

Nous avons étudié les halos dans trois faciès du granite de Medel: les faciès normal, granodioritique et celui de bordure, mylonitisé. Les biotites ont des sensibilités comparables à l'irradiation expérimentale par des α ³. Elles ont été comparées à celle du granite de l'Elbe (25–30 M.A. miocène-oligocène) que nous avons pris jusqu'à présent comme point de comparaison⁴. Les biotites du Medel montrent une sensibilité beaucoup plus grande que celle de l'Elbe (voir Figure 1), ce qui rend impossible une estimation directe des âges relatifs de ces deux granites.

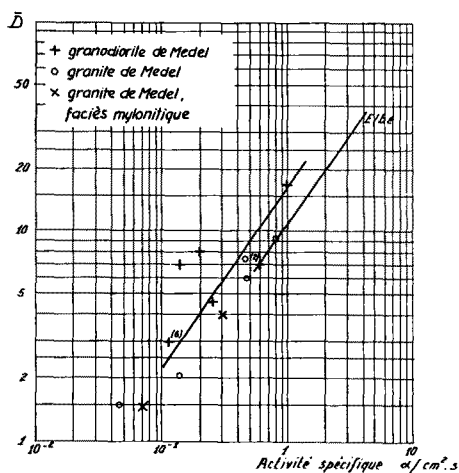


Fig. 2

On peut cependant tirer certaines conclusions des mesures des halos; les résultats sont reportés à la Figure 2, comme nous l'avons fait dans les articles précédents. L'isochrone de 30 M.A. correspondant à la biotite de l'Elbe, y est tracée. Les halos de Medel, en supposant une sensibilité égale pour ces biotites et celle d'Elbe, auraient un âge d'environ 60 M.A. Comme les biotites de Medel se colorent plus rapidement que celle de l'Elbe, cette valeur donne un âge maximum. On voit que l'âge maximum des halos (60 M.A.) est largement inférieur à celui de l'intrusion du granite (250 M.A.). Ces résultats mettent clairement en évidence l'action du métamorphisme alpin sur les halos du granite de Medel; ils démontrent les possibilités de cette méthode dans l'étude des effets du métamorphisme et la détermination de l'âge de ce métamorphisme. Des études plus poussées sont en cours sur ce granite et sur les roches métamorphiques environnantes.

Nous remercions les Professeurs C. BURRI et E. NIGGLI de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

S. DEUTSCH et E. PICCIOTTO

Laboratoire de Physique Nucléaire, Université Libre de Bruxelles, le 6 janvier 1958.

Zusammenfassung

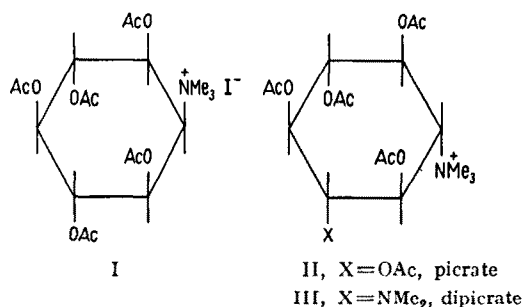
Es wird ein vorläufiger Maximalwert (60 Millionen Jahre) für das Alter der pleochroitischen Höfe des alpin-metamorphen Medelser-Granites (Gotthardmassiv) mitgeteilt. Das so bestimmte Alter dürfte demjenigen der alpinen Metamorphose entsprechen, welche die Biotite (mit ihren pleochroitischen Höfen) des wohl herzynischen Granites rekristallisieren liess.

³ S. DEUTSCH, P. KIPFER et E. PICCIOTTO, Nuov. Cim. 6, 796 (1957).

⁴ S. DEUTSCH, Exper. 13, 309 (1957).

Labilization of Ester Bonds in Aminodeoxyinositol Derivatives as Mediated by Molecular Conformation

