

### Elektrocortin-Wirkung im Glykogentest

Für Versuche im sogenannten Glykogentest wurde uns von den Herren Dr. WETTSTEIN und Dr. NEHER unserer chemischen Forschungslaboratorien eine geringe Menge reinen Elektrocortins zur Verfügung gestellt.

Nach Befunden von SIMPSON *et al.*<sup>1</sup>, DESAULLES *et al.*<sup>2</sup> und GROSS<sup>3</sup> hat sich Elektrocortin auf die Elektrolytausscheidung als bedeutend wirksamer erwiesen als freies Desoxycorticosteron. Da Desoxycorticosteron nur geringe Wirksamkeit im Glykogentest zeigt und bei Nebennierensteroiden im allgemeinen eine Abnahme der Kohlehydrataktivität mit zunehmender Elektrolytwirksamkeit angenommen wird, stellt sich die Frage, welche Wirksamkeit Elektrocortin im Glykogentest im Vergleich zu Desoxycorticosteron und anderen Nebennierensteroiden besitzt. Damit könnte eine weitere Eingruppierung der qualitativen Wirkung des Elektrocortins erzielt werden. Der Befund von KNAUFF *et al.*<sup>4</sup>, dass weitgehend an elektrolytwirksamem Faktor angereicherte, gereinigte Extrakte aus Nebennieren im Leberglykogentest nach VENNING *et al.*<sup>5</sup> unwirksam sind, könnte im Sinne der geringen Kohlehydratwirksamkeit von Elektrocortin gegenüber Desoxycorticosteron gedeutet werden, doch geben die Autoren die auf Elektrolytaktivität bezogene Dosierung ihrer Extrakte nicht an.

Wir haben die Kohlehydrataktivität von reinem Elektrocortin mit der uns zur Verfügung gestellten geringen Menge im Leberglykogentest nach VENNING *et al.*<sup>5</sup>, modifiziert nach SPRECHLER<sup>6</sup>, an nebennierenlosen F.f.a.-Mäusen geprüft. Die Glykogenbestimmung erfolgte nach GOOD *et al.*<sup>7</sup> mit der Modifikation, dass die Leber sofort nach Tötung der Tiere schnellstens entfernt, sofort in flüssiger Luft gefroren, auf einer Mikrotorsionswaage gewogen und in gefrorenem Zustand in die kochende Lauge eingebracht wurde.

Insgesamt standen uns etwas mehr als 2 mg Elektrocortin zur Verfügung, die wir in Dosen von 30, 100 und 300  $\gamma$  an je 5 Tiere subkutan verabreicht haben. Die maximale Dosis von 300  $\gamma$  wählten wir, weil sich freies Desoxycorticosteron in dieser Dosis als eben nachweisbar wirksam erwiesen hat.

In Tabelle I sind die von uns mit Elektrocortin gefundenen Werte in Milligramm Leberglykogen pro 100 g Körpergewicht eingetragen, nebst einigen Vergleichswerten anderer bekannter Nebennierensterioide, die aus Dosiswirkungskurven stammen, welche wir mit grossem Tiermaterial gewonnen haben und demnächst gesondert mitteilen werden.

In Tabelle II sind für Elektrocortin und die Vergleichssterioide die Dosen angegeben, welche nach unseren Versuchen eine Zunahme des Leberglykogens um 200% gegenüber den Kontrollen bewirken (E.D. 200).

Es ergibt sich, dass in einem gewissen Dosenbereich Elektrocortin etwa 30mal wirksamer als freies Desoxycorticosteron ist, das Leberglykogen um einen gleichen

<sup>1</sup> S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW und T. REICHSTEIN, Exper. **9**, 333 (1953).

<sup>2</sup> P. DESAULLES, J. TRIPOD, W. SCHULER, Schw. med. Wschr. **83**, 1088 (1953).

<sup>3</sup> F. GROSS, Acta endocrinol. **15**, 1954 (im Druck).

<sup>4</sup> R. E. KNAUFF, E. D. NIELSON und W. J. HAINES, Amer. J. Chem. Soc. **75**, 4868 (1953).

<sup>5</sup> E. H. VENNING, E. KAZMIN, und J. C. BELL, Endocrinology **38**, 79 (1946).

