

Tabelle II

Verbindung	F.	$[\alpha]_D$	Analysen
$\begin{array}{c} \text{BOC} \\ \\ \text{BOC-Lys-Gly-Ala-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH}_2 \end{array}$	238–240°	–33,4° c = 0,7; AcOH	Ber. C 56,42 H 7,89 N 13,72 Gef. 56,56 7,86 13,31 Aminosäureanalyse: Lys _{1,01} , Gly _{1,01} , Ala _{1,07} , Phe _{1,00} , Val _{1,01} , Leu _{1,08} , Met _{1,01}
$\begin{array}{c} \text{BOC} \\ \\ \text{H-Lys-Gly-Ala-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH}_2 \\ \text{Gegenstromverteilung } n\text{-BuOH/H}_2\text{O/AcOH 4:5:1} \\ \text{96 Stufen, } K = 0,24 \end{array}$			
$\begin{array}{c} \text{BOC} \\ \\ \text{BOC-Ser-Lys-Gly-Ala-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} \end{array}$	206–211°	–37,0° c = 0,5; AcOH	Ber. C 53,20 H 7,84 N 12,70 H ₂ O 5,14 Gef. 52,70 7,89 13,26 4,65 Aminosäureanalyse: Ser _{0,85} , Lys _{0,99} , Gly _{1,00} , Ala _{1,00} , Phe _{1,00} , Val _{1,01} , Leu _{0,92} , Met _{0,88}
$\begin{array}{c} \text{BOC NH}_2 \\ \quad \\ \text{BOC-Ser-Lys-Asp-Ala-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH}_2 \end{array}$	—	—	
dünnschichtchromatographisch mehrere Nebenbanden, ohne Identifizierung weiter umgesetzt			
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H-Ser-Lys-Asp-Ala-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH}_2 \end{array}$			Aminosäureanalyse: Ser _{0,70} , Lys _{0,99} , Asp _{1,07} , Ala _{1,08} , Phe _{1,00} , Val _{0,97} , Gly _{0,97} , Leu _{1,04} , Met _{0,98}
Gegenstromverteilung <i>n</i> -BuOH/H ₂ O/AcOH 4:5:1 96 Stufen, <i>K</i> = 0,30			

und Hexapeptid wurde aus H-Ileu-Gly-Leu-Met-NH₂ durch Umsetzung mit BOC-Phe-OH bzw. mit BOC-Ala-Phe-NHNH₂ und Schutzgruppenabspaltung erhalten⁶. Das Heptapeptid wurde aus dem Hexapeptid mit BOC-Asp(NH₂)-OPhNO₂ synthetisiert. Auf gleichem Wege wurden das Hexa- und Heptapeptid des Asp(NH₂)⁸-Val⁸-Eledoisins und aus dem Heptapeptid durch Kupplung mit Pyroglu-Pro-Ser-Lys(BOC)-OH das Undekapeptid [Asp(NH₂)⁸-Val⁸-Eledoisin] erhalten. Das Nonapeptid wurde entsprechend Schema 3 hergestellt. Die Teilsequenzen des Gly⁸-Val⁸-Eledoisins waren jeweils aus dem C-terminalen Heptapeptid¹⁰ durch Umsetzung mit BOC-Lys(BOC)-OPhNO₂, BOC-Ser-Lys(BOC)-NHNH₂ bzw. Pyroglu-Pro-Ser-Lys(BOC)-OH zugänglich. Das Oktapeptid wurde ausserdem noch aus BOC-Lys(BOC)-Gly-Ala-Phe-NHNH₂ und H-Val-Gly-Leu-Met-NH₂ synthetisiert. Die Reinigung der Endprodukte erfolgte wieder durch Gegenstromverteilung.

Die analytischen Daten aller Verbindungen sind, sofern sie nicht als Zwischenstufen im Zusammenhang mit an-

deren Synthesen publiziert werden, in Tabelle II zusammengestellt.

Summary. The syntheses of Eledoisin analogues by shortening the peptide chain at the N-terminal moiety of the molecule are described. The influence of the chain length on the hypotensive activity is discussed.

K. LÜBKE, R. HEMPEL und E. SCHRÖDER

Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin-West (Deutschland), 5. Oktober 1964.

