

glucosidisch blockierten Derivaten der Pyranose-Formen von Arabinose, Ribose, Luxose und Xylose dargestellt wurde. Die Untersuchungen haben ergeben, daß die selektive katalytische Oxydation am Platinkontakt Aussagen über das konformative Verhalten der Pyranose in wäßriger Lösung ge-

stattet. Abschließend wurden diese Verhältnisse auch an den jeweils möglichen 1-C-, bzw. C-1-Formen dargelegt und die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse an Methylpentosen und Hexosen, insbesondere Glucose und Galaktose, diskutiert. [VB 703]

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft

28. April bis 1. Mai 1963 in Mainz

Aus den Vorträgen:

Pharmakologische und biochemische Eigenschaften des 6-Aminonicotinamids

A. Brunnemann und H. Coper, Berlin-Dahlem

6-Aminonicotinamid ruft bei Ratten und anderen Säugetieren toxische Effekte hervor, die sich besonders deutlich in einer fortschreitenden Lähmung der hinteren Extremitäten äußern. Außerdem tritt ein starkes Absinken der Körpertemperatur ein. Die Tiere bekommen blutige Diarrhoen und gehen nach erheblichem Gewichtsverlust in wenigen Tagen zu Grunde. Nach intraperitonealer Applikation von 25 mg/kg 6-Aminonicotinamid sterben innerhalb von 5 Tagen 50% der Tiere. Weder künstliche Ernährung noch Erhöhung der Außentemperatur haben auf die Überlebenszeit einen deutlichen Einfluß. Dagegen ist die Verlängerung der Barbituratnarkose durch 6-Aminonicotinamid temperaturabhängig.

Die Intoxikation wird auf den Einbau des Antimetaboliten in das NAD-Molekül zurückgeführt. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde das 6-Aminonicotinamid-analoge des NAD (6-ANAD) mit Hilfe einer NAD-Nucleosidase aus Hirnmikrosomen synthetisiert und die Identität der Verbindung spektrophotometrisch sowie durch Bestimmung von Ribose, Phosphat und der Base 6-Aminonicotinamid gesichert.

Im Gegensatz zum NAD wird 6-ANAD fermentativ praktisch nicht hydrolysiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Malatdehydrogenase aus Schweineherz und der Alkoholdehydrogenase aus Hefe und Pferdeleber ist im Vergleich zu NAD mit 6-ANAD als Cofaktor nicht meßbar gering. Das Analoge ist als Hemmstoff verschiedener enzymatischer Reaktionen wirksam. Bei einem Anteil von 50% 6-ANAD ist die Aktivität der Malatdehydrogenase aus Schweineherz und der Glycerinaldehydphosphat-dehydrogenase aus Kaninchenmuskel deutlich vermindert. Die Phosphorylierung von NAD durch Schafferherzmitochondrien wird fast vollständig verhindert, wenn nur 10% des NAD durch das Analoge ersetzt ist.

Beschleunigung des Arzneimittelstoffwechsels durch Enzym-Induktion

H. Remmer, M. Siegert und H.-J. Merker, Berlin

Eine beschleunigte Oxydation von Arzneimitteln wird in vivo und in vitro bereits 24–48 h nach einmaliger Gabe verschiedener gut lipidlöslicher Pharmaka durch eine unspezifische Induktion zahlreicher Arzneimittel abbauender mikrosomaler Enzyme in der Leber hervorgerufen.

Aus der gleichen Menge Leber von Kaninchen, die insgesamt 300–400 mg/kg Phenobarbital erhalten hatten (jeden 2. Tag 50 mg/kg i.p.) und von unbehandelten Kontrollen wurden durch Ultrazentrifugation in 30% Saccharose-Lösung zwei Mikrosomenfraktionen gewonnen, die den „smooth“- und „rough“-Membranen (Palade) des endoplasmatischen Retikulums entsprechen. Nur die „rough“- sind mit Ribosomen besetzt und dienen der Eiweißsynthese. In der „smooth“-Fraktion allein war nach Phenobarbital der Protein- und Lipidgehalt um das 2- bis 3-fache vermehrt, der RNS-Ge-