<sup>6</sup> M. SPRECHLER, Acta Endocrinol. **6**, 133 (1951).

<sup>7</sup> C. A. GOOD, H. KRAMER und M. SOMOGYI, J. Biol. Chem. **100**, 485 (1938).

Tabelle I

Behandlung	Tierzahl	Dosis $\gamma/20\text{ g}$ Maus	mg Leberglykogen pro 100 g Körpergewicht	
			absolut	Glykogen- zunahme (mg/100 g)
Kontrollen . . . . .	30	—	18,0	—
Elektrocortin . . . . .	5	30	42,0	+ 24,0
Elektrocortin . . . . .	5	100	56,0	+ 38,0
Elektrocortin . . . . .	5	300	180,0	+ 162,0
Zum Vergleich				
Cortison (frei) . . . . .	30	30	60,5	+ 42,5
Corticosteron (frei) . . .	30	60	55,0	+ 37,0
Desoxycorticosteron (frei) . . . . .	30	300	35,0	+ 17,0
Desoxycorticosteron (frei) . . . . .	30	3000	52,0	+ 32,0

Tabelle II

Behandlung	Tierzahl	E.D. 200 Dosis, die den Glyko- gengehalt der Leber um 200% steigert.
Cortison (frei) . . . . .	30	30 $\gamma$ /Tier
Corticosteron (frei) . . .	30	60 $\gamma$ /Tier
Elektrocortin . . . . .	5	100 $\gamma$ /Tier
Desoxycorticosteron (frei)	30	3000 $\gamma$ /Tier

Betrag zu erhöhen, dass es aber etwas weniger wirksam ist als Cortison und Corticosteron.

W. SCHULER, P. DESAULLES und  
R. MEIER

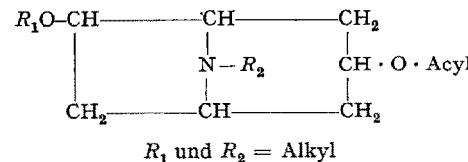
Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba  
Aktiengesellschaft, Basel den 2. Februar 1954.

### Summary

Elektrocortin is 30 times as active as Desoxycorticosterone in raising the liver glycogen to the same degree.

### Über einige pharmakologische Untersuchungen synthetischer Alkoxy-tropinderivate

Die erstmalige Darstellung von O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyden<sup>1</sup> gestattete die Synthese von neuartigen 6-Alkoxy-tropeinen<sup>2</sup> der allgemeinen Formel:



Die schon seit einiger Zeit sich im Gang befindliche pharmakologische Untersuchung dieser Substanzen er-

<sup>1</sup> A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, Helv. chim. Acta **36**, 1500 (1953).

<sup>2</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, Helv. chim. Acta **37**, (1954) (im Druck).

	Isolierter Kaninchendünndarm-Hemmung von		Darmhemmung <i>in vivo</i> bei Katze und Hund		Oberflächenanästhesie Cocain = 100	Mydriatische Wirkung	Salivationshemmung	Toxizität LD <sub>50</sub> i.v. Kaninchen mg/kg
	Acetylcholin	Pilocarpin	Vagusreiz	Pilocarpin				
Präparat A <sub>III</sub> : 6-Methoxytropin-benzoësäureester · HCl . . .	0,05	0,05	1,0	1,0	40	—	—	3–5
Präparat A <sub>IV</sub> : 6-Methoxytropin-benzoësäureester-brommethylat . . . . .	<0,05	<0,05	3,5	2,8	0	—	—	10–15
Präparat B <sub>III</sub> : 6-Methoxytropin-benzilsäureester · HCl . . .	0,6	2	1,5	1,5	150	0,2	—	ca. 5
Präparat B <sub>IV</sub> : 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat . . . . .	4	3,3	21–28	21	0	4	5	20–25
Scopolamin-Brombutylat . . . . .	2	2	14	14	—	2	2,5	—
Atropin . . . . .	100	100	100	100	—	100	100	68

öffnet weitere Möglichkeiten für die Analyse der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung innerhalb dieser biologisch interessanten Körperklasse. Neben anderen Verbindungen wurden auch 4 Derivate des Methoxytropins untersucht. Einige wesentliche, hiebei gewonnene Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst und werden nachfolgend kommentiert.

