

Über I^{131} -Polyvinylpyrrolidon

Jodiertes Polyvinylpyrrolidon (PVP) wird seit einigen Jahren mit Erfolg für Untersuchungen über den Metabolismus von Eiweißstoffen im menschlichen Körper verwendet¹.

Das normale, aus *N*-Vinylpyrrolidon hergestellte PVP lässt sich relativ einfach jodieren²; doch ist das so gewonnene Produkt nicht stabil und spaltet leicht Jod ab. GORDON³ beschrieb eine Methode zur Herstellung eines PVP, welches mit Jod beständigeren Verbindungen bildet. Sein Produkt, das neben PVP auch etwas *p*-Toluidin enthält, wird im folgenden als PVP-T bezeichnet. Die Jodierung von PVP-T gestaltet sich nach der Vorschrift von GORDON einfach, doch wurde festgestellt, dass die Ausbeute gering ist und dass das so erhaltene Produkt während der Alterung immer noch viel Jod abspaltet. Durch Modifikation der Arbeitsbedingungen beim Jodieren gelang es uns, eine bessere Ausbeute und ein wesentlich stabileres Produkt zu erhalten: Es konnte ein mit I^{131} markiertes PVP-T hergestellt werden, das 40–50% (GORDON 20–25%) des angewandten I^{131} enthielt und das während mehrerer Tage genügend stabil war. In Abänderung der Vorschrift von GORDON wurde statt bei erhöhter, bei Zimmertemperatur unter Verwendung einer UV-Strahlenquelle jodiert. Das so erhaltene Produkt wurde nicht durch Dialyse, sondern mit einem Anionenaustauscher⁴ (Amberlite JR-4B) gereinigt. Die jodierte PVP-T-Lösung wurde durch Keimfiltration sterilisiert und in einer isotonischen Kochsalzlösung oder mit Succinat gepuffert zur Anwendung gebracht.

Das PVP-T- I^{131} -Produkt wurde während der Jodierung und längere Zeit nachher papierchromatographisch untersucht (Figur). Die Chromatogramme wurden durch Messung der I^{131} -Aktivität in einem einfachen, selbst gebauten Radiographen ausgemessen. Die beobachteten I^{131} -Aktivitäten traten bei folgenden Rf-Werten auf: Jodid: Rf = 0,5–0,6 (Literaturwert: 0,53⁵). PVP-T- I^{131} : Rf = 0 (noch nicht sicher, ob von PVP-T); Rf = 0,8–0,9 (Hauptaktivität) (siehe Tabelle I).

Nach unseren Versuchen konnte das freie Jodid durch Dialysieren nur teilweise (bis auf 13%) entfernt werden. Dagegen wurde der Gehalt an freiem Jodid bei der Verwendung eines Anionenaustauschers (Elution mit demineralisiertem Wasser) unter 1% gebracht und ca. 40–50% der angewandten Aktivität blieben im PVP-T-Produkt zurück.

Das jodierte Produkt war ohne die Abtrennung des freien Jodids wenig beständig und spaltete schon nach kurzer Zeit bis zu 90% des eingebauten Jods ab. Dagegen war das Produkt nach der Behandlung durch den Ionen-austauscher während mehrerer Tage relativ beständig.

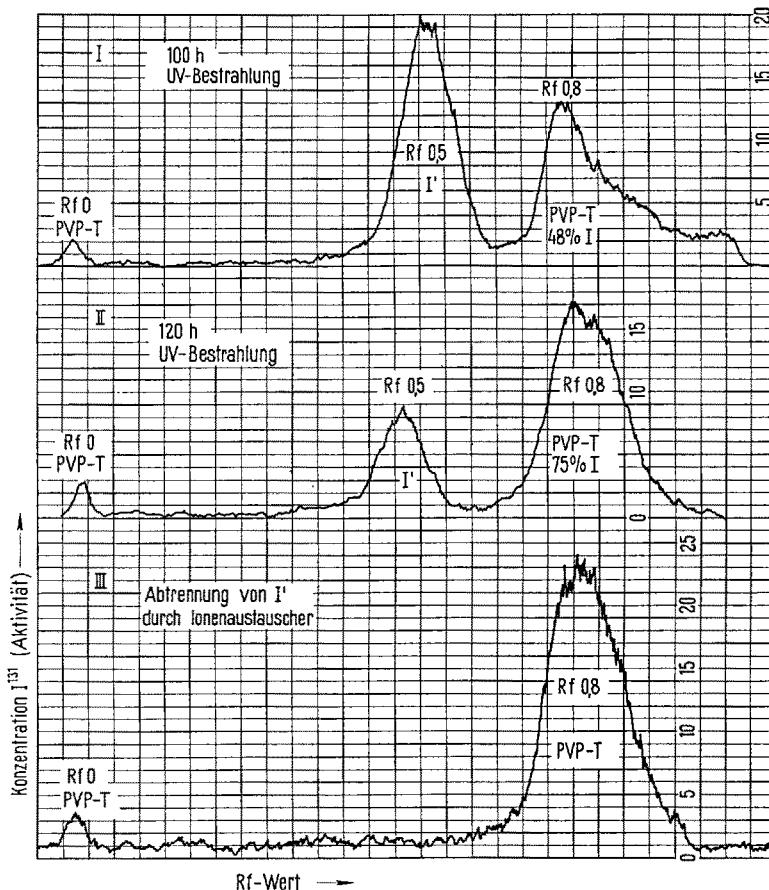
¹ S. BARANDUN, J. AEBERSOLD, R. BIANCHI, R. KLUTHE, G. VON MURALT, G. PORETTI und G. RIVA, Schweiz. med. Wschr. 90, 1458 (1960).