halt aber nur um 70% erhöht, während in der „rough“-Fraktion keine signifikante Steigerung nachgewiesen werden konnte. Dabei änderte sich weder das Lebergewicht noch der N-Gehalt der Kerne, Mitochondrien und des Zellplasmas. Mit der Vermehrung der „smooth“-Membranen wächst die Aktivität derjenigen Enzyme, die am Arzneimittelabbau beteiligt sind, um das 2- bis 6-fache. Untersucht wurden TPNH-Oxydase, Cytochromreduktase, verschiedene Pharmakooxydasen, Nitroreduktase und Procainesterase. Dagegen blieb die Aktivität der Glucose-6-phosphatase, TPN-Nucleotidase und der ATPase unverändert.

Als eindeutige Beweise für eine echte Enzymvermehrung sind die Verdreifachung des mikrosomalen Cytochrom-b₅-Gehaltes (direkt spektrophotometrisch gemessen) und der Anstieg der maximalen Geschwindigkeit der Procainhydrolyse bis auf das 10-fache bei gleichbleibender Michaelis-Konstante anzusehen.

Den biochemischen Befunden entsprach eine histologisch nicht faßbare, aber elektronenoptisch überraschend gut darstellbare isolierte Vermehrung der „smooth“-Membranen des endoplasmatischen Retikulums ohne Ribosomenbesatz in den Leberzellen von Ratten, Kaninchen und Hunden nach Vorbehandlung mit Phenobarbital. Die gleichen Strukturänderungen konnten elektronenoptisch auch nach Gaben von Tolbutamid (Rastinon) und Nikethamid (Coramin) beobachtet werden. Gleichzeitig stieg ebenfalls die Aktivität arzneimittel-abbauender Enzyme an.

Nalorphin, Levallorphan, Mephensesin und Reserpin als Antagonisten von Morphin und verwandten Substanzen

G. Zetler, A.-H. Schafii-Lashteneschai und
F. G. Jacobsen, Kiel

Es wurde die antagonistische Wirkung von Nalorphin, Levallorphan, Mephensesin und Reserpin gegen die Morphin-, Levorphan-, Methadon- und Pethidin-Analgesie der weißen Maus untersucht (elektrische Reizung des Schwanzes, „Schmerz“-Kriterium: Piepsen). Gegen Pethidin wirkte Mephensesin nicht antagonistisch. Mephensesin und Reserpin waren gegen Levorphan etwa 10mal stärker wirksam als gegen Morphin. Die Analyse der Resultate ergab keinen Hinweis darauf, daß Nalorphin und Levallorphan einen auf naher chemischer Verwandtschaft beruhenden, reversibel kompetitiven Wirkungsmechanismus (mindestens gegenüber Morphin und Levorphan) besitzen und sich in dieser Hinsicht von Mephensesin und Reserpin unterscheiden. Außer Mephensesin wirkten die Antagonisten selbst – in antianalgetisch wirksamer Dosierung allein verabreicht – schwach analgetisch.

Bindungsmöglichkeiten des Formaldehyds im Urin

N. Rietbrock, Hamburg

Nach Seefischfütterung erscheint im Urin von Katzen und Hunden Formaldehyd. Durch saure Hydrolyse des ammoniakalischen 24-Stundenurins werden weitere Mengen Formaldehyd frei. Neben diesem reversibel gebundenen Formal-

dehyd wird ein weiterer Teil irreversibel gebunden. (Formaldehydbestimmung nach Wasserdampfdestillation mit Chromotropsäure).

Für die Bindung des Formaldehyds im Urin sind folgende Reaktionen von Bedeutung: 1. Reaktionen zwischen Formaldehyd und Amino- bzw. Imino-Gruppen; 2. Reaktionen zwischen Formaldehyd und Sulfhydryl-Gruppen; 3. Reaktionen zwischen Formaldehyd und Phenolen.

Formaldehyd wird bei normalen Urin-pH-Werten vornehmlich an Harnstoff gebunden. Die Stabilität der Formaldehyd-Harnstoffbindung im Urin ist abhängig von der H-Ionenkonzentration sowie den Mengenverhältnissen der Reaktionspartner. Da die Harnstoff-Konzentration bei den einzelnen Spezies in weiten Grenzen schwankt, kommt es in einem pH-

Bereich von 5 bis 2 entweder zu einem Abfall oder einem Anstieg der Hydrolysekurven.