### 1. Benzoe- und Benzilsäureester des 6-Methoxytropins (Präparate A<sub>III</sub> und B<sub>III</sub>).

Die Prüfung auf Hemmung der Acetylcholinwirkung am isolierten Kaninchendünndarm ergibt eine um mehr als das 10fache stärkere Wirksamkeit des Benzilsäureesters (B<sub>III</sub>) gegenüber dem Benzoësäureester (A<sub>III</sub>). Pilocarpin wird im gleichen Test durch B<sub>III</sub> sogar 40mal stärker gehemmt als durch A<sub>III</sub>. Bezogen auf Atropin weist B<sub>III</sub> aber immer noch eine rund 170mal schwächere Acetylcholin- bzw. eine 50mal schwächere Pilocarpin-Hemmung auf. Gegenüber BaCl<sub>2</sub>-Spasmen sind die beiden Ester A<sub>III</sub> und B<sub>III</sub>, wie Atropin selber, weitgehend wirkungslos. Bedeutend geringere Unterschiede zwischen der Wirksamkeit des Atröpins und der beiden Methoxytropinester zeigen sich bezüglich der Hemmung neural ausgelöster Darmspasmen *in vivo*. Diese spezifische Wirkung ist bei den quaternisierten Derivaten der Ester A<sub>III</sub> und B<sub>III</sub> jedoch noch bedeutend stärker ausgeprägt und wird im folgenden Abschnitt besprochen.

Scopolamin, mit der Sauerstoffbrücke zwischen C<sub>6</sub> und C<sub>7</sub> des Tropingerüstes, zeichnet sich gegenüber Atropin vor allem durch eine stärkere zentralnervöse Wirkung aus. Da das Einführen einer Methoxygruppe am C<sub>6</sub> die Wirksamkeit in ähnlicher Richtung verschieben könnte, wurden die Ester A und B im Vergleich zu Scopolamin auf zentralnervöse Wirksamkeit geprüft. Die durch subcutane Chloraloseinjektion ausgelöste Erregung von Mäusen kann durch Scopolamin in der Dosis von 50–100 mg/kg s.c. gehemmt werden, während höhere Dosen Scopolamin selbst erregend wirken. Präparat B<sub>III</sub> erweist sich in diesem Test qualitativ und quantitativ gleich gut wirksam wie Scopolamin, während Präparat A<sub>III</sub> keine erregungshemmende Wirkung zeigt, sondern schon in Dosen von 25 mg/kg s.c. aufwärts zu ausgesprochener Erregung und selbst zu Krämpfen führt, also Wirkungen, die weitgehend analog sind den zentralnervösen Effekten eines anderen Körpers, zu welchem die chemischen Beziehungen auf der Hand

liegen, nämlich zum Cocain (Benzoësäureester des Methyl-Ekgonin). Aus letzterem Grund wurden die Präparate A<sub>III</sub> und B<sub>III</sub> auch auf eventuelle lokalanästhetische Wirksamkeit geprüft. Überraschenderweise ergibt sich, dass der Benzilsäureester des 6-Methoxytropins (B<sub>III</sub>) an der Kaninchencornea zu stärkerer Anästhesie führt als der Benzoësäureester (A<sub>III</sub>), indem A<sub>III</sub> etwa 2,5mal schwächer, B<sub>III</sub> jedoch etwa 1,5mal stärkere Aktivität als Cocain aufweist.

### 2. Brommethylate der Benzoe- und Benzilsäureester des 6-Methoxytropins (Präparate A<sub>IV</sub> und B<sub>IV</sub>).

Die schon mehrfach durchgeföhrte Quaternisierung des Stickstoffs in verschiedenen Tropinderivaten führt zu bemerkenswerten Änderungen der pharmakologischen Aktivität der entsprechenden Präparate<sup>1</sup>. Zumeist wird berichtet, dass die acetylcholinhemmende Wirkung dabei zunimmt und eine stärkere ganglienblockierende Wirkung in Erscheinung tritt. Außerdem soll es eher zu Abschwächung der Reizwirkungen auf das Zentralnervensystem und zu Verstärkung einer eventuellen curareähnlichen Wirkung kommen.