Recent work in these laboratories on the interaction between acetylcholinesterase and certain aminodeoxyinositol polyacetates has led to observation of marked differences in the uncatalyzed hydrolysis rates, depending on their molecular conformations. In particular, penta-O-acetyl-2-deoxy-2-trimethylammonium-*myo*-inositol iodide I has been shown to be relatively stable toward hydrolysis at neutral pH, as contrasted with penta-O-acetyltrimethylammoniumdeoxyscyllitol picrate (II; X = OAc). The iodide I (m.p. 256–257°; found: C, 40.64; H, 5.29; N, 2.62; I, 22.76) at pH 7.3 and 25.14° exhibits a spontaneous k_1 for initial acetate hydrolysis of the order of $1.2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, while the less soluble *scyllo* derivative II (m.p. 193–194°; found: C, 45.21; H, 4.94) is intrinsically about ten times more rapid in its hydrolysis. That this is a general function of configurational difference was shown



by the further observations that: (i) in the case of D,L-tetra-O-acetyl-1,3-dideoxy-1-dimethylamino-3-trimethylammoniumscyllitol dipicrate (III; m.p. 212–214°; found: C, 42.13; H, 4.19; N, 13.09; CH₃CO, 19.5) with the same conformation as II the initial spontaneous hydrolysis rate at pH 7 is about 14 times that of I; (ii) an incompletely acylated sample of the chloride · HCl derivative of III hydrolyzes faster by a factor of 12; and (iii) the very sparingly soluble tetra-O-acetyl-1,3-dideoxy-1,3-bisdimethylaminoscyllitol (IV; m.p. 197–199° (sealed cap.); found: C, 53.71; H, 7.59; N, 6.91; CH₃CO, 42.5) has a higher hydrolysis rate than I at concentration levels at least tenfold lower. These comparisons are on the basis of initial hydrolysis rates, since in the representative instance of III a kinetic run over many half-lives on the initial rate basis indicated the complete hydrolysis of two acetyl groups and incomplete hydrolysis of a third. These initial rate differences are to be contrasted with the relatively small magnitudes and hence the essentially vanishing difference in hydrolytic activity (at pH 7.4) for *cis* and *trans* isomers in the 1,2-difunctional cyclohexane series¹.

Part of this labilization of ester groups in III and IV may reside in the presence of the second amino function, but the greater contributing factor undoubtedly results from the overall configurational difference (*cf.* the activity difference in I vs. II). In this connection it was of interest to compare molecular models of the *myo* configuration I (chair form, 5 equatorial substituents and 1 axial) with that of the *scyllo* species II (chair form, all equatorial), resulting in the observation that the solid angle of approach

¹ H. D. BALDRIDGE, W. J. MCCARVILLE, and S. L. FRIESS, J. Amer. chem. Soc. 77, 739 (1955).

of the nucleophilic agent water to the carbonyl carbon atom of either neighboring ester function in II can far exceed that in I, when the negative ends of the carbonyl dipoles are brought to their nearest approach distances (and presumably maximum interactions²) with the positive N atom.

A final noteworthy point lies in the experimental observation that acetylcholinesterase catalyzes³ the acetate hydrolysis in I, but the maximum hydrolytic activity thus obtained is only equivalent to that already characteristic of II–IV in the absence of enzymatic catalysis.

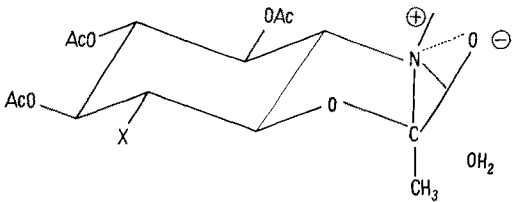
G. F. HOLLAND*, B. WITKOP* and S. L. FRIESS**

National Institute of Arthritis, and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Naval Medical Research Institute**, Bethesda (Md.), February 12, 1958.*

Zusammenfassung

Eine neue Art von Esterlabilisierung wurde in der Gruppe der Polyacetate tertiärer und (mono)quaternärer Inosamine und Streptamine entdeckt. Im Gegensatz zu den vergleichsweise beständigen Azetaten der quartären *cis*- und *trans*-Dimethylaminocyclohexanole zeigten Penta-O-acetyl-2-desoxy-2-trimethylammoniumscyllitol als auch D,L-Tetra-O-acetyl-1,3-bisdesoxy-1-dimethylamino-3-trimethylammoniumscyllitol rasche spontane Esterhydrolyse in wässrigem neutralen Medium, die grössenordnungsmässig vergleichbar war mit der unter Einwirkung von Cholinesterase beobachteten hydrolytischen Aktivität des – ohne Enzym beständigen – quartären Pentaacetats in der Myoinositol-Reihe. Offenbar spielt beim Zustandekommen solcher Labilisierungen die Totalkonformation der Molekel eine bisher nicht vermutete Rolle.

