

Arbeitsvorschrift:

In eine Lösung von 2.0 g (1) und 2.2 g Triäthylamin in 20 ml trockenem Methylenchlorid wurde unter lebhaftem Rühren in 30 min eine Lösung von 3.76 g (5) in 20 ml trockenem Methylenchlorid getropft. Nach weiterem 30 min Rühren wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gut nachgewaschen; Ausbeute 3.9 g (80%) (6), aus Acetonitril umkristallisierbar. 0.75 g (6) in 5 ml trockenem DMF wurden unter Überleiten von trockenem N₂ 3 min lang zum Sieden erhitzt, anschließend mit 50 ml wasserfreiem Äthanol verdünnt und im Eisbad mehrere Std. gekühlt. Die Kristalle wurden abgesaugt und mit

wenig Äthanol nachgewaschen. Ausbeute 0.6 g (93%) (3) (aus Wasser/Isopropanol umkristallisierbar).

Eingegangen am 8. Januar 1971 [Z. 352]

- [1] Azaanaloge Sulfonylverbindungen, 3. Mitteilung. 2. Mitteilung: M. Haake, Tetrahedron Lett. 1970, 4449.
[2] J. A. Cogliano u. G. Braude, J. Org. Chem. 29, 1397 (1964); R. Appel, H. W. Fehlhaber, D. Hänssgen u. R. Schöllhorn, Chem. Ber. 99, 3108 (1966); R. G. Laughlin u. W. Yellin, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2435 (1967); R. Appel u. D. Hänssgen, Chem. Ber. 103, 3733 (1970).
[3] R. Graf, Chem. Ber. 96, 56 (1962).
[4] G. M. Atkins u. E. M. Burgess, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4744 (1968).
[5] B. E. Hoogenboom, R. Abbott, L. Locatell u. R. L. Hinman, J. Org. Chem. 24, 1983 (1959).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Chemie des Lernens

Unter der Leitung von W.L. Byrne fand im Rahmen der 137. Tagung der American Association for the Advancement of Sciences (26. bis 31. Dezember 1970 in Chicago) ein ganztägiges Symposium mit dem Thema „Chemie des Lernens und der Gedächtnisspeicherung“ statt.

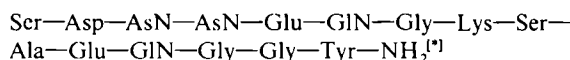
A.M. Golub (University of Waterloo, Ontario, Canada) berichtete über Experimente mit 45 Ratten, die in einer Ein-Bahn-Flucht-Apparatur nach Tenen trainiert worden waren. Aus den Gehirnen der dressierten Tiere wurde die RNA mit Phenol extrahiert und durch Gradientenzentrifugation näher untersucht. In der Hauptsache fand sich ribosomale RNA, der im allgemeinen kein Informationsgehalt zugesprochen wird. Nach der Injektion des Präparates in undressierte Tiere zeigten sich jedoch vom 2. bis 5. Tag signifikante Effekte: die Empfängertiere benutzten in der Tenen-Apparatur bei Erscheinen des bedingenden Reizes sofort den Fluchtweg, obwohl sie niemals einem Elektroschock unterworfen wurden. Die Wirkung der intracraniell vorgenommenen Injektionen ist dosisabhängig: bei der Injektion von 0.25 Hirnäquivalent ist der Effekt größer als bei der Übertragung von 0.5 Äquivalent. Bessere Ergebnisse werden erzielt, wenn man den Spendertieren während der Dressurphase trainingsfreie Ruhepausen gewährt.

