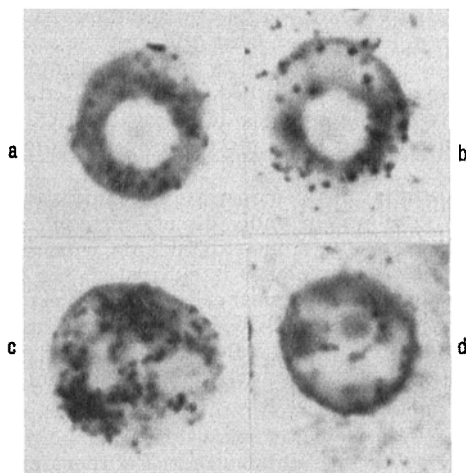




a-d: Autoradiogramm vom Hauptstückepithel der Rattenniere nach Bleiintoxikation; 20 min nach Injektion von H^3 -Cytidin (a, c) bzw. 1 h nach Injektion von H^3 -Phenylalanin (b, d). Grosse KE (a, b) und flockig-tropfige Niederschläge (c, d) nicht geschwärzt. Nukleolen (c) deutlich markiert. Expositionsdauer 12–14 Tage; Nachfärbung. Vergrößerung jeweils 2500:1.

Bleivergiftung weder eine RNS- noch eine EW-Synthese stattfindet. Sie müssen also als synthetisch inaktive Gebilde innerhalb des Kernbinnenraumes angesehen werden. Demgegenüber lassen die Nukleolen – vor allem nach Injektion von H^3 -Cytidin – aber auch nach H^3 -Phenylalanin eine deutliche radioaktive Schwärzung, also eine aktive Neubildung von RNS und EW erkennen. Somit unterscheiden sich auch im Autoradiogramm KE und Kernkörperchen grundsätzlich voneinander.

Ob und inwieweit der RNS- und EW-Stoffwechsel der gesamten Zelle beim Vorhandensein direkter KE geändert ist, wird durch weitere autoradiographische Untersuchungen geklärt.

Summary. During a chronic lead intoxication of the white rat, intranuclear inclusions appear in the convoluted tubules of the kidney. Following the administration of H^3 -cytidine and H^3 -l-phenylalanine in direct intranuclear inclusions an incorporation of the precursors cannot be observed at all by autoradiography.

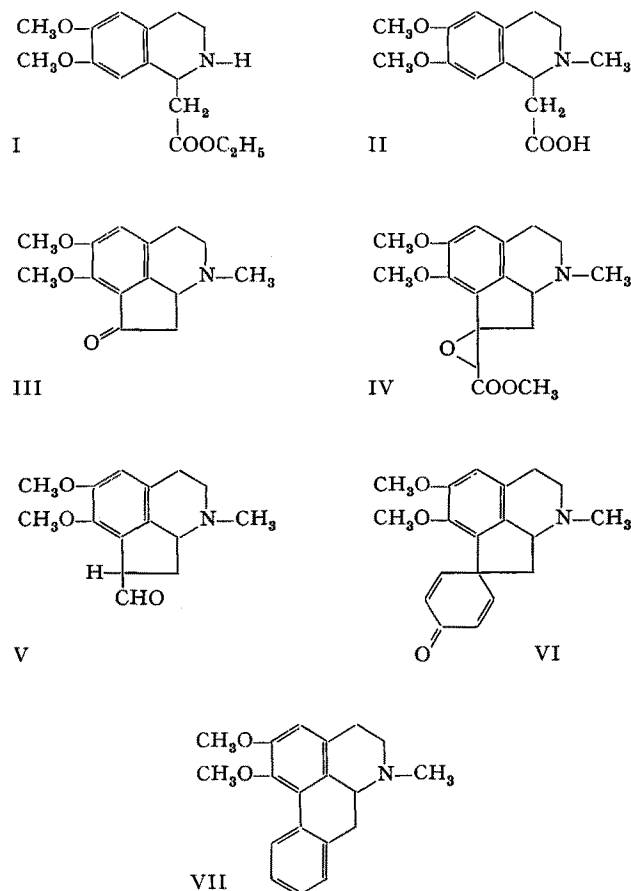
H.-A. MÜLLER und E. STÖCKER

Pathologisches Institut der Universität Würzburg (Deutschland), 23. April 1964.