² For representative polar-type labilization of quaternary derivatives *via* some quasi-cyclic transition state (with greater planarity and stability in *scyllo* as compared with *myo*) such as that in the all



equatorial conformation of II, see the analogous postulation on hydrolysis of scopolamine methyl bromide [E. R. GARRETT, J. Amer. chem. Soc. 79, 1071 (1957); 77, 4002 (1955)] and the analogies of H. B. HENBEST *et al.* [J. chem. Soc. 1957, 1965]].

³ Intrinsically the same shape for the activity vs. [S] profile was observed as that found previously for bifunctional cyclohexane derivatives; see ref. 1.

Phosphoribomutase- und 5-Phosphoriboisomerase-Aktivität in isolierten Zellkernen

In früheren Experimenten¹ wurde gezeigt, dass isolierte Zellkerne die Fähigkeit besitzen, anorganisches Phosphat in organische Verbindungen ohne besondere Energie-

zufuhr einzubauen. Als ein möglicher Weg wurde die Nukleosidphosphorylasereaktion² diskutiert. Diese Reaktion, bei der Ribose-1-phosphat entsteht, ist in Zellkernen nachgewiesen worden³. Wir haben nun den Stoffwechsel des Ribose-1-phosphats weiterverfolgt und konnten dabei Phosphoribomutase- und 5-Phosphoriboisomerase-Aktivität nachweisen. Phosphoribomutase katalysiert die Reaktion zwischen Ribose-1-phosphat (R1P) und Ribose-5-phosphat (R5P)⁴, 5-Phosphoriboisomerase die Reaktion zwischen R5P und Ribulose-5-phosphat (Ru5P)⁵.

Tabelle I

Phosphoribomutaseaktivität: Extrakte aus isolierten Zellkernen oder Gesamthomogenat wurden gleichermassen mit Ammoniumsulfatlösung fraktioniert. Die Aktivität des Enzyms wurde durch Messung der gebildeten, säurestabilen Phosphatester festgestellt (μM säurestabilen Phosphat/mg Protein/20 min/37°C).

Fermentquelle	Mg ⁺⁺ -Endkonzentration	μM säurestabilen Phosphat
Leberhomogenat	10 ⁻³	0,61
Leberzellkerne	0	0,46
	10 ⁻⁵	0,56
	10 ⁻⁴	0,68
	10 ⁻³	0,70
Nierenhomogenat	10 ⁻³	0,38
Nierenzellkerne	10 ⁻³	0,46

Methodik.—Die Zellkerne wurden aus gut entbluteten Lebern (erwachsene Ratten) oder Nieren (Schwein) durch Fraktionierung in hypertonischer Rohrzuckerlösung dargestellt⁶. Für die Messungen der Phosphoribomutase wurde das aus Zellkernen bestehende Sediment im Porzellanmörser eingefroren, mit Seesand zerrieben und mit destilliertem Wasser (auf pH 8 eingestellt) extrahiert. 15–20% des Gesamt-N waren im klaren Extrakt, der anschliessend mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung fraktioniert wurde⁴. Die Proteinfällung zwischen 60–80% Ammoniumsulfatsättigung wurde in destilliertem Wasser gelöst und nach Dialyse zum Enzymtest verwendet (8 bis 10 mg Protein/ml, gravimetrisch bestimmt).

Tabelle II

5-Phosphoriboisomerase: In den Versuchsansätzen konnten nach 20 min Inkubation bei 37°C folgende Mengen Ketozucker nachgewiesen werden (μM Ru5P/mg N/ 20 min/37°C).

Fermentquelle	Substrat	μM Ru5P
Leberhomogenat	R5P	13,1
Leberzellkerne	R5P	8,5–11,2
	R1P	2,2
	Ribose	0
Nierenhomogenat	R5P	11,0
Nierenzellkerne	R5P	5,1–14,4

² H. M. KALCKAR, J. biol. Chem. 158, 723 (1945).
³ H. STERN, V. ALLFREY, A. E. MIRSKY und H. SAETREN, J. gen. Physiol. 35, 559 (1952). – K. LANG und K.-U. HARTMANN (unveröffentlicht).
⁴ A. J. GUARINO und H. Z. SABLE, J. biol. Chem. 215, 515 (1955).
⁵ B. L. HORECKER, P. Z. SMYRNIOTIS und I. E. SEEGMILLER, J. biol. Chem. 193, 383 (1951).
⁶ K. LANG und G. SIEBERT, Biochem. Z. 322, 360 (1952).

¹ G. SIEBERT, K. LANG, S. LUCIUS und G. ROSSMÜLLER, Biochem. Z. 324, 311 (1953).