Aliphatische α -Aminosäuren ohne Heteroatom, basische Aminosäuren, Ammoniak, Methyl- und Dimethylamin reagieren mit Formaldehyd zu leicht hydrolysierbaren Verbindungen. Die Bindungen des Formaldehyds an Sulfhydryl-Gruppen wie z. B. an die schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein, Methionin usw. sind mit Mineralsäuren nur in stark saurem Milieu teilweise dissoziierbar. Eine zu starke Ansäuerung des Urins führt zur Bindung des Formaldehyds an Phenole. Die Farbreaktion zwischen Formaldehyd und 1.8-Dihydroxynaphthalin-3.6-disulfosäure mit einem spezifischen Absorptionsmaximum bei 578 m μ verschwindet; gleichzeitig tritt ein breites Absorptionsmaximum bei 500 m μ auf. [VB 707]

RUNDSCHAU

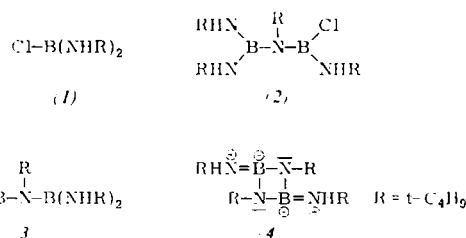
Das geologische Alter eines abflußlosen Salzsees auf der anatolischen Hochebene ermittelten *E. Bagge* und *H. Willkomm* aus der ^{36}Cl -Konzentration. ^{36}Cl ist ein β -Strahler mit einer Halbwertszeit von $3 \cdot 10^5$ Jahren und entsteht, wenn Höhenstrahlungsneutronen von natürlichem Chlor eingefangen werden. Beim Zerschlagen von Ar-Kernen durch die Nucleonenkomponente der Ultrastrahlung bildet sich ebenfalls ^{36}Cl , das mit den Niederschlägen zum Erdboden gelangt. Die Sättigungsaktivität an ^{36}Cl in dem Salzsee beträgt $(14,1 \pm 1,2) \cdot 10^{-3}$ Zerfälle/(g·min). Es wurde angenommen, daß die ^{36}Cl -Produktion und die Wassermenge des Sees seit der Entstehung konstant blieben, die NaCl-Menge dagegen linear zunahm. Vor der Aktivitätsmessung wurde das Salz durch Austreiben des HCl mit H_2SO_4 und Ausfällen mit NaOH von Kalium befreit. Die spez. Aktivität wurde durch zwei Photoelektronen-Vervielfältiger mit einem flüssigen Szintillator gemessen. Meersalz diente zur Ermittlung des Nulleffekts. Es ergab sich ein wahrscheinliches Alter des Sees von 0,9 bis $1,4 \cdot 10^6$ und ein Mindestalter von 0,5 bis $0,6 \cdot 10^6$ Jahren. / *Naturwissenschaften* 50, 299 (1963) / -Kr.

[Rd 604]

Eine tetragonale Germanium-Modifikation hoher Dichte entsteht nach *F. P. Bundy* und *J. S. Kasper*, wenn man gewöhnliches (kubisches) Germanium bei Zimmertemperatur auf über 120 kbar zusammenpreßt und es anschließend wieder entspannt. Das so behandelte Germanium besteht aus grauen, polykristallinen Stücken von metallischem Aussehen. Die Dichte wurde nach einer Auftriebs-Methode zu 5,86 bis $5,90 (\pm 0,12)$ g/cm 3 bestimmt (kubisches Ge: 5,32 g/cm 3). Debye-Scherrer-Aufnahmen sprechen für die Raumgruppe $\text{P}4_32_12-D_{4h}$ oder $\text{P}4_12_12-D_{4h}$ mit $a = 5,93$ Å, $c = 6,98$ Å, röntg. Dichte 5,91 g/cm 3 , 12 Atome pro Elementarzelle. Die Ge-Ge-Abstände sind praktisch die gleichen wie in gewöhnlichem Ge (2,45 Å). Die Bindungswinkel betragen zwischen 91 und 120°. Das dichte Germanium ist bei Zimmertemperatur offenbar metastabil und geht bei erhöhter Temperatur in die kubische Form über (bei 125°C beträgt die Umwandlungs-Halbwertszeit etwa 8 h). Das Material besitzt Halbleitereigenschaften. Wahrscheinlich ist es nicht mit der bei hohen Drucken existierenden metallisch leitenden Modifikation identisch. / *Science (Washington)* 139, 340 (1963) / -Ko.

