

Meso-Form und optisch aktive Formen des 1,2-Di-(4-pyridyl)-glykols

Von Prof. Dr. A. LÜTTRINGHAUS
und Dipl.-Chem. DAGMAR BERRER

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Brsg.

Die Zuschrift von D. Jerchel und J. Heider¹⁾ veranlaßt uns, eigene Ergebnisse über den Gegenstand bekannt zu geben. Wir haben am 30. 10. 1956 Dr. W. Sauermilch (Fa. Dr. F. Raschig) mitgeteilt, daß wir von den isomeren Bis-(4-pyridyl)-glykolen das niedriger schmelzende (178 °C) in Antipoden spalten konnten, das höher schmelzende (214 °C) dagegen unspaltbar fanden, daß es also die meso-Form ist. 1957 konnten wir den Reinheitsgrad der aktiven Antipoden wesentlich höher treiben. Unsere Werte sind:

Rechts-Form: Fp 181–182 °C, $[\alpha]_D^{20} = +36,5^\circ$ (2,4 % in Methanol)
 $[\alpha]_D^{21} = +83,4^\circ$ (5,2 % in Eisessig)

(Jerchel u. Heider: Fp 189 °C, $[\alpha]_D^{22} = +39,2^\circ$ (in Eisessig))

Links-Form: Fp 181–182 °C, $[\alpha]_D^{21} = -35,2^\circ$ (2,8 % in Methanol)
 $[\alpha]_D^{21} = -81,6^\circ$ (4,7 % in Eisessig)

(Jerchel u. Heider: Fp 172–192 °C, $[\alpha]_D^{22} = -10,4^\circ$ (in Eisessig))

Wegen der Schärfe des Schmelzpunktes, der Höhe der spez. Drehung und ihrer praktisch numerischen Gleichheit halten wir unsere Antipoden für weitgehend rein.

Das aus gleichen Teilen der aktiven Antipoden hergestellte Racemat schmolz bei 167–168 °C. Das rohe Racemat der Fa. Raschig²⁾, bei etwa 178 °C schmelzend, erreicht, wenn man es unvollständig in Methanol löst, filtriert und den Rückstand des Filtrates dreimal aus Dioxan umkristallisiert, ebenfalls den Fp 168–168,5 °C. Präparate der racem. oder der aktiven Formen, die höhere als die angegebenen Fpp haben, sind offenbar stets durch die meso-Form (Fp 214 °C) verunreinigt. (Wegen beginnender Zersetzung am Schmelzpunkt wurde der Apparat stets auf 160 °C vorgeheizt.)

Die Diacetyl-Verbindung der Racematform schmilzt bei 135 bis 136 °C, diejenige der Mesoform bei 124 °C, also merkwürdigerweise niedriger.

Das Racemat wurde mit D-Weinsäure (Molverhältnis 1:2) in Alkohol-Wasser (4:1 bis 6:1) gespalten. Zwölftmal heraus und fünfmal aus Isopropanol-Wasser umkristallisiert, erreichte das saure Bis-Tartrat den konstanten Drehwert $[\alpha]_D^{21} = +56^\circ$ C in Wasser.

Die Reinigung der (–)-Komponente gelang ebenfalls über das saure Bis-Tartrat, jedoch wurde es aus Alkohol-Wasser inversen Mischungsverhältnissen (1:2 bis 1:4) umkristallisiert; Endwert des Tartrates: $[\alpha]_D^{21} = -25,3^\circ$ C in Wasser.

D-Campher-β-sulfosäure war wesentlich weniger, Chinasäure nicht geeignet zur Spaltung.

Der Chemischen Fabrik Dr. F. Raschig, Ludwigshafen/Rhein danken wir für die Glykol-Präparate.

Eingegangen am 9. Juni 1958 [Z 628]

¹⁾ D. Jerchel u. J. Heider, diese Ztschr. 70, 189 [1958]. – ²⁾ W. Mathes, W. Sauermilch u. Th. Klein, Chem. Ber. 85, 1008 [1952], 87, 1870 [1954].

Regulation des Pentosephosphat-Cyclus durch TPNH-Oxydation

Von Prof. Dr. H. HOLZER und Dr. IRENE WITT
Physiologisch-chemisches Institut der Universität Freiburg/Brsg.