Eine Totalsynthese des D,L-Pronuciferins¹

Von der neu erschlossenen Alkaloidgruppe der Proaporphine sind in der letzten Jahresfrist fünf natürliche Vertreter bekannt geworden^{2–6}. Synthetisch konnten bisher zwei Verbindungen dieses Typs – in Analogie zur vermutlichen Biosynthese⁷ – durch Dehydrieren eines 1-(4'-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-isochinolins in geringer Ausbeute erhalten werden⁸.

Im Folgenden wird über eine Totalsynthese des D,L-Pronuciferins (VI) berichtet, deren Prinzip auch für die Herstellung anderer Proaporphine brauchbar sein dürfte. Da die Proaporphine durch Dienon-Phenol-Umlagerung oder – nach Reduktion zu den entsprechenden Dienolen – durch Dienol-Benzol-Umlagerung in Aporphine umgewandelt werden können^{2,4,9}, eröffnet sich zugleich ein



¹ 4. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolin-Derivate. 3. Mitt. Helv. chim. Acta, in Vorbereitung.

² K. BERNAUER, Helv. chim. Acta 46, 1783 (1963).

³ L. J. HAYNES und K. L. STUART; D. H. R. BARTON und G. W. KIRBY, Proc. chem. Soc. 1963, 280.

⁴ B. GILBERT, M. E. A. GILBERT, M. M. DE OLIVEIRA, O. RIBEIRO, E. WENKERT, B. WICKBERG, U. HOLLSTEIN und H. RAPOPORT, J. Am. chem. Soc. 86, 694 (1964).

⁵ M. P. CAVA, K. NOMURA, R. SCHLESSINGER und K. T. BUCK; B. DOUGLAS, R. F. RAFFAUF und J. A. WEISBACH, Chem. and Ind. 1964, 282.

⁶ M. SHAMMA und W. A. SLUSARCHYK, Chem. Rev. 64, 60 (1964).

⁷ D. H. R. BARTON und T. COHEN, Festschrift Arthur Stoll (Basel 1957), p. 117.

⁸ A. R. BATTERSBY und T. H. BROWN, Proc. chem. Soc. 1964, 85.

⁹ K. BERNAUER, Chimia 17, 392 (1963).

neuer Weg zu dieser synthetisch bisher nicht gut zugänglichen Alkaloidklasse.

1, 2, 3, 4-Tetrahydro-6, 7-dimethoxy-isochinolin-1-essigsäure-äthylester (I), der aus Homoveratrylamin leicht erhältlich ist^{10,11}, wird durch Methylieren mit Formaldehyd-Ameisensäure und anschließende Verseifung in 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-2-methyl-6, 7-dimethoxy-isochinolin-1-essigsäure(II) (Smp. des Hydrochlorids 217–218°, Zers.) umgewandelt. Cyclisierung von II mit Polyphosphorsäure liefert 1-Methyl-1, 2, 3, 7, 8, 8a-hexahydro-5, 6-dimethoxy-7-oxo-cyclopent[*ij*]isochinolin (III) (Smp. 102–104°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 259 m μ , log ϵ 3,90; 334 m μ , log ϵ 3,56; IR-Carbonylbände (KBr) bei 5,88 μ). Aus III entsteht mit Chloressigsäuremethylester und Natriumamid in Äther der Glycidester IV (Smp. 158–159°), der durch siedende äthanolisch-wässrige Kalilauge in den Aldehyd V (im Hochvakuum destillierbares Öl; IR-Aldehydbanden (Film) bei 3,62 und 5,83 μ) übergeführt wird. V reagiert in Gegenwart von Natriumhydrid oder Kalium-*t*-butylat mit Methyläthynylketon unter Bildung von D,L-Pronuciferin (VI) (Smp. 148–151°). Die synthetische Verbindung stimmt hinsicht-

lich UV-Spektrum (Äthanol), IR-Spektrum (Chloroform) und NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) mit natürlichem (+)-Pronuciferin überein. Durch Reduktion mit Lithiumalanat und nachfolgende Säurebehandlung entsteht aus VI D,L-Nuciferin (VII) (Smp. 136–138°), identisch mit einem durch Pschorr-Synthese erhaltenen Präparat¹².

Summary. A synthesis of the alkaloid Pronuciferine (VI) is described.

K. BERNAUER

Chemische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel (Schweiz), 5. Mai 1964.