[Rd 549]

Einen Bor-Stickstoff-Vierring enthält das von *M. F. Lappert* und *M. K. Majumdar* dargestellte 1.3-Diaza-2.4-boretan-System. Bis-(tert.-butylamino)-chlorboran (1) wurde durch Einwirkung von Triäthylamin unter HCl-Abspaltung zum Dimeren (2) kondensiert und dieses durch tert.-Butylamin in die Verbindung (3) übergeführt, die beim Erhitzen unter Abspaltung von tert.-Butylamin den Vierring (4) ergab. Spektroskopische Untersuchungen sprechen dafür, daß die exocyclischen B-N-Bindungen in (4) einen erheblichen Doppel-



bindungscharakter aufweisen, während die Ringbindungen weitgehend Einfachbindungen sind. / *Proc. chem. Soc. (London)* 1963, 88 / -Ko. [Rd 569]

Eine qualitative anorganische, papierchromatographische Totalanalyse für 20 Anionen wurde von *Z. Tamura* und *M. Miyazaki* ausgearbeitet. Sie erlaubt auch die Trennung und den Nachweis von 10 μ g eines Anions neben der 10-fachen Menge eines Anions mit naheliegendem R_F -Wert, z. B. SCN^- und ClO_3^- oder J^- und NO_3^- mit Aceton/ H_2O (10:1, Vol.) als Entwickler. Andere Entwickler sind n-Butanol/Methanol/ H_2O (1:3:1, Vol.) und mit 2N HNO_3 gesättigter n-Butanol (für $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$, AsO_4^{3-} und PO_4^{3-}). / *Japan Analyst (Bunseki-Kagaku)* 2, 181 (1963) / -Sr. [Rd 584]

Die Synthese organischer Verbindungen durch elektrische Entladungen untersuchte *J. Oró* durch maximal 7 h Einwirken einer Wechselstrom-Entladung (25000 V, 1000 A) auf CH_4 , C_2H_6 , Wasser und konz. Ammoniak enthaltende Ansätze bei 28–30°C, auch auf Ansätze mit $^{14}\text{CH}_4$ -Zusatz. Das aus der flüssigen Phase isolierte Produkt wurde durch zweidimensionale Papierchromatographie, Ionenaustauscherchromatographie, Autoradiographie und Spektrophotometrie analysiert. Es wurden Asparaginsäure, Asparagin, Glycin, Alanin und Isoleucin identifiziert; Hinweise auf das Vorliegen von Prolin, weiteren Aminosäuren, von Aminonitrilen und Polymeren von Aminosäuren sind vorhanden. Verbindungen mit λ_{max} 257 m μ , λ_{min} 232 m μ wie 262/234 m μ und deren Shifts in saurem oder basischem Milieu deuten auf Purinkörper (Isocytosin, Adenin, andere Purine?) hin. In Elektrodennähe bildet sich eine dünne Schicht eines in gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln unlöslichen, möglicherweise quer verbundenen polyäthylen-artigen Polymeren, das noch einige funktionelle Gruppen enthält. In mit dem Reaktionsgefäß verbundenen Kühlfallen ließ sich außer kondensierten Gasen eine lipidähnliche Substanz isolieren. / *Nature (London)* 197, 862 (1963) / -De. [Rd 559a]

Die Assoziation des flüssigen Wassers untersuchte *W. Luck*. Durch ein Näherungsverfahren wird der Anteil an freien OH-Gruppen aus der Temperaturabhängigkeit der Infrarotbanden bestimmt; zunächst kann der relative Anteil an freiem