Setzt man Glucose oxydierende Hefezellen Ammoniumsalze zu, so beobachtet man nach wenigen Minuten eine Verstärkung der aeroben Gärung und bei Anwesenheit von Wuchsstoffen nach etwa 1 h Wachstum und Sprossung. Um das Zustandekommen dieser durch NH₄⁺-Zusatz induzierten Vorgänge verstehen zu lernen, studierten wir die Veränderungen der Konzentrationen verschiedener Zwischenprodukte des Glucose-Stoffwechsels nach NH₄⁺-Zusatz zu Glucose oxydierender Hefe¹⁾. Wir haben dabei Anhaltspunkte dafür erhalten, daß NH₄⁺-Zusatz nicht nur die Gärung steigert, sondern auch die direkte Oxydation von Glucose-6-phosphat über den Pentosephosphat-Cyclus beschleunigt. Auf Grund der in Bild 1 wiedergegebenen Analysendaten stellen wir uns die Sequenz der Ereignisse folgendermaßen vor: α -Ketoglutarat sinkt sofort nach NH₄⁺-Zusatz deshalb sehr rasch ab, weil es mit TPNH²⁾ und DPNH zu Glutaminsäure aminiert wird. Die dazu notwendige TPNH-spezifische Glutaminsäure-dehydrogenase ist neben dem DPNH-spezifischen Enzym in Bäckerhefe mit großer Aktivität vorhanden³⁾. Normalerweise liegt in Hefezellen (ebenso wie beispielsweise in Leber) neben wenig TPNH viel TPNH vor. Das durch α -Ketoglutarat-Aminierung verbrauchte TPNH setzt nun TPN frei und dieses steht für die Dehydrierung von Glucose-6-phosphat und

6-Phosphogluconäure zur Verfügung, d. h. die normalerweise durch Mangel an oxydiertem TPN blockierte direkte Oxydation von Glucose-6-phosphat zu Pentosephosphaten wird in Gang gesetzt. Den parallel zur TPN-Zunahme verlaufenden Abfall der Glucose-6-phosphat-Konzentration zeigt Bild 1.

Man könnte vermuten, daß der Absturz der Glucose-6-phosphat-Konzentration nach NH₄⁺-Zusatz auf eine verstärkte Überführung in Fructosediphosphat zurückzuführen ist, da die Konzentration dieser Substanz ansteigt. Jedoch ist nicht einzusehen, wie NH₄⁺-Zusatz eine verstärkte Phosphorylierung von Hexosemonophosphat bewirken sollte und zudem beginnt der Anstieg der Fructose-diphosphat-Konzentration (s. Bild 1) erst 1 min nach NH₄⁺-Zusatz, während die Zunahme der TPN-Konzentration und die Abnahme der Glucose-6-phosphat-Konzentration bereits in den ersten 30 sec nach NH₄⁺-Zusatz fast vollständig abgelaufen sind und deshalb viel eher direkt miteinander zusammenhängen dürften.

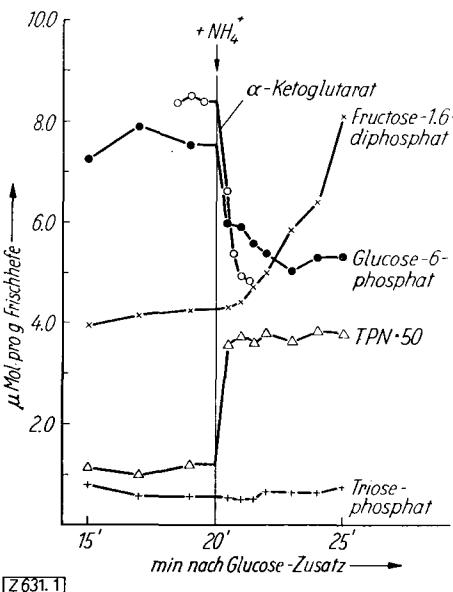


Bild 1. Änderungen von Zwischenstoffkonzentrationen bei Zusatz von NH₄⁺-Ionen zu Glucose oxydierender Hefe. Bei TPN ist das 50-fache der gemessenen Konzentrationen eingetragen. Methodische Einheiten siehe^{1, 4)}.

