

Hierbei geht die *trans*-Verbindung (6) [$J_{\text{CHJ}} = 10.5 + 9.5 + 4.5 \text{ Hz}$] in die *cis*-Verbindung (7) über [(7): entsprechende *trans*-Verbindung=95:5]. Der Mechanismus wird noch untersucht.

Die Oxidation von Alkenen durch (1) läßt sich mit der von Alkenen durch Jod und Silbersalze von Carbonsäuren in wasserhaltiger Essigsäure nach Woodward und Brucher^[6] vergleichen. In beiden Fällen entstehen *cis*-1,2-Diolderivate.

Orientierende Versuche zeigen, daß gelegentlich Umlagerungen eintreten. Während Isobutylen und Tetramethyläthylen nur das erwartete Derivat des vic. Diols ergeben, liefert 2-Methyl-2-buten neben einem solchen Derivat auch 1-Methyl-isobutyliden-bis(trifluoracetat), ein Derivat eines gem. Diols (Verhältnis 2:1). Styrol wird haupt-

sächlich ins Umlagerungsprodukt 2-Phenyl-äthyliden-bis(trifluoracetat) überführt.

Eingegangen am 2. Oktober 1972, ergänzt am 5. Dezember 1972
[Z 757]

[1] Vergleich der Oxidationsmittel siehe J. B. Lee u. M. C. Price, Tetrahedron 20, 1017 (1964).

[2] M. Schmeisser, K. Dahmen u. P. Sartori, Chem. Ber. 100, 1633 (1967).

[3] Bezogen von der Fa. Fluka, Buchs; Reinheit $\geq 99\%$.

[4] (3) und (4) wurden aus den entsprechenden *meso*- und *d,l*-Diolen – bezogen von der Fa. Bayer, Leverkusen – und Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

[5] Zur Abhängigkeit der Stereospezifität der Stilbenbromierung vom Lösungsmittel siehe G. Heublein, Angew. Chem. 77, 917 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 881 (1965); Z. Chem. 6, 201 (1966); 8, 108 (1968).

[6] R. B. Woodward u. F. V. Brucher, J. Amer. Chem. Soc. 80, 209 (1958).

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Anwendung deuterierter Verbindungen zum Studium des Tyrosin-Dopa-Stoffwechsels bei der Phenylketonurie

Von H.-Ch. Curtius^[*]

Die Anwendung radioaktiver Isotope zur Markierung von Stoffwechselvorgängen beim Menschen ist nicht ohne Risiko und nur in speziellen Fällen möglich. Nicht-strahlende, stabile Isotope wie ^{15}N , ^{13}C oder Deuterium fanden bis heute wenig Anwendung, da ihre Messung analytische Probleme aufwarf. Das geeignetste Instrument zum Nachweis stabiler Isotope ist das Massenspektrometer. Die Trennung und Reinigung der verschiedenen Verbindungen vor der Massenspektroskopie ist aber sehr umständlich und im allgemeinen mit einer geringen Ausbeute verbunden. Seit der Einführung der Kombination Gaschromatographie/Massenspektroskopie hat sich dieses Problem wesentlich vereinfacht. Komplizierte biologische Gemische können nun bis in den Nanogramm-Bereich gaschromatographisch getrennt und anschließend im Massenspektrometer auf ihren Isotopengehalt analysiert werden^[1, 2].

Wir haben mit Hilfe von stabilen Isotopen den Tyrosin- und Phenylalanin-Stoffwechsel bei der Phenylketonurie untersucht. Bei dieser Erkrankung findet keine Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin statt, d.h. der Phenylalanin-Hydroxylasekomplex ist defekt. Die Ursachen der Symptome dieser Krankheit (Schwachsinn, neurologische Erscheinungen, teilweises Fehlen der Pigmentierung) sind bis heute weitgehend ungeklärt.

Phenylketonurie-Patienten mit hohem Plasma-Phenylalaninspiegel scheiden im Urin abnormal niedrige Konzentrationen an Katecholamin-Metaboliten aus. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, daß die Umwandlung von Tyrosin zu Dopa durch die Tyrosin-Hydroxylase, die aus Nebennieren von Rindern isoliert wurde, durch

hohe Phenylalanin-Konzentrationen gehemmt wird^[3]. Um die Umwandlung von Tyrosin zu den biogenen Aminen bei Phenylketonurie-Patienten *in vivo* quantitativ zu erfassen, haben wir Belastungsteste mit deuteriertem L-Tyrosin durchgeführt (150 mg/kg Körpergewicht). Die Tests wurden bei Patienten mit hohem (25 bis 35 mg/100 ml), mittlerem (15 bis 20 mg/100 ml) und niedrigem Plasma-Phenylalanin-Spiegel ($< 4 \text{ mg/100 ml}$) sowie bei gesunden Kontrollen durchgeführt. Die Ausscheidung von Tyrosin-Metaboliten (Dopamin, 4-Hydroxy-3-methoxyphenylglykol, Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure) im Urin wurde mittels Gaschromatographie/Massenspektroskopie untersucht. Patienten mit hohem Phenylalanin-Spiegel zeigten einen nur sehr geringen Anstieg der genannten Metabolite, bei mittlerem Phenylalanin-Spiegel war die Ausscheidung etwas höher. Bei niedrigem Phenylalanin-Spiegel beobachteten wir einen starken Anstieg der Urinmetabolite, analog zu den gesunden Kontrollen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die Tyrosin-Hydroxylase-Aktivität *in vivo* und damit die Bildung der biogenen Amine und des L-Dopa von der Phenylalanin-Konzentration im Plasma und in den Geweben abhängig ist. Um diese Befunde zu sichern, wurden dieselben Patienten mit 50 mg L-Dopa/kg belastet, während ihr Phenylalanin-Spiegel hoch war (ca. 30 mg/100 ml). Tatsächlich wurden die erwähnten Urinmetabolite nach einer einzigen L-Dopa-Gabe in deutlich erhöhten Konzentrationen ausgeschieden.

Die *in-vivo*-Hemmung der L-Dopa-Bildung durch Phenylalanin könnte ein bedeutender Faktor der Pathogenese der neurologischen Symptome und des Schwachsinn bei Phenylketonurikern sein.

[GDCh-Ortsverband Konstanz, am 6. Juli 1972] [VB 358]

[1] J. L. Pinkus, D. Charles u. S. C. Chatteraj, J. Biol. Chem. 246, 633 (1971).

[2] H.-Ch. Curtius, J. A. Völlmin u. K. Bärlocher, Clin. Chim. Acta 37, 277 (1972).

[3] M. Ikeda, M. Levitt u. S. Udenfriend, Arch. Biochem. Biophys. 120, 420 (1967).

[*] Priv.-Doz. Dr. H.-Ch. Curtius
Medizinisch-chemische Abteilung des Kinderspitals
CH-8032 Zürich, Steinwiesstraße 75 (Schweiz)