⁶ K. LÜBKE, E. SCHRÖDER, R. SCHMIECHEN und H. GIBIAN, *Liebigs Ann.* 679, 195 (1964).

¹⁰ K. LÜBKE und E. SCHRÖDER, *Liebigs Ann.*, im Druck.

¹¹ Die Aminosäureanalysen wurden in unserem Laboratorium von Herrn G. KLOSS ausgeführt.

¹² ED. SANDRIN und R. A. BOISSONNAS, *Helv. chim. Acta* 47, 417 (1964).

The Effect of Various Anions on the Contractility of the Guinea-Pig Papillary Muscle

Several inotropically acting substances influence the contraction of the heart and skeletal muscle in a different manner, independent of a change in the stimulation process. This indicates that there are differences in the mechanism of coupling between the depolarization process of the membrane and the shortening of the contractile proteins in both types of muscles. Epinephrine, for instance, increases the contractile force of the skeletal

muscle by prolonging the rising phase (peak time) without changing the steepness of the contraction curve¹. In the heart muscle, however, it increases the contraction steepness without prolonging the peak time².

Other substances, which in the skeletal muscle act inotropically by prolonging the rising phase of contraction, are the anions NO₃⁻, Br⁻ and I⁻ if they are added to the

¹ M. GOFFART and J. M. RITCHIE, *J. Physiol.* 116, 357 (1952).

² ST. KROP, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 82, 48 (1944).

suspension medium instead of chloride^{3,4}. In heart muscle (papillary muscle of the guinea-pig) these anions also cause an increase in the contractile force. But, unlike in skeletal muscle, this is due to an increase in the steepness of the contraction curve, as may be seen in Figures 1–3. Only Br^- causes also a small prolongation of the rising phase (Figure 2a). This is, however, negligible in comparison with the increase in the steepness of contraction.

By the action of these anions the calcium response curve (the dependence of contractile force on the calcium concentration in the medium) is shifted to lower calcium concentrations. This sensitization to Ca^{++} is confirmed by the appearance of after-contractions at low temperatures, which have also been found with high calcium concentrations and under the action of glycosides^{5,6}.

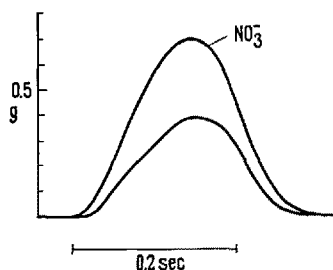


Fig. 1. The action of nitrate on the isometric contraction curve of the guinea-pig papillary muscle. Lower curve: Krebs-Henseleit solution with 140 mM Na^+ ; 3.2 mM Ca^{++} ; 126 mM Cl^- . Upper curve: 1 min after change of solution against nitrate-solution (115 mM Cl^- replaced by 115 mM NO_3^-). Temp. 35°C, stimulation frequency 1 sec⁻¹. Abscissa: time. Ordinate: contractile force.