Ein eingegangen am 24. Juni 1958 [Z 631]

¹⁾ J. Witt, Dissert., Hamburg 1957; H. Holzer, 8. Mosbacher Colloquium, Springer-Vlg. 1958, S. 65; Vortrag beim Yeast-Sympos. in Dublin: Chem. Ind. im Druck. – ²⁾ Abkürzungen: DPN bzw. DPNH = oxydiertes bzw. reduziertes Diphospho-pyridinucleotid; TPN bzw. TPNH = oxydiertes bzw. reduziertes Triphospho-pyridinucleotid. – ³⁾ H. Holzer u. S. Schneider, Biochem. Z. 329, 361 [1957]. – ⁴⁾ H. Holzer, I. Witt u. R. Freytag-Hilf, ebenda 329, 467 [1958].

Carcinostatische Wirkung von Tetraäthylenimino-benzochinon

Von Prof. Dr. H. HOLZER, Dr. Dr. H. KRÖGER,
cand. med. P. SCRIBA

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Freiburg/Brsg. und

Prof. Dr. K. WALLENFELS, Dipl.-Chem. W. DRABER

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg/Brsg.

Aus der Reihe der substituierten Tetraamino-benzochinone¹⁾ wurde das Tetraäthylenimino-benzochinon (I) biologisch geprüft und erwies sich wie andere Äthylenimino-benzochinone und -hydrochinone²⁾ als carcinostatisch wirksam. Die LD 50 an gesunden Ratten liegt bei etwa 0,5 mg/kg³⁾. Tabelle 1 zeigt, daß

Tier Nr.	Tage nach Behandlung mit I		
	gestorben	Tumor aufgelöst	Nachbeobachtung: Tiere gesund, kein Tumor
2971	9	—	—
2979	22	—	—
2972	—	72–75	118
2975	—	40–45	118
2976	—	40–45	118
2977	—	40–45	118

Tabelle 1. Behandlung Jensen-Sarkom tragender Ratten mit 0,2 mg Tetraäthylenimino-benzochinon pro kg Körperegewicht. Die Behandlung geschah 8 Tage nach Beimpfung mit Jensen-Sarkom. Die Tumoren waren zu diesem Zeitpunkt 4–8 g schwer; ohne Behandlung sterben die Tiere nach weiteren 23–28 Tagen.

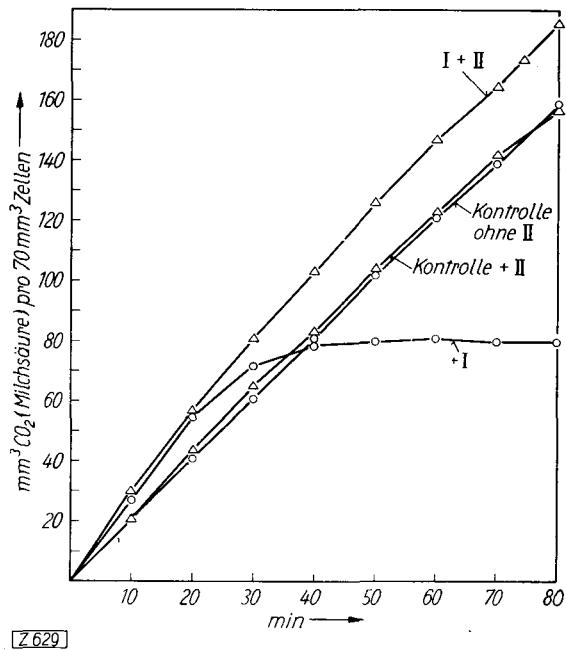


Bild 1. Hemmung der Glykolyse von Ascites-Tumorzellen durch 0,01 mg pro ml Tetra-allylenimino-benzochinon I und Aufhebung der Hemmung durch 2 mg pro ml Nicotinsäureamid II. Bedingungen der anaeroben Manometrie bei $p_{\text{H}} 6,0$ wie früher beschrieben⁵.

