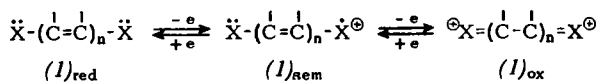


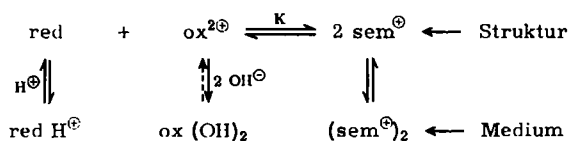
Reversible Redoxsysteme mit stabilem Radikal-Kation

Von S. Hünig[*]

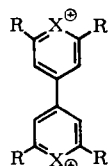
Verbindungen der allgemeinen Formel (1) können grundsätzlich in drei Oxidationsstufen existieren, die durch zwei Einelektronenübergänge verbunden sind [1]. Ob das Radikalion (1)_{sem} nachweisbar und/oder isolierbar ist, hängt sowohl



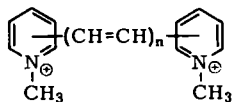
von seiner thermodynamischen Stabilität, ausgedrückt durch $K = [\text{sem}^{\oplus}]^2/[\text{red}][\text{ox}^{2\oplus}]$, als auch von der Reaktivität aller drei Partner gegenüber dem Medium ab.



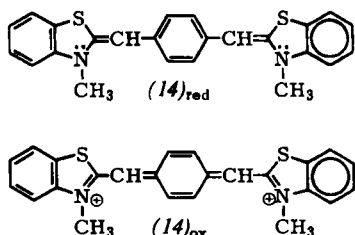
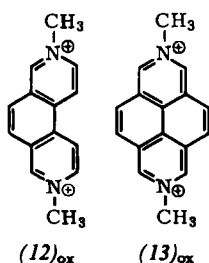
K wird über die Redoxpotentiale polarographisch bestimmt und beträgt in den untersuchten Beispielen $\approx 10^3$ – 10^9 , in Abhängigkeit von der Struktur von (1). Der Vortrag beschränkte sich auf Verbindungen des Weitz-Typs (2) ($X = N-CH_3$) [2] und Variationen dazu. So führt der Einbau von O (3) oder S (4) ebenfalls zu stabilen Radikalionen mit voll



R = H, CH₃, C₆H₅ n = 1: (5), 2,2'; (6), 2,4'; (7), 4,4';
 (2)_{ox}, X = N-CH₃ (8), 2,3'; (9), 4,3'; (10), 3,3'
 (3)_{ox}, X = O n = 3: (11), 4,4'
 (4)_{ox}, X = S



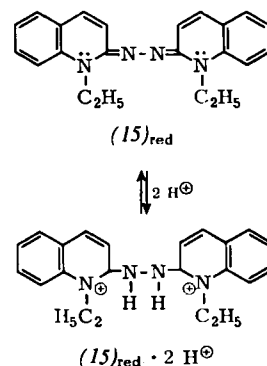
aufgelösten EPR-Spektren, die in CH₂Cl₂ bei höherer Konzentration reversibel dimerisieren. Nucleophile fangen ox²⁺ irreversibel ab, so daß völlige Disproportionierung eintritt. Die Systeme (5)–(7) zeigen gleiche K-Werte von $\approx 10^3$. Dagegen ist bei den „meta“-Derivaten (8)–(10) der zweite Reduktionsschritt irreversibel. Die Verlängerung der Vinyl-



[*] Prof. Dr. S. Hünig
 Institut für organische Chemie der Universität
 87 Würzburg, Röntgenring 11

[1] S. Hünig, Liebigs Ann. Chem. 676, 32 (1964); Pure appl. Chem. 15, 109 (1967).
 [2] Es wird nur die Formel der präparativ eingesetzten Verbindung angegeben.

kette wie in (11) senkt K rapide, während die Vinylenbrücken in (12) und (13) K kaum beeinflussen. In (1) können die Methingruppen ganz oder teilweise durch Phenylenreste oder N-Atome ersetzt werden. So komproportioniert das in reduzierter und oxidierte Form bekannte (14) [3] zum stabilen grünen Radikalion (14)_{sem}. Das System (15), das ebenfalls in allen drei Oxidationsstufen isolierbar ist, bildet ein sehr



stabiles Radikalion, das auf Säurezusatz infolge Disproportionierung zu (15)_{ox} und (15)_{red} + 2 H⁺ reversibel verschwindet.

[GDCh-Ortsverband Münster, am 13. Januar 1969] [VB 186]

[3] A. J. Kiprianov u. M. Yu. Kornilov, Ž. obšč. Chim. 31, 1699 (1961).

Die Umwandlung von Arzneimitteln gegen Malaria im Stoffwechsel als Grundlage für die Entwicklung neuer Wirksubstanzen

Von P. Nickel[*]

Die Bekämpfung der Malaria hat in den letzten 20 Jahren große Fortschritte gemacht; trotzdem ist sie auch heute noch in vielen tropischen Ländern ein Gesundheitsproblem erster Ordnung. Das in den letzten Jahren gehäufte Auftreten von therapieresistenter Malaria in Südamerika und vor allem in Südostasien gab den Anstoß zu einer erneuten intensiven Suche nach brauchbaren Malariamitteln.