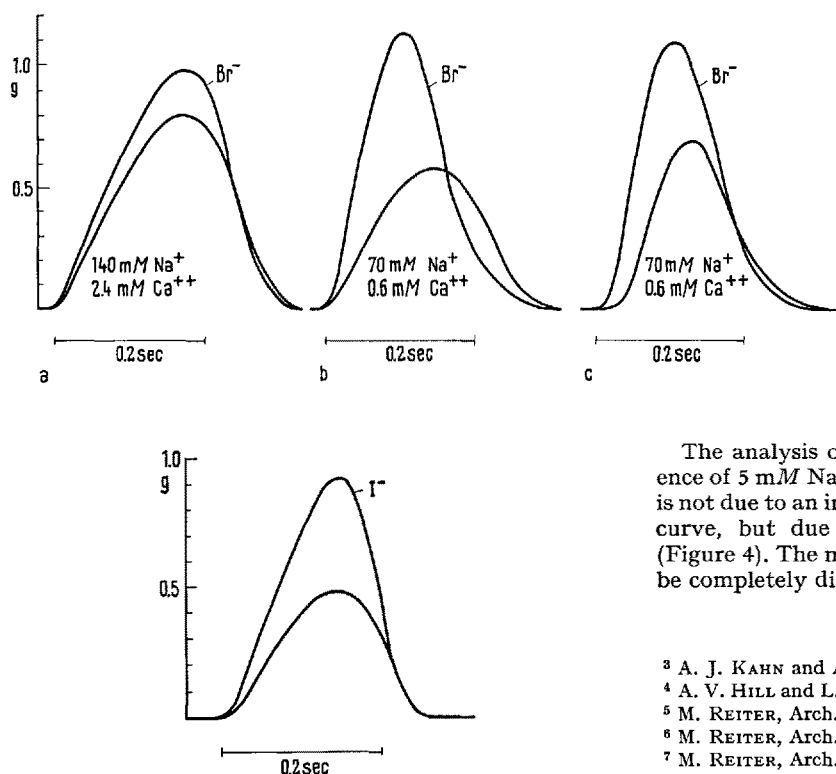


Fig. 2. The influence of bromide on the isometric contraction curve of the guinea-pig papillary muscle. a, Lower curve: 140 mM Na^+ ; 2.4 mM Ca^{++} ; 126 mM Cl^- . Upper curve: exchange of 115 mM Cl^- against 115 mM Br^- . b, Lower curve: 70 mM Na^+ ; 0.6 mM Ca^{++} ; 50 mM Cl^- ; osmotic adjustment by sucrose. Upper curve: replacement of sucrose and the greater part of the remaining NaCl by LiBr , $[\text{Br}^-]$: 115 mM. c, Lower curve: 70 mM Na^+ ; 0.6 mM Ca^{++} ; osmotic adjustment by LiCl . Upper curve: substitution of 115 mM Cl^- by 115 mM Br^- . 35°C; stimulation frequency 1 sec⁻¹.

The analysis of the contraction curve under the influence of 5 mM NaF shows that the positive inotropic effect is not due to an increase in the steepness of the contraction curve, but due to a prolongation of its rising phase (Figure 4). The mode of action of fluoride, therefore, must be completely different from that of an increased outside

Fig. 3. The isometric contraction curve of a guinea-pig papillary muscle under the influence of iodide. 35°C; stimulation frequency 1 sec⁻¹; 3.2 mM Ca^{++} , 140 mM Na^+ . Lower curve: control. Upper curve: after replacement of 115 mM Cl^- by 115 mM I^- .

³ A. J. KAHN and A. SANDOW, *Fed. Proc.* 10, 71 (1951).

⁴ A. V. HILL and L. MACPHERSON, *Proc. Roy. Soc. B.* 143, 81 (1954).

⁵ M. REITER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 242, 497 (1962).

⁶ M. REITER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 245, 551 (1963).

⁷ M. REITER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 245, 487 (1963).

⁸ M. REITER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 246, 45 (1963).

⁹ M. REITER, in *Pharmacology of Cardiac Function* (Ed.: O. KRAYE; Proc. Internat. Pharmacol. Meeting, 2nd, Prague 1963), p. 25 (1964).

¹⁰ O. LOEWI, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 114, 90 (1955).

calcium concentration, of the anions described above, of epinephrine and of the cardiac active glycosides.

A possible explanation for the mode of action of fluoride would be the assumption that it interferes somehow with the activity of those intracellular structures which absorb calcium under the expenditure of energy¹¹. Such an intracellular inhibition of the absorption of free calcium ions should delay the onset of the relaxation phase and prolong the rising time of the contraction. The prolongation of the rising phase is not the consequence of an increased dura-

tion of membrane excitation since the action potential is shortened by an inotropically acting concentration of NaF ¹². It is consistent with the view of an intracellular action of fluoride that its inotropic effect develops, in contrast to that of the other anions, in the course of 30–40 min to its maximal value. The inotropic action of F^- is not influenced by a change of the sodium concentration in the medium.

Zusammenfassung. Ersatz der Chlorionen des Suspensionsmediums durch NO_3^- , Br^- oder J^- verstärkt die Kontraktionskraft des Herzmuskels im Gegensatz zu der des Skelettmuskels durch Vergrößerung der Anstiegssteilheit der Kontraktion. Dagegen wirkt F^- (5 mM) am Herzen positiv inotrop durch Verlängerung der Anstiegszeit der Kontraktion.