mit 0,2 mg/kg vier von sechs Jensen-Sarkom tragenden Ratten durch I geheilt werden konnten. Da bei Dipropoxy-diäthylen-imino-benzochinon (Bayer E 39) ca. 3 mg pro kg Körpergewicht als mittlere heilende Dosis bei Jensen-Sarkom tragenden Ratten notwendig sind und die mittlere tödliche Dosis bei diesem Präparat 4,3 mg pro kg Körpergewicht beträgt⁴) ergibt sich, daß weitere Äthylenimino-Gruppen am Benzochinon-Ring die Wirksamkeit im Tierversuch steigern. I hat nach den bisherigen Versuchen etwa die zehnfache Wirkung von Bayer E 39 mit zwei Äthylenimino-Gruppen. Es wird zu prüfen sein, ob die Steigerung der Aktivität nur auf der doppelten Äthylenimin-Gruppen-Zahl beruht oder vielleicht damit zusammenhängt, daß erstmals in I ortho-ständige Disubstitution vorliegt.

Neben der Wirkung am Tier, welche sich nach einmaliger Gabe von 30–40 µg I im Laufe mehrerer Wochen voll auswirkt, läßt sich auch eine unmittelbare Wirkung auf Tumorzellen in vitro nachweisen. Bild 1 zeigt, daß I ebenso wie die Diäthylenimino-benzochinone, Bayer E 39 und Bayer A 139^{5, 6}) die Glykolyse von Ascites-Tumorzellen in großer Verdünnung hemmt. Die Hemmung läßt sich durch Zusatz von Nicotinsäureamid aufheben. Es greift also vermutlich ebenso wie diese Chinone hemmend in die DPN-Synthese ein. Tatsächlich findet man unter den in Bild 1 genannten Bedingungen bereits 30 min nach Einwirkung von I ein Absinken der DPN-Konzentration in den Asciteszellen um 95 %.

Eingegangen am 16. Juni 1958 [Z 629]

¹) K. Wallenfels u. W. Draber, diese Ztschr. 70, 313 [1958]. — ²) W. Gauss u. S. Petersen, diese Ztschr. 69, 252 [1957]. — ³) Alle in dieser Mitteilung angegebenen letalen und curativen Dosen beziehen sich auf eine einmalige i.v.-Verabreichung der Substanzen. — ⁴) H. Drückrey u. Mitarb., Arzneimittelforsch. 8, 120 [1958]. — ⁵) H. Holzer, G. Sedlmayr u. A. Kemnitz, Biochem. Z. 328, 163 [1956]. — ⁶) H. Holzer, P. Glogner u. G. Sedlmayr, ebenda 330, 59 [1958].

Versammlungsberichte

Physikalische Gesellschaft Württemberg-Baden-Pfalz

1. bis 3. Mai 1958 in Karlsruhe

Aus den Vorträgen:

W. ORT, Karlsruhe: *Schwarze Metallauftundampfschichten*.

Verschiedene Metalle ergeben, wenn man sie nicht im Hochvakuum, sondern bei Anwesenheit von Gasen bei Drücken um 1 Torr aufdampft, einen bräunlichen bis tiefschwarzen, rußartigen Belag auf dem Schichtträger (im vorliegenden Falle Hostaphan®). Trägertemperatur und Bedampfungs geschwindigkeit üben nachweislich einen wesentlichen Einfluß aus: 1. Bei gleichem Restgasdruck und gleicher Kondensationsrate (Anzahl der pro cm^2 und sec kondensierenden Atome) nimmt das optische Reflexionsvermögen im sichtbaren Bereich mit der Trägertemperatur ab. 2. Hält man den Druck der Restluft und die Trägertemperatur konstant (Zimmertemperatur), so kann man mit Bi unterhalb einer Kondensationsrate von $\sim 3 \cdot 10^{14}$ Atome- $\text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$ bei allen untersuchten Drucken (0,2, 0,4 und 0,6 Torr) noch stark metallisch reflektierende Schichten erhalten. Geht man zu größeren Kondensationsraten über, so fällt das Reflexionsvermögen um so stärker ab, je größer der Restgasdruck ist. Bei 0,6 Torr erhält man schon bei einer Kondensationsrate von $1 \cdot 10^{15}$ fast vollständig absorbierende Schichten.

Die Ergebnisse wurden unter der Annahme diskutiert, daß durch Chemisorption der Restgase die Oberflächenwanderung der kondensierenden Teilchen behindert und dadurch ein stark verändertes Schichtwachstum bedingt wird.

