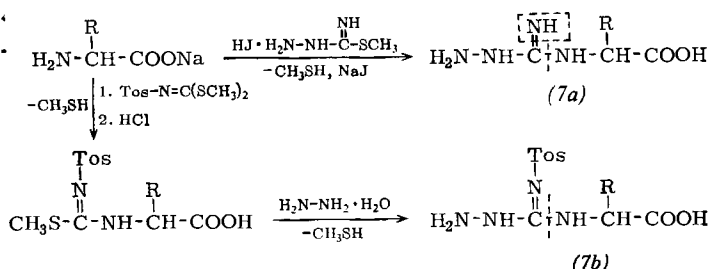
2-(Benzyloxycarbonyl-aminoalkyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one (2) sowie „aktivierte“ Benzyloxycarbonyl-aminoacyl-azaglycyl-p-nitrophenylester (3) setzen sich mit an der Aminogruppe ungeschützten Azadipeptiden zu höheren Peptidanaloga (4) mit direkt verknüpften Azaaminosäureresten um.

Das an der Aminogruppe aktivierte Azapeptid (5) reagiert entsprechend unter Kettenverlängerung am Aminoende.

Die N-aktivierten Aminosäureester (6a)^[2], (6b)^[3] und (6c)^[4] gestatten sowohl Azapeptid- als auch Peptidsynthesen unter Kettenverlängerung am Aminoende.



Reaktion von Aminosäure-Natriumsalzen mit S-Methyl-isothiosemicarbazid-hydrogenjodid führt zu ungeschützten „Azamidopeptiden“ (7a), einer Azapeptidklasse mit erweitertem Analogieprinzip, in denen zusätzlich der Carbonylsauerstoff eines Azaaminosäurerestes durch NR ersetzt ist^[5].



Durch Umsetzung von Aminosäure-Natriumsalzen mit Tosylimino-dithiokohlensäure-dimethylester und Reaktion der (isolierbaren) Zwischenprodukte mit Hydrazinhydrat entstehen Azamidopeptide (7b) mit tosyl-geschützter Iminogruppe^[5].

Die Eigenschaften der neuen Peptidanaloga sind denen der Peptide sehr ähnlich. Die beim Aufbau von Peptiden üblichen Reaktionen — z. B. Abspaltung der N-Schutzgruppen, Verseifung der Ester, Verknüpfung von zwei kleineren Bruchstücken zu einem größeren Molekül nach bekannten Methoden — lassen sich auf die Azapeptide übertragen.

[GDCh-Ortsverband Harz, am 14. Juli 1970 in Clausthal-Zellerfeld]

[VB 249]

[*] Priv.-Doz. Dr. J. Gante
Forschungslaboratorium der Firma E. Merck
61 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

[1] J. Gante, Fortschr. chem. Forsch. 6, 358 (1966).

[2] J. Gante, Chem. Ber. 99, 1576 (1966).

[3] J. Gante, Chem. Ber. 99, 2521 (1966).

[4] J. Gante, Angew. Chem. 78, 602 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 593 (1966).

[5] J. Gante, Chem. Ber. 101, 1195 (1968).