² H. A. RAVIN, A. M. SELIGMAN, J. FINE, New Engl. J. Med. 247, 921 (1952).

³ R. S. GORDON, Jr., J. Polymer. Sci. 31, 191 (1958).

⁴ M. F. SULLIVAN, Int. J. Rad. Biol. 2, 393 (1960).

⁵ E. LEDERER und M. LEDERER, *Chromatography* (Elsevier, Amsterdam 1957).



Tab. I

| UV-Bestrahlungszeit | «Eingebaute» Aktivität in % der Ausgangsaktivität |
|---------------------|---|
| 24 h | 12 |
| 100 h | 48 |
| 120 h | 75 |
| 150 h | 75 |

Die Chromatogramme lassen sich untereinander nur qualitativ vergleichen, da die Fließzeit beim Chromatographieren nicht immer genau gleich war und auch die Empfindlichkeit des Strahlenmessgerätes nicht für alle Experimente gleich eingestellt worden ist. Die zwei oberen Chromatogramme zeigen die Veränderung der Aktivitäten in den beiden Hauptpeaks (Rf 0,5 und 0,8) während der UV-Bestrahlung. Chromatogramm III zeigt die Verteilung der Aktivitäten nach dem Passieren des Ionenaustauschers.

Tab. II

| Tag nach der Bestrahlung | % freies Jodid |
|--------------------------|----------------|
| 2 | ~0,3 |
| 4 | 1 |
| 6 | 1,5 |
| 10 | 4 |
| 20 | 8 |

Bei einem uns überlassenen, von GORDON jodierten Produkt betrug der Anteil an freiem Jodid nach 11 Tagen bereits 18% und nach 15 Tagen 17%. In einem andern Produkt machte das freie Jodid sogar 30% der Gesamtkaktivität aus.

Aus der Tabelle II ist der prozentuale Anteil an freiem Jodid im gereinigten Produkt in Abhängigkeit von der Zeit zu ersehen.

Das jodierte PVP-T wird schon beim Eindampfen auf dem Wasserbad zersetzt, weshalb für die Sterilisation des jodierten PVP-T die Methode der Kcimfiltration angewendet wurde.

Summary. A modification of the GORDON method for labelling polyvinylpyrrolidon with I^{131} is described. A more stable product with a higher iodine content has been obtained.

H. R. VON GUNTEN, H. HÜGLI und P. TEMPUS

Eidg. Institut für Reaktorforschung, Würenlingen (Schweiz), 5. Mai 1967.

Strukturabhängigkeit der Wirkung muscarinähnlicher Verbindungen

In der letzten Zeit ist die pharmakologische Wirksamkeit zahlreicher synthetischer Verbindungen mit muscarinähnlicher Struktur untersucht worden¹. *L*(+)-Muscarin (I) hat gegenüber *D*(-)-Muscarin (II) und weiteren Stereoisomeren eine etwa 1000mal stärkere muscarinische Wirkung auf peripher parasympathische Synapsen. Thiomuscarin, mit einem Thiophan an Stelle des Tetrahydrofuranrings, sowie zahlreiche homologe Verbindungen mit verschiedenen langen Seitenketten am C-Atom 2 sind ebenfalls über 1000mal geringer wirksam als das natürliche Alkaloid. Hingegen vermindert die Dehydrierung des Ringes (Doppelbindung C₄–C₅) die Aktivität kaum. Beinahe alle untersuchten Muscarinverbindungen mit Trimethylammoniummethylseitenkette zeigen keine nikotinische Wirkung an ganglionären oder neuromuskulären Synapsen. Dagegen sind Muscaron (VI, VII) und die meisten seiner Derivate noch stärker muscarinisch und auch stark nikotinisch, aber wenig stereospezifisch wirksam.