G. GLASER, Schramberg: *Über die Diffusion von Wasserdampf durch Plexiglas*.

Die Diffusion von Wasserdampf spielt bei Gehäuseabdeckungen eine Rolle. Es wurden einfache Messungen mitgeteilt, um sowohl die Diffusion des Wasserdampfes durch Plexiglas bei konstantem Druckgradient im Plexiglas als auch die Aufnahme von Wasser im Plexiglas selbst zu bestimmen. Letztere bestimmt wesentlich das Durchdringen von Wasserdampf durch das Plexiglas. Die Messungen zeigen, daß sich diese Diffusion durch ein Randwertproblem partieller Differentialgleichungen erfassen läßt.

G. MÖLLENSTEDT, R. SPEIDEL und C. JÖNSSON, Tübingen: *Sichtbarmachung von Elektronen-, Ionen- und UV-Bildern durch Metallbedampfung*.

Eine Glasplatte wird nach E. Traub mit einer $1/1000$ bis $1/100$ monoatomarer Ag-Schicht durch Vakuumbedampfung bekernt, so daß sich Zink bei Zimmertemperatur, lichtmikroskopisch be-

trachtet, völlig strukturlos und besonders feinkörnig (E. Zehender) niederschlägt.

Wird eine so bekernte Platte in einem Vakuum von 10^{-4} Torr von Elektronen-, Ionen- oder UV-Strahlen getroffen, so nimmt sie an den bestrahlten Stellen infolge Kohlenwasserstoff-Niederschlags mit zunehmender Bestrahlungsstärke weniger Zink an.

Dieser Effekt wird zur Fixierung kornloser Bilder im Elektronen- und Ionenmikroskop herangezogen. Dadurch wird die Empfindlichkeit des schon früher von R. Speidel beschriebenen Verfahrens zur kornlosen Fixierung von Körperviel-Bildern mittels lichtoptischer Interferenzfilter um den Faktor 10 gesteigert. Auch gelingt es, Feinnetze, Lochblenden, Spalte, Strichmarken und Gitter elektronenoptisch zu verkleinern und durch anschließende Bedampfung nutzbar zu machen.

B. WILD, Karlsruhe: *Pyroelektrische Messungen an Bariumtitannat*.

Die Temperatursteigung der Polarisation $\frac{dP}{dT}$ von Bariumtitannat (BaTiO_3) wurde mit Hilfe des pyroelektrischen Effektes in der tetragonalen, ferroelektrischen Phase untersucht.

Bei Einkristallen hängt $\frac{dP}{dT}$ und die Polarisation P in gleicher Weise von der Bereichsstruktur ab. Der bei konstantem elektrischem Gleichfeld gemessene Zeiteffekt von $\frac{dP}{dT}$ ist also auch ein Zeiteffekt der Polarisation. Er kann daher nur durch langsame Wandverschiebungen verursacht werden. Die Zeitkonstante des Effektes hängt von der Bereichsstruktur ab.

An polykristallinen Proben wurde $\frac{dP}{dT}$ bei festem angelegtem Gleichfeld als Funktion der Temperatur gemessen. Hierbei nimmt der Betrag $\frac{dP}{dT}$ von 20 °C bis 80 °C ab; erst dann steigt er — wie beim Einkristall — an. Das bedeutet, daß die Polarisation bei polykristallinen Proben relativ zum Einkristall zunimmt. Die einzige Deutungsmöglichkeit ist, daß mit steigender Temperatur mehr Kristallite in Feldrichtung umklappen. Dies konnte durch Röntgenstrahlungsaufnahmen bestätigt werden.

L. FRITSCH und **D. HAGMANN**, Stuttgart: *Einstellung des thermischen Gleichgewichtes in CO_2 - N_2 -Mischungen*.

Die Neueinstellung des thermischen Gleichgewichtes von Molekülgasen nach einer plötzlichen Störung folgt einem asymptotischen Zeitgesetz, das — bei Abwesenheit chemischer Reaktionen — praktisch nur von der Relaxation der Schwingungsfreiheitsgrade mit einer Zeitkonstanten τ bestimmt wird. Periodische Nicht-