Die Untersuchung des 6-Methoxytropin-benzoësäureester-brommethylats (Präparat A<sub>IV</sub>) und des 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylats (Präparat B<sub>IV</sub>) hat folgendes ergeben:

a) *Isolierter Kaninchendünndarm*. Die hemmende Wirkung gegenüber Acetylcholin wird durch Quaternisierung des Benzilsäureesters um das 6–7fache gesteigert, die pilocarpinhemmende Wirkung jedoch nur 1,6–1,7mal. Quaternisierung des Benzoësäureesters steigert weder den Acetylcholin- noch den Pilocarpin-antagonismus.

b) *Vagal ausgelöste Darmspasmen bei Katze und Hund in vivo*. Die durch Vagusreizung am Hals erzeugten Darmkontraktionen werden mittels einer in den Darm eingeführten Ballonsonde übertragen und fortlaufend registriert. Atropin vermag in Dosen, welche die durch Vagusreizung ausgelöste Bradykardie und Blutdrucksenkung bereits eindeutig hemmen, den gleichzeitig auftretenden Darmspasmus nicht zu verhindern. Das vollständig umgekehrte Bild ergibt sich mit den quaterni-

<sup>1</sup> B. VON ISSEKUTZ, Z. exp. Path. Ther. 19, 99 (1917). – E. NYMAN, Acta physiol. Scand. 3, Suppl. X (1942). – L. GYERMEK und K. NADOR, Acta physiol. (Hung.) 4, 341 (1953).

siererten Präparaten A<sub>IV</sub> und B<sub>IV</sub>, von denen vor allem das Brommethylat des 6-Methoxytropin-benzilsäureesters (Präparat B<sub>IV</sub>) hochwirksam ist. Intravenöse Dosen von nur 25–50 µg/kg des letzteren genügen bereits, um den Vagusreizeffekt am Darm abzuschwächen und selbst aufzuheben. Die Wirkung des Vagusreizes auf den Blutdruck wird bedeutend weniger gehemmt (Abb.). Um Vergleichswerte zu erhalten, wurde das Scopolamin-Brombutylat mitgeprüft, dessen spezifische Hemmwirkung auf neurogen ausgelöste Darmspasmen bekannt ist<sup>1</sup>. Präparat A<sub>IV</sub> wirkt in Versuchen an 12 Katzen und 3 Hunden etwa 4mal schwächer, Präparat B<sub>IV</sub> jedoch regelmässig 1,5–2mal stärker als Scopolamin-Brombutylat. Die nicht quaternisierten 6-Methoxytropinester wurden an diesem Test ebenfalls geprüft, sind jedoch erwartungsgemäss weniger wirksam. So wirkt zum Beispiel Präparat B<sub>III</sub> bis 20mal schwächer als das entsprechende quaternisierte Präparat B<sub>IV</sub>.

c) Durch Pilocarpin ausgelöste bzw. verstärkte Darmrhythmnik bei Katze und Hund *in vivo*. Die Prüfung des hemmenden Einflusses der oben erwähnten Präparate auf den Darm ergibt praktisch identische Resultate wie in dem unter b beschriebenen Test, das heisst, Präparat B<sub>IV</sub> ist auch hier 1,5mal stärker, Präparat A<sub>IV</sub> 4–6mal und die Präparate A<sub>III</sub> und B<sub>III</sub> mindestens 10mal schwächer wirksam als Scopolamin-Brombutylat.

d) Toxizität. Im Rahmen von Kaninchenversuchen, die zur Prüfung auf eventuelle nicotinolytische Wirkung<sup>2</sup> der besprochenen 6-Methoxytropinderivate durchgeführt wurden, konnten gleichzeitig Toxizitätsdaten gesammelt werden. Das wirksamste Präparat B<sub>IV</sub> hat sich mit einer i.v. LD<sub>50</sub> von 20 bis 25 mg/kg als am we-