M. REITER

Pharmakologisches Institut der Universität München (West Germany), November 16, 1964.

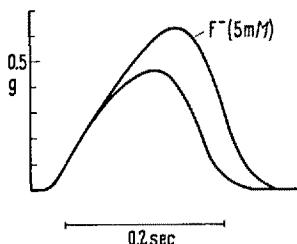


Fig. 4. The action of 5 mM fluoride on the contraction curve of the guinea-pig papillary muscle. 3.2 mM Ca^{++} ; 140 mM Na^+ . 35°C; stimulation frequency 1 sec^{-1} . Upper curve: 27 min after adding fluoride.

¹¹ W. HASSELBACH und M. MAKINOSE, Biochem. Z. 333, 518 (1961).

¹² M. REITER und H. G. SCHÖNER, Arch. exp. Path. Pharmac., in press.

Réaction hypothermique conditionnelle liée à l'effet de la carbaminoylcholine

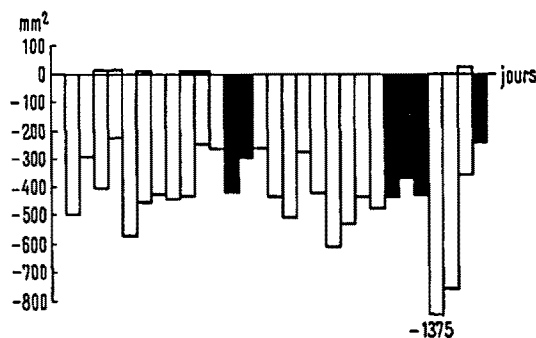
L'action hypothermique des substances cholinergiques est basée sur des mécanismes complexes, périphériques et centraux¹, dont les rapports ne sont pas encore complètement élucidés. Nous nous sommes proposé d'étudier ce problème par la méthode des réflexes conditionnels, appliquée avec succès dans la recherche des effets thermiques de certaines substances pharmacologiques².

Nous avons essayé d'élaborer un réflexe conditionnel chez 10 rats albinos adultes, en administrant par voie hypodermique 0,25 mg/kg de carbaminoylcholine (Carbo-colin) associée à un complexe d'excitants stéréotypes du milieu. A cet effet, pendant 34 jours, les animaux furent placés chaque matin à une heure fixe dans une chambre isolée et obscure, tempérée à 20–23°C; la température rectale fut mesurée à des intervalles de 30 min, pendant 3 h après l'injection; on a fait agir un dispositif donnant stimuli sonores et lumineux intermittants. On a déclenché le réflexe conditionnel en injectant une solution physiologique de NaCl seule au lieu de la solution de carbaminoylcholine.

La Figure présente les valeurs moyennes des réactions de température. Chaque jour d'expérience est représenté par une colonne, dont la longueur correspond à la surface comprise entre la courbe de température actuelle et l'abscisse (par planimétrie). On observe l'action hypothermante de la carbaminoylcholine présentant des oscillations d'intensité et le réflexe conditionnel déclenché après 11–20–23 renforcements qui se manifestait régulièrement par des réactions hypothermiques marquées.

On sait que l'effet hypothermique des substances cholinergiques se produit principalement par l'augmentation

de la thermodispersion due à la vasodilatation cutanée et à la sécrétion sudorale. Mais le résultat de notre expérience indique que la mobilisation des processus thermolytiques peut avoir une autre origine que l'action parasympathicomimétique de la substance à la périphérie. L'effet également hypothermique de la carbaminoylcholine et du réflexe conditionnel démontre la participation de certains mécanismes centraux dans l'abaissement de la température, vu qu'en général on ne réussit pas à



Valeurs moyennes planimétriques des réactions thermiques. Colonnes blanches: l'effet de la carbaminoylcholine pendant les associations. Colonnes noires: les déclenchements du réflexe conditionnel.

¹ E. FROMMEL et F. VALETTE, Arch. int. Pharmacodyn. 104, 445 (1956).

² F. OBÁL, A. KELEMEN et G. FESZT, Acta physiol. hung. 7, 199 (1955).