Die China-Alkaloide werden im Stoffwechsel an C-2 des Chinolinringes hydroxyliert und verlieren dadurch ihre Wirksamkeit gegen Malaria. Durch Substituenten, besonders Phenyl, wird diese Hydroxylierung verhindert und die Malariawirksamkeit gesteigert. Wegen toxischer Nebenwirkungen hat jedoch noch kein Vertreter dieser vielbearbeiteten Stoffklasse Eingang in die Therapie gefunden.

Die Wirksamkeit von Plasmochin® [8-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-6-methoxychinolin] muß auf einen Metaboliten zurückzuführen sein, da es in vitro unwirksam ist. Schönhöfer vermutete 1942, daß chinoide Formen für die Wirksamkeit verantwortlich sind; dies wurde durch Auffinden des hochwirksamen Metaboliten 8-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,6-dihydrochinolin-5,6-dion bestätigt.

Die Vermutung, daß für 6-Aminochinoline eine ähnliche Wirkungsweise zutreffen könnte wie für die 8-Aminochinoline, führte zum Auffinden des hochwirksamen, jedoch äußerst giftigen 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxychinolins (Schönhöfer und Schulemann 1961).

[*] Dr. P. Nickel
 Institut für Angewandte Chemie der Universität
 Erlangen-Nürnberg
 852 Erlangen, Schuhstraße 19

Eigene Untersuchungen über Substituenten-Einflüsse auf die Malaria-Wirksamkeit dieser Verbindung lassen eine Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei 8-Aminochinolinen erkennen.

Proguanil [*N*¹-(*p*-Chlorphenyl)-*N*⁵-isopropylbiguanid] ist in vitro ebenfalls unwirksam; als wirksamer Metabolit wurde 2,4-Diamino-5-(*p*-chlorphenyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-1,3,5-triazin (Kurzname Cycloguanil) isoliert. Dieses ist beim Menschen nur sehr schwach wirksam, da es zu schnell ausgeschieden wird. Eine intramuskuläre Injektion eines schwerlöslichen Salzes dieses Metaboliten gibt jedoch einen mehrere Monate anhaltenden Schutz vor einer Infektion. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase.

[GDCh-Ortsverband Nordbayern, am 17. Januar 1969 in Erlangen] [VB 189]

Methoden zur Untersuchung der Enzym-Konformation

Von G. K. Radda[*]

Die Reaktion von Rinderleber-Glutamat-Dehydrogenase (GDH) auf allosterische Inhibitoren wurde mit mehreren Methoden geprüft.

8-Anilino-1-naphthalin-sulfonat eignet sich zur Untersuchung der Konformationsgleichgewichte des Enzyms, die vom allosterischen Liganden GTP und dem Coenzym NADH abhängen, da sich die Fluoreszenz des gebundenen Farbstoffs mit dem physikalischen Zustand des Proteins ändert^[1]. An diesem System wurden die Geschwindigkeiten allosterischer Übergänge gemessen. Mit der Technik der schnellen Reaktionen ließ sich zeigen, daß die Übergänge zweiphasisch sind; dabei umfaßt jede Phase strukturelle Umwandlungen mit Halbwertszeiten von 20 und 200 msec^[2].

GDH kann durch Modifikation eines Tyrosin-Restes je Untereinheit (Mol.-Gew. 52000) desensibilisiert werden, wobei aber die Aktivität unverändert bleibt. Entsprechende Resultate werden auch bei einer Nitrierung mit Tetranitromethan oder einer *O*-Acetylierung mit *N*-Acetylimidazol erzielt.

Bei der Reaktion von GDH mit 2,4,6-Trinitrobenzol-sulfonat wurde die Reaktionsgeschwindigkeit der verschiedenen reaktiven Aminogruppen geprüft^[3]. Eine Aminogruppe je Untereinheit reagiert besonders schnell; sie trägt zu den katalytischen und zu den allosterischen Eigenschaften des Enzyms bei. Wenn sich diese Gruppe mit dem Sulfonat umsetzt, geht die allosterische Reaktionsfähigkeit wesentlich schneller verloren als die katalytische Aktivität^[4]. Dieses Phänomen wird deutlicher, wenn das Enzym durch einen gegen das aktive Zentrum gerichteten irreversiblen Inhibitor [4-(Jodacetamido)salicylsäure] inaktiviert wird. Aminosäureanalyse, spektrale und Fluoreszenz-Daten zeigen, daß dieser Inhibitor mit bis zu 5,4 SH-Gruppen pro Oligomeres (Mol.-Gew. 310000) reagiert.

Es wird eine mathematische Theorie (auf der Grundlage des Binominaltheorems) vorgeschlagen, die die Beobachtungen^[5] durch die Reaktionen der Untereinheiten mit GTP durch das Sequenzmodell von Koshland et al.^[6] erklärt. Alle diese Beobachtungen wurden in ein physikalisches Modell für die Regulationseigenschaften von GDH eingebaut, das Konforma-

tionsänderungen in den Untereinheiten und eine anschließende Umordnung der Untereinheiten erfordert. Eine weitere Stütze dieