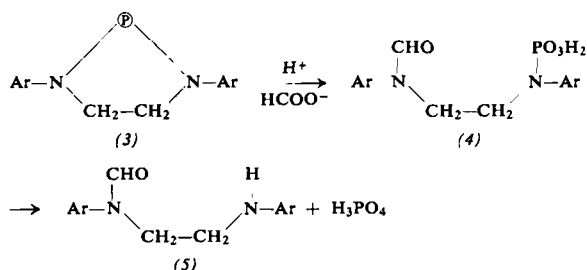


Diphenyläthylendiamin (1) und seine symmetrisch di-para-substituierten Derivate sind Modelle der N_5 - C_6 - C_9 - N_{10} -Äthylendiamin-Struktur der Tetrahydrofolsäure-Cofaktoren, an der alle C_1 -Übertragungsfunktionen ablaufen. Es gelang nun, den ersten unsymmetrisch substituierten Vertreter dieser Reihe, das p-Chlor-p'-methoxy-diphenyläthylendiamin (2, $F_p = 89^\circ\text{C}$) darzustellen. Da in dieser Verbindung die beiden N-Atome verschieden basisch sind, steht sie dem natürlichen Cofaktor chemisch näher. – Aus Untersuchungen über die enzymatische Aktivierung der Ameisensäure an Tetrahydrofolsäure wurde ein (enzymegebundenes) N_5 , N_{10} -cyclisches Phosphat der Tetrahydrofolsäure postuliert, das sich aber direkt nicht fassen läßt. Die Phosphorylierung von (1) und (2) mit POCl_3 führt jedoch nach anschließender alkalischer Hydrolyse zu cyclischen Diamidophosphaten, die als Salze und freie Säuren gewonnen wurden. In alkalischer und neutraler Lösung sind sie stabil; in saurem Milieu werden sie langsam an den P-N-Bindungen hydrolysiert (z. B. bei (3), $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$: $t_{1/2} = 175$ min; pH 4,0; 50°C). Eine ringoffene Zwischenstufe der Hydrolyse ist nicht nachzuweisen. In 1 m Formiatpuffer, pH 4,0, wird die Hydrolyse um das 3,5fache beschleunigt. Bei dieser „Formolyse“ entsteht das entspr. N-Formyl-diaryläthylendiamin (5) in 50 bis 80 % Ausbeute; der Rest wird zum freien Amin hydrolysiert.



Als Zwischenstufe dieser Reaktion ist ein N-Formyl-diaryl-äthylendiamin-N'-phosphat (4) anzunehmen. Es ist aber, wie die Synthese zeigte, nur in stark alkalischer Lösung stabil. Im Neutralen erhält man das dephosphorylierte (5). – Die Versuche zeigen, daß der aus enzymatischen Studien abgeleitete Mechanismus der Bildung von „aktivierter Ameisensäure“ (N_{10} -Formyl-tetrahydrofolsäure) chemisch zu reproduzieren ist.

TPNH-abhängige Fermente in Mikrosomen, die Gifte oxydieren

M. Kiese, München

Nach einer Darstellung der z. Z. interessantesten Probleme der TPNH-abhängigen Oxydationsenzyme in Mikrosomen – nämlich Zahl der Enzyme und deren Spezifität; Mechanismus der Oxydation; Induktion der Bildung der Enzyme – wurden folgende neue Ergebnisse mitgeteilt:

Messungen der Hydroxylierung von Anilin am N und am C in p-Stellung durch Mikrosomen aus Kaninchenleber ergaben Unterschiede in der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration, in der Beeinflussung der Reaktion durch 2,4-Dichlorphenol, durch p-Chlormercuribenzoat und durch vorherige Einwirkung von Schlangengiftphospholipase sowie in der Verteilung des Enzymes in den Mikrosomen verschiedener Organe. Danach ist anzunehmen, daß die N- und C-Hydroxylierung des Anilins in Mikrosomen durch verschiedene Enzyme geschieht. Bei der N-Hydroxylierung von Anilin und N-Äthylanilin in Mikrosomen wurden ebenfalls Unterschiede beobachtet (ungleiche Beeinflussung durch Semicarbazid, p-Chlormercuribenzoat, 2,4-Dichlorphenol, ungleiche Induktion der Enzyymbildung durch 3,4-Benzpyren), welche die Beteiligung verschiedener Enzyme an der N-Hydroxylierung von Anilin und der N-Hydroxylierung von N-Alkylanilinen wahrscheinlich machen.