E.F. Fjerdingstad (Brain Research Institute, Memphis, Tennessee, USA) benutzt zum Gruppentraining von Goldfischen ein Verfahren, das Agranoff 1963 beschrieben hat; die Tiere müssen lernen, sich bei Erscheinen eines Lichtsignals durch Unterschwimmen einer Barriere schnell in die andere Hälfte des Trainingstanks zu begeben, da sie sonst einen Elektroschock erhalten. Nach 12-tägigem Training wurde nach dem Verfahren von Golub die RNA aus den Gehirnen der dressierten Tiere isoliert. 30 µg RNA entsprechen einem Spendergehirn; diese Menge wird undressierten Tieren intracraniell injiziert und bewirkt eine dem Training entsprechende Verhaltensänderung. Auch hier ließ eine Verdoppelung der injizierten RNA-Menge die Ergebnisse zweifelhaft werden.

Eine zweite Untersuchung von Fjerdingstad befaßte sich mit der Übertragung audiogener Krämpfe. Hierbei handelt es sich um ein 1967 von Henry beschriebenes Phänomen: manche Mäuse entwickeln beim Ertönen eines

Klingelsignals Krämpfe, die unter Umständen zum Tode führen. Ein gegenüber audiogenen Krämpfen resistenter Mäusestamm kann empfindlich gemacht werden, indem man die Tiere an ihrem 16. Lebenstag einer einzigen Beschallung von 60 sec Dauer aussetzt. Man nimmt an, daß die Tiere in diesem Alter zum ersten Mal in ihrem Leben hören können. Werden die Tiere am 21. Lebenstag abermals dem Klingelsignal ausgesetzt, so sterben sie sofort in Krämpfen. Krampfesistente Tiere konnten nun auch durch die Injektion von 0.06 Äquivalenten Hirnhomogenat sensibel gemacht werden, das aus künstlich sensibilisierten Tieren gewonnen worden war. In der Diskussion ergab sich die Frage, ob es sich hier um Lernen oder um das Prägen neugeborener Tiere handelt.

Der Vortrag von G. Ungar (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) war am aufregendsten. Ungar hat Ratten, die bei der Wahl zwischen einem erleuchteten und einem dunklen Käfigteil spontan immer den dunklen Teil bevorzugen, durch Elektroschocks so dressiert, daß sie die Dunkelheit vermeiden. Aus 4000 trainierten Tieren konnten 5 kg Gehirn gewonnen werden. Eine intraperitoneale Injektion von Hirnhomogenat bringt undressierte Ratten dazu, ihre spontane Dunkelbevorzugung aufzugeben und sich nur im erleuchteten Käfigteil aufzuhalten. Das bei der Injektion aktive Material konnte chromatographisch angereichert werden: 300 µg eines aus 15 Aminosäuren bestehenden Peptides wurden erhalten. Massenspektroskopisch konnte Desiderio (Houston, Texas) folgende Primärstruktur ermitteln:



W. Parr (Tübingen, z.Z. Houston) gelang mit Hilfe der Merrifield-Technik die Synthese des jetzt „Scotophobin“ genannten Peptids. Das noch nicht weiter gereinigte Syntheseprodukt zeigt im Vergleich mit dem natürlichen Produkt 67% der biologischen Aktivität.

Um weiteren Aufschluß über die chemische Natur solcher gedächtnisübertragenden Peptide zu erhalten, werden jetzt 3000 Ratten auf die Gewöhnung an ein akustisches Signal und 20000 Goldfische nach dem von Zippel und Domagk beschriebenen Farbumterscheidungstest trainiert.

[*] Die terminale Carboxygruppe ist amidiert.

Ungar hat gefunden, daß Goldfische grün und blau noch unterscheiden können, wenn die Absorptionsmaxima nur 30 nm voneinander entfernt sind.

O. Wolthuis (Medical Biological Laboratory, Rijswijk, Niederlande) trainiert Ratten in einem vollautomatisierten System, in dem die Tiere nur zweimal pro Woche mit dem Experimentator Kontakt haben. Die Tiere lernen, nur zu trinken, wenn ein akustisches oder optisches Signal erscheint. Aus so trainierten Tieren hergestellte Hirnhomogenate bewirken bei der Injektion in undressierte Tiere signifikante Verhaltensänderungen.