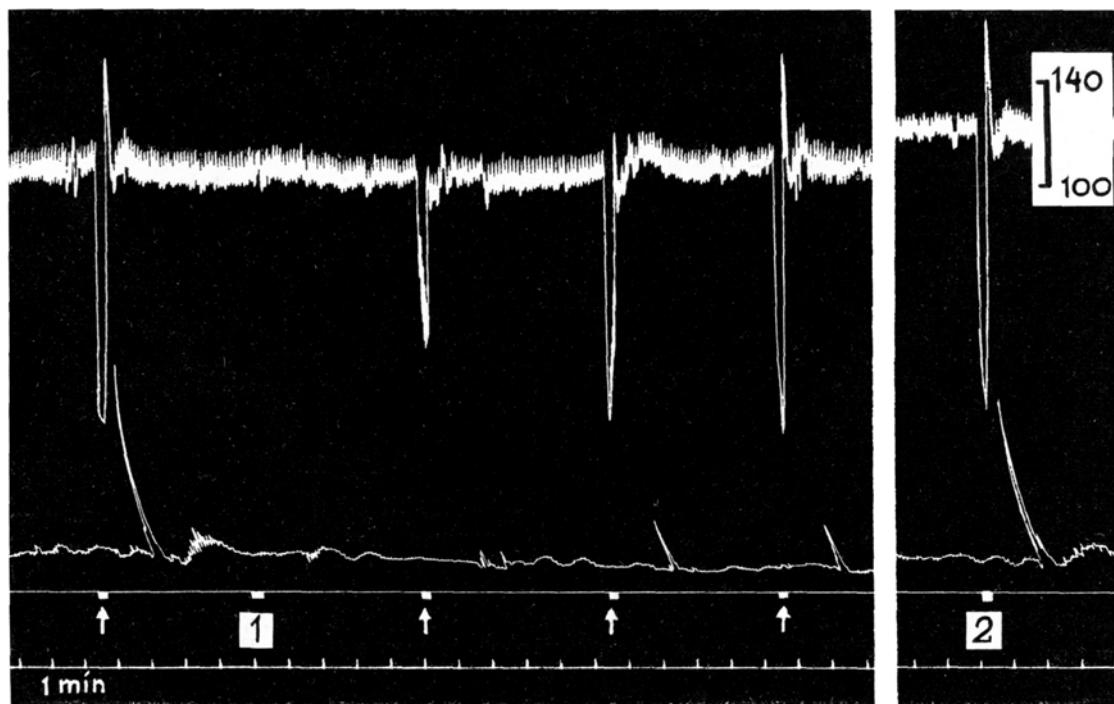
nigsten giftig erwiesen, während das entsprechende nichtquaternisierte Präparat B<sub>III</sub> etwa 4–5mal toxischer ist. An der Maus beträgt die i.v. LD<sub>50</sub> für Präparat B<sub>IV</sub> 15 mg/kg.

e) Mydriatische und salivationshemmende Wirkung. Es wurde nur das durch seine besonders ausgeprägte Darmwirkung charakterisierte 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat (Präparat B<sub>IV</sub>) untersucht und mit Atropin verglichen. Auf die Pupille der Maus wirkt Präparat B<sub>IV</sub> 25mal schwächer erweiternd als Atropin. Die durch Pilocarpin stimulierte Speichelsekretion bei der Katze wird durch Präparat B<sub>IV</sub> rund 20mal schwächer gehemmt als durch Atropin.

f) Wirkung auf den Blutdruck. Eine signifikante Beeinflussung des Blutdrucks von Katze und Hund durch die untersuchten 6-Methoxytropinderivate wird erst bei höherer Dosierung beobachtet. Insbesondere führt Präparat B<sub>IV</sub> in Dosen von 0,5 mg/kg an aufwärts zu einer relativ flüchtigen Drucksenkung. Nach i.v. Verabreichung von 1–2 mg/kg des Präparats B<sub>IV</sub> ist die nicotinähnliche Wirkung von Acetylcholin (Blutdrucksteigerung am atropinisierten Tier) aufgehoben. Ebenfalls werden durch diese Dosis die Nicotinwirkung auf den Blutdruck sowie der Carotisocclusionsreflex signifikant gehemmt. Während diese Ergebnisse für den ganglienblockierenden Charakter dieses quaternisierten Methoxytropinderivates sprechen, haben Beobachtungen beim Kaninchen ergeben, dass subtoxische Dosen (15 mg/kg i.v.) in Form des «head drop phenomene» eine gewisse curareähnliche Wirkung entfalten.