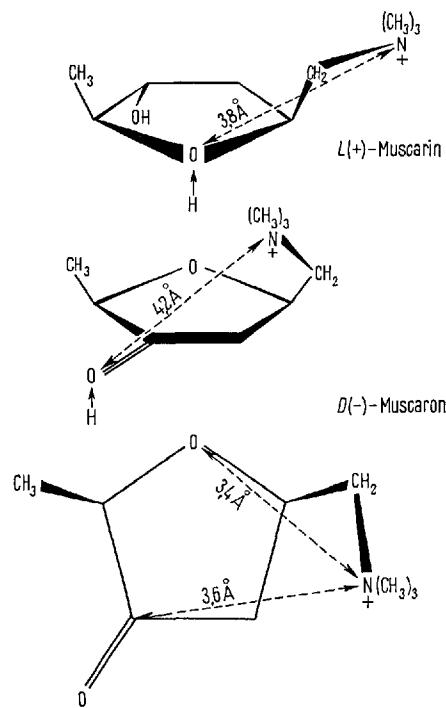
Die Untersuchung der pharmakologischen Wirkung einiger neuer synthetischer Verbindungen aus dieser Reihe² hat uns zu weiteren Überlegungen über die Korrelation von Molekülform (Konfiguration und Konformation) mit der Wirksamkeit gegenüber den cholinergischen Rezeptoren geführt.

Die Versuche wurden mit der bereits früher beschriebenen Technik an Katzen und isolierten Froschorganen (Herz und isolierter *Musculus rectus*) durchgeführt (Tabelle).

3-Phenyl-Muscarin (III) hat eine überraschend stark muscarinische sowie schwach nikotinische Wirkung, während 2-Me-Muscarin (IV) und 2-Me-Epimuscarin (V) ihre peripher cholinergische Wirkung beinahe vollständig verloren haben. Die sterische Hinderung der Hydroxylgruppe ist somit weniger wirkungsvermindernd als diejenige des Äthersauerstoffs. Desmethylmuscaron (VIII) ist auf peripherale und ganglionäre Synapsen 40–100mal weniger aktiv als Muscaron. 2-Me-Muscaron (IX) hat im Gegensatz zu den analogen Muscarinderivaten eine starke Wirksamkeit behalten. Entfernung oder Verdoppelung der C₂-ständigen Methylgruppe scheinen muscarinische wie auch nikotinische Wirkung bei Muscaron zu ermöglichen, das heisst die Stellung der Methylgruppe ist für die Bindung am Rezeptor von untergeordneter Bedeutung. Im Gegensatz zu Thiomuscarin und Desmethylthiomuscarin haben Thiomuscaron (X) und Desmethylthiomuscaron (XI) eine bedeutende muscarinische Aktivität, die gegen-

über Muscaron nur um das 20–40fache vermindert und ähnlich derjenigen von Desmethylmuscaron (VIII) ist.

Die Verbindungen XII–XV zeigen, dass Veränderungen der quartären Trimethylammoniumgruppen ähnlich wie bei anderen Furandervaten muscarinische und nikotinische Wirkungen gleichmäßig 1000–10000mal vermindern. Bei Homologen des Acetylcholins ($CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_2R$) sinkt die Aktivität 10–100mal weniger.



¹ P. G. WASER, Exper. 14, 356 (1958); 16, 347 (1960). – L. GYERMEK und K. R. UNNA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 98, 882 (1958); J. Pharmacol. exp. Therap. 128, 30, 37 (1960).

² Die Verbindungen I–V, IX, XII–XV wurden von E. HARDEGGER et al., Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, VI und VII von F. HÄFLIGER und R. DENSS, J. R. Geigy AG., Basel, VIII, X und XI von C. H. EUGSTER und K. ALLNER, Universität Zürich, synthetisiert und uns in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Alle Stoffe sind Jodsalze der Racemate, ausser den *D*- und *L*-Antipoden des Muscarins und Muscarons. Die Stereostruktur der Verbindungen III und XII ist noch nicht gesichert.