J. Daliers (UCB-DIPHA, Brüssel, Belgien) untersucht das Gedächtnisphänomen anhand der Rückenmarks-Fixierungszeit. Wenn einer Ratte in Narkose eine Kleinhirnhälfte entfernt wird, entwickelt das Tier eine Asymmetrie seiner Hinterbeine: auf der operierten Seite geht das Bein in hypertonsche Flektion über, während das contralaterale Bein in hypotonischer Streckung verharret. Diese Asymmetrie verschwindet, wenn man das Rückenmark des Tieres innerhalb von 35 min nach Narkoseende durchtrennt. Wird das Rückenmark erst nach 45 min oder später durchtrennt, so bleibt die Asymmetrie bestehen: anscheinend hat das Tier in dieser Periode irgend etwas gelernt. Wenn unter Verwendung organischer Lösungsmittel ein Hirnextrakt aus Tieren mit aufrechterhaltener Asymmetrie bereitet wird, so bewirkt dessen intraperitoneale Injektion an gerade narkotisierte Tiere, daß die Beinasymmetrie auch dann bestehen bleibt, wenn das Rückenmark schon nach 35 min durchtrennt wird. Man vermutet, daß gleich nach der Entfernung einer Kleinhirnhälfte im Gehirn die verstärkte Synthese von Substanzen einsetzt, deren Injektion die Bildung der Beinasymmetrie erleichtert. Der Extrakt erwies sich als spezifisch für links- oder rechtsseitige Kleinhirnschädigung; seine Injektion hatte aber keinen Einfluß auf das Erlernen eines Wasserlabyrinths durch sonst unbehandelte Empfänger-tiere.

G.F. Domagk (Louvain, Belgien) und H.P. Zippel (Göttingen) berichteten über die Übertragung erworbener Information in Goldfischexperimenten. Undressierte Goldfische bevorzugen rotes Licht und lehnen grünes Licht ab. Bei gleichzeitigem Angebot beider Farben sind die Effekte verstärkt. In einem schockfreien Training, bei dem die Fütterung mit *Tubifex* als Belohnung dient, werden die Tiere auf die Bevorzugung grünen Lichtes gegen den roten Konkurrenzreiz dressiert. Aus so trainierten Tieren werden Hirnextrakte hergestellt und undressierten Tieren intraperitoneal injiziert. Die Empfänger-tiere, die niemals in ihrem Leben bei Grünlicht gefüttert wurden, entwickeln eine etwa eine Woche anhaltende starke Grünbevorzugung; nach dieser Zeit verschwindet das „Gedächtnis“. In weiteren Versuchen wurden die Fische auf spontan abgelehnte Geschmacksstoffe dressiert. Selbst wenn gleichzeitig die spontan bevorzugte Glucose als Konkurrenzreiz angeboten wird, lernen die Fische in 5 Tagen, positiv auf Chinin oder Essigsäure zu reagieren. Aus so dressierten Fischen hergestellte Hirnextrakte bewirken bei den Empfängern eine Vorliebe für den im Training der Spender verwendeten Reizstoff. Die Effekte sind für Chinin oder Essigsäure spezifisch. Das „Gedächtnis“ bleibt nach der Injektion etwa eine Woche bestehen, während sich Tiere, die ihr Wissen durch aktives Lernen erworben haben, etwa 3 Monate lang erinnern können. Werden die Spendertiere auf eine Kombination von Farbe und Geschmack dressiert, scheint auch ein „Doppel-Transfer“ möglich zu sein. Da die gedächtnisübertragenden Stoffe dialysabel sind und durch Trypsin zerstört werden, dürfte es sich um kleinere Peptide handeln.