### 3. 6-Äthoxytropin-benzilsäureester-brommethylat und 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brombutylat.

Angesichts der für den quaternisierten Benzilsäureester des 6-Methoxytropin ermittelten pharmakologi-



Katze ♀, 3,4 kg, Chloralose-Urethan-Narkose. Es werden registriert: arterieller Blutdruck und Dünndarm-Motilität (Ballonsonde). An den mit Pfeil bezeichneten Stellen werden beide Halsvagi während 15 s gereizt. Es erfolgt steiler Druckabfall und gleichzeitig eine spastische Darmkontraktion. Nach i.v. Verabreichung von 50 µg/kg Präparat B<sub>IV</sub> (Signal 1) ist der Vagusreizeffekt am Darm völlig aufgehoben, am Blutdruck abgeschwächt. Die Wirkung ist gut reversibel, und nach 90 min (Signal 2) wird der Reiz wieder normal beantwortet.

schen Daten wurden analoge Untersuchungen u.a. auch mit obigen 2 Substanzen durchgeführt. Ohne auf weitere Details einzugehen, steht fest, dass beide Verbindungen eindeutig schwächer wirksam sind. Hierüber sowie über die Ergebnisse mit weiteren Tropinderivaten soll später berichtet werden.

E. ROTHLIN, M. TAESCHLER,  
H. KONZETT und A. CERLETTI

*Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG., Basel, den 10. Februar 1954.*

### Summary

Some pharmacological properties of new synthetic alkoxy-tropine derivatives are reported. The tertiary compounds were relatively potent local anaesthetics with a low anti-cholinergic action. Acetylcholine inhibition, as well as the spasmolytic activity *in vivo* of the benzilic acid esters were markedly increased by quaternisation while their toxicity decreased. 6-Methoxy-tropine benzilic acid ester brom-methylate was the most active compound of this series. A pronounced inhibitory activity on neurogenically induced intestinal constriction was found in low doses, whereas larger doses exerted a ganglionic blocking effect.

menge umgerechnet. Die Resultate sind in Abbildung 1 dargestellt: Die Zerfallskurve von Saccharose nimmt den üblichen Verlauf. Das Bemerkenswerte daran ist aber, dass die freie Fruktose bedeutend rascher zunimmt als die Glukose. Wir müssen es also hier im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Invertasen<sup>1</sup> mit einer saccharosespaltenden Transglukosidase zu tun haben.

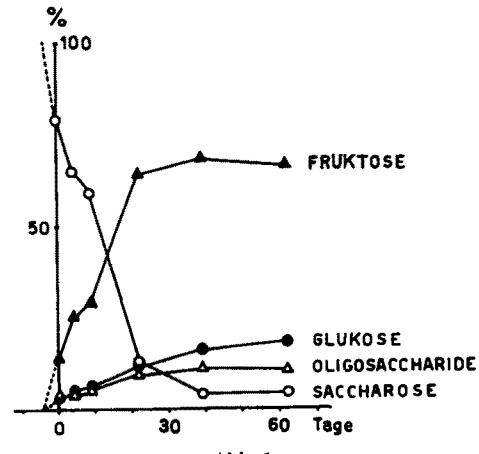


Abb. 1.

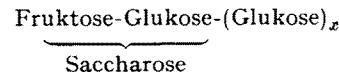
### Über die Sekretion saccharosespaltender Transglukosidasen im pflanzlichen Nektar<sup>1</sup>

Die Resultate der histologischen und physiologischen Untersuchungen verschiedener Autoren<sup>2</sup> lassen es als gesichert erscheinen, dass der pflanzliche Nektar direkt aus dem Phloem stammt. WANNER<sup>3</sup> untersuchte den Phloemsaf von *Robinia Pseud-Acacia* und fand keine andern Zucker als Saccharose, die infolge des Fehlens einer Invertasewirkung stabil ist. Im Gegensatz zum Siebröhrensaft sind im Nektar von *Robinia Pseud-Acacia* neben Saccharose noch Glukose und Fruktose vorhanden. Während der Sekretion muss die Saccharose also teilweise gespalten werden.