¹⁰ A. R. BATTERSBY, H. T. OPENSHAW und H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. 1953, 2463.

¹¹ J. M. OSBOND, J. chem. Soc. 1951, 3464.

¹² J. M. GULLAND und R. D. HAWORTH, J. chem. Soc. 1928, 581.

The Stability of Angiotensinamide in the Presence of Urea

It has been reported that incubation of 5-L-isoleucyl angiotensin II with high concentrations of either urea or arginine results in a considerable loss of the oxytocic activity of the polypeptide (BUMPUS et al.¹). The results of optical rotary dispersion studies on 5-L-isoleucyl angiotensin II, in the presence and absence of urea, were interpreted as indicative of secondary order in the octapeptide; additional physical data led to the hypothesis of a helical conformation for the molecule stabilized by intra-chain hydrogen bonds (SMEBY et al.²). Urea decreased the oxytocic activity of 5-L-isoleucyl angiotensin II presumably by rupturing the hydrogen bonds, thus destroying the helical conformation which was considered essential for biological activity (BUMPUS et al.¹).

PAIVA et al.³ reported that the optical rotary dispersion of 1-L-asparaginyl-5-L-valyl angiotensin II (angiotensinamide) is not affected by the presence of urea and, in addition, presented other physical data which indicate that the octapeptide is not involved with intra-chain hydrogen bonds. This latter work was published while I was studying an unrelated polypeptide suspected of being involved in hydrogen bonding; in connection with this study attempts were made to inactivate angiotensinamide by incubation with urea – but without success. The failure to inactivate angiotensinamide in this manner constitutes evidence which supports the conclusions of PAIVA et al. and is the subject of this report.

Methods. (1) Isolated rat uterus. Virgin Wistar strain rats (180–200 g) were injected intramuscularly with diethylstilbesterol, 0.1 mg/kg, 20 h before being sacrificed. Uterine strips were suspended in 40 ml of modified Tyrode solution ('Tyrode II', SCHWARZ et al.⁴) maintained at 30°C, and aerated with a mixture of 95% O₂ and 5% CO₂.

(2) Isolated guinea-pig ileum: Segments of terminal ileum, 4 cm long, were excised from male Hartley strain

guinea-pigs (290–310 g) and suspended in 40 ml of Tyrode solution maintained at 38°C and aerated with 95% O₂ and 5% CO₂.

Solutions of angiotensinamide (Hypertensin-Ciba) were prepared in the appropriate tissue bathing medium, and introduced into the baths at 5 min intervals in a volume of 0.4 ml by means of a 1 ml syringe. Bath concentrations of angiotensinamide were 0.2 ng/ml for uterus, and 2.0 ng/ml for ileum. For the incubation mixtures a 30% solution of urea was mixed with equal volumes of 40 ng/ml, and with 400 ng/ml solutions of angiotensinamide for uterus and ileum, respectively; the mixtures remained at room temperature (25°C) for 10 min before introduction into the baths in volumes of 0.4 ml each. Angiotensinamide solutions were left in contact with the tissues until the start of relaxation after which the baths were flushed three times with fresh bathing medium. All contractions were recorded on a smoked drum by means of isotonic levers. A total of 10 uterine strips (5 rats) and 9 ileal strips (9 guinea-pigs) were used.

Results. Figures 1 and 2 show contractions of rat uterus and guinea-pig ileum, respectively, to angiotensinamide and to mixtures of the polypeptide with urea. The contractions of both tissues were submaximal. For each tissue a control injection of 15% urea (bath concentration 0.15%), left in contact with the tissue for 2 min, did not influence a subsequent angiotensinamide-induced contraction. A second control injection of a mixture of the

¹ F. M. BUMPUS, P. A. KHAIRALLAH, K. ARAKAWA, I. H. PAGE, and R. R. SMEBY, Biochim. biophys. Acta 46, 38 (1961).

² R. R. SMEBY, K. ARAKAWA, F. M. BUMPUS, and M. M. MARSH, Biochim. biophys. Acta 58, 550 (1962).

³ T. B. PAIVA, A. C. M. PAIVA, and H. A. SCHERAGA, Biochemistry 2, 1327 (1963).

⁴ H. SCHWARZ, G. M. C. MASSON, and I. H. PAGE, J. Pharmacol. exp. Therap. 114, 418 (1955).