J.H. Levan (Chicago, USA) berichtete über Untersuchungen mit Mäusen, die bei gleichzeitigem Angebot eine einprozentige Saccharinlösung lieber trinken als Wasser. Tiere, die einer Ganzkörperbestrahlung mit Röntgen- oder Gammastrahlen ausgesetzt werden, kehren ihren Trinkbrauch um: nach der Bestrahlung wird Wasser gegenüber der gleichzeitig angebotenen Saccharinlösung deutlich bevorzugt. Die Aversion gegen Saccharin konnte auf nichtbestrahlte Tiere durch die Injektion von Hirnextrakten aus bestrahlten Tieren übertragen werden. Dieser Transfereffekt wurde nicht beobachtet bei der Injektion von Blutextrakten aus bestrahlten Tieren; hingegen schienen Leber- und Milzextrakte wirksam zu sein. Diese Beobachtung startete eine interessante Diskussion über die mögliche Verteilung von Gedächtnismolekülen im übrigen Körper.

Obwohl viele der Vortragenden ihre Übertragungserfolge mit isolierter RNA erreichten, wurde die abschließende Frage, ob jemand Hinweise dafür habe, daß RNA das Gedächtnismolekül darstelle, allgemein verneint. [VB 272]

Über trimethylsilyl- und triphenylsilyl-substituierte Farbstoffe

Von Heinrich Hopff^(*)

Durch die Wurtz-Fittigsche Synthese sind aromatische Verbindungen mit Trimethylsilyl- und Triphenylsilyl-Substituenten leicht zugänglich geworden. Aus 3- und 4-Trimethylsilyl-*o*-xylol erhält man durch Permanganatoxidation die bisher unbekannten Trimethylsilyl-phthalsäuren, die zur Synthese von Phthaleinen, Phthalocyaninen und Chinophthalonen verwendet wurden. Die Einführung der Trimethylsilylgruppe bewirkt eine schwache Farbvertiefung, eine starke Erhöhung der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und in einzelnen Fällen wesentlich bessere Lichtechtheit. Diese Eigenschaften wirken sich besonders bei der Färbung von Kunststoffen und dem „Solvent-Dying“ günstig aus.

Der Trimethylsilyl-indigo konnte nur aus dem entsprechenden *o*-Nitrobenzaldehyd durch Kondensation nach A. v. Baeyer mit Aceton in alkalischer Lösung erhalten werden. Aus Trimethylsilyl-phthalodinitril wurde mit Schwefelwasserstoff und Ammoniak der 6,6'-Bis(trimethylsilyl)-dithio- β,β' -isoindigo hergestellt. Eine größere Anzahl trimethylsilyl-substituierter Mono-, Di-, Tri- und Tetracarbonsäuren wurden zum Aufbau von Anthrachinon-Küpenfarbstoffen verwendet. Trimethylsilyl-substituierte Anilido-cyanurchloride dienten zur Herstellung von Triazinylaminoanthrachinon-Küpenfarbstoffen.

Saure Anthrachinonfarbstoffe wurden durch Kondensation von Bromaminsäure mit aromatischen Aminosilanen dargestellt. Die trimethylsilyl-substituierten aromatischen Amine liefern bei der Umsetzung mit Leukochinizarin Anthrachinon-Dispersionsfarbstoffe. Ein Vergleich mit den tert.-butyl-substituierten Farbstoffen ergab eine deutliche Überlegenheit der Trimethylsilyl-Substitution hinsichtlich Affinität sowie Licht- und Chlorenchtheit. Bei allen der untersuchten Farbstoffe und Zwischenprodukte wurden die typischen Banden im IR-Spektrum bei 750, 835 und 1250 cm^{-1} für $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ bzw. 1095 und 1120 cm^{-1} für $-\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ festgestellt.

[GDCh-Ortsverband Nordbayern, am 15. Januar 1971 in Erlangen]
[VB 274]

[*] Prof. Dr. H. Hopff
Technisch-chemisches Laboratorium der ETH
CH-8006 Zürich, Universitätsstraße 6 (Schweiz)