In früheren Untersuchungen<sup>4</sup> wurde festgestellt, dass die extrafloralen Nektarien von *Impatiens Holstii* unter gewissen Bedingungen mit dem Nektar eine Invertase ausscheiden. Es war nun anzunehmen, dass die Verhältnisse bei *Robinia* ähnlich sind, da im Phloemsaf nur Saccharose, im Nektar neben Saccharose auch Glukose und Fruktose zu finden sind.

Es zeigte sich tatsächlich, dass die Saccharose des gesammelten Nektars im Verlauf der Zeit weiter zerfällt und dabei einige Oligosaccharide entstehen. Die quantitativen Bestimmungen nach SOMOGYI-NELSON<sup>5</sup> wurden für die Hexosen direkt, für Saccharose und die Oligosaccharide nach der Hydrolyse mit British-Drug-House-Invertase durchgeführt. Dann wurden die Mengen der einzelnen Zucker in % der totalen Hexose-

Wenn die Ausgangssubstanz 100% Saccharose war, so müssen am Schluss der Reaktion 50% Glukose und 50% Fruktose vorhanden sein. Aus Abbildung 1 aber ist ersichtlich, dass der Fruktosegehalt nach dem Zerfall von etwa 75% Saccharose auf über 50% angestiegen ist. Das ist aber nur scheinbar der Fall, und zwar aus folgendem Grund: Die Hydrolyse der Oligosaccharide vom Typ



vor der quantitativen Bestimmung ist natürlich nur unvollständig, das heisst, die British-Drug-House-Invertase ist eine Fruktosidase und vermag von den Oligosacchariden lediglich die Fruktose abzuspalten. Alle an die Saccharose gebundenen Glukosemoleküle der Oligosaccharide werden daher von der Analyse nicht erfasst. Sehr schön ist das aus Abbildung 2 ersichtlich. Es sind zwei identische Chromatogramme, von denen das links mit Anilin-Oxalsäure<sup>6</sup> und das rechts mit Naphthoresorzin-Trichloressigsäure<sup>7</sup> entwickelt worden ist. In der Mitte ist *Robinianektar* aufgebracht (rund 30 Tage alt). Die Saccharose ist etwa zu 90% zerfallen. Die Oligosaccharide reagieren sowohl auf das Aldosen- wie auch auf das Ketosenentwicklungsmittel. Im Chromatogramm ist links der gleiche Nektar aufgebracht, aber mit British-Drug-House-Invertase hydrolysiert. Die Oligosaccharide sind noch vorhanden, aber sie reagieren nur noch auf das Aldosenentwicklungsmittel, das heisst, die Fruktose ist abgespalten worden. Im Chromatogramm rechts ist zum Vergleich eine mittlere Abbau-stufe von Saccharose, verursacht durch die Transfruktosidase des *Impatiensnektares*<sup>8</sup>, aufgebracht.

Wenn man den Verlauf der Kurven in Abbildung 1 verfolgt, so kann man vermuten, dass die Oligosaccha-

<sup>1</sup> Die vorliegenden Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Prof. Dr. A. FREY-WYSSLING, Zürich, und Dr. A. MAURIZIO, Bern, mit Unterstützung der Fritz-Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz.

<sup>2</sup> A. FREY-WYSSLING und C. AGTHE, Verh. schweiz. naturforsch. Ges. 1950, 175. – C. AGTHE, Ber. schweiz. bot. Ges. 61, 240 (1951). – E. FREI, Diplomarbeit ETH. (1952). – M. ZIMMERMANN, Ber. schweiz. bot. Ges. 63, 402 (1953).

<sup>1</sup> F. J. BEALING und J. S. D. BACON, Biochem. J. 53, 277 (1953). – F. J. BEALING, Biochem. J. 55, 93 (1953).

<sup>2</sup> S. M. PARTRIDGE, Biochem. Soc. Symp. 1951, Nr. 3, 52.

<sup>3</sup> S. M. PARTRIDGE und R. G. WESTHALL, Biochem. J. 42, 238 (1948).

<sup>4</sup> M. ZIMMERMANN, Ber. schweiz. bot. Ges. 63, 402 (1953).

<sup>5</sup> M. SOMOGYI, J. Biol. Chem. 160, 61 (1945). – N. NELSON, J. Biol. Chem. 153, 375 (1944).