Einfluß von Barbituraten und Thiobarbituraten auf den O_2 -Verbrauch von Herzmuskelgewebe

W. Klaus, Mainz

Die im Vergleich zu den Barbituraten stärker ausgeprägte Herztotoxizität der Thiobarbiturate kann auf Grund der bisherigen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen nicht befriedigend erklärt werden. Da als mögliche Ursache dieser Störungen eine unterschiedliche Beeinflussung des oxydativen Stoffwechsels im Herzmuskelgewebe nach den bereits vorliegenden Befunden nicht ausgeschlossen scheint, wurde mit der Warburg-Methode (Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung, O_2 -Atmosphäre, 37°C) das Verhalten des O_2 -Verbrauches isolierter, ruhender Herzmuskelpräparate unter dem Einfluß verschiedener Barbiturate und Thiobarbiturate untersucht. Halbe linke Meerschweinchenherzhöhen hatten unter Kontrollbedingungen einen über 3 h konstanten QO_2 -Wert ($\mu\text{l}/\text{mg}$ Trockengewicht $\times\text{h}$) von $5,1 \pm 0,1$. Bei Zusatz von Pentobarbital wurde der O_2 -Verbrauch dieser Präparate dosisabhängig reduziert (bei 5×10^{-5} g/ml um 25 %, bei 2×10^{-4} g/ml um 65 %), dagegen verursachte Thiopental eine dosisabhängige Steigerung (bei 5×10^{-5} g/ml um 30 %, bei 2×10^{-4} g/ml um 95 %). Übereinstimmende Ergebnisse wurden in Versuchen mit rechten Mäusekammerwänden (Kontroll- QO_2 -Wert = $8,7 \pm 0,1$) erhalten: Pentobarbital und Hexobarbital bewirkten eine dosisabhängige Steigerung des O_2 -Verbrauches (im gleichen Konzentrationsbereich). Aus den Befunden wird geschlossen, daß die besondere Herztotoxizität der Thiobarbiturate möglicherweise auf diese primäre Steigerung des Ruhe- O_2 -Verbrauches zurückzuführen ist. Infolge des bei Thiobarbituratanwendung erhöhten O_2 -Bedarfes im Herzmuskelgewebe könnte es in vivo leicht zu einem kardialen O_2 -Mangelzustand kommen, der wiederum das Auftreten von Arrhythmien und weiteren Störungen begünstigt (vor allem bei geringen zusätzlichen Belastungen). Der O_2 -verbrauchssteigernde Effekt der Thiobarbiturate könnte deshalb – unabhängig von seiner eigentlichen Ursache (die noch näher untersucht werden soll) – für die ausgeprägte Herztotoxizität dieser Substanzen mit verantwortlich sein.

Neue Untersuchungen über die Rolle des Vitamin E im Tierkörper

C. Martius und E. Fürer, Zürich

Verfütterung von im Kern oder in 1'.2'-Stellung des Chroman-Ringes markiertem Tocopherol führt im Tierkörper (Huhn, Kaninchen) zur Bildung von Umwandlungsprodukten, die stärker lipophil sind als das Ausgangsmaterial. Eine dieser Verbindungen konnte als das 2.5.6-Trimethyl-3-(farnesyl-farnesyl-geranyl-geranyl)-1.4-benzochinon identifiziert werden. Sie entsteht wahrscheinlich nach Verkürzung der Seitenkette durch ω - und β -Oxydation um 15 C-Atome durch anschließende Verlängerung des 5 Kohlenstoffatome enthaltenden Restes. Damit in Übereinstimmung steht, daß auch Trimethylbenzochinone, die in 3-Stellung eine Geranylgeranyl-, eine Dimethyl-allyl- oder eine 3-Oxy-3-methyl-5-carboxy-pentyl (Simon-Milhorat-Metabolit) Gruppe tragen, bei Verfütterung dasselbe Chinon ergeben.

Neue Untersuchungen über die Rolle des Vitamin K im Tierkörper

C. Martius, M. Billeter, W. Leuzinger, E. Semadeni und H.-G. Schiefer, Zürich

Die Umwandlung des Vitamin K_1 sowie der Bakterienvitamine [$\text{K}_{2(30)}$ und $\text{K}_{2(35)}$] in Methyl-naphthochinon durch Abspaltung der Seitenkette findet bereits in den Zellen des Darmes statt; parenteral verabreichte Vitamine werden nicht umgewandelt. Die abgespaltene Seitenkette wird dabei (Versuch mit Tauben) als Derivat (Ester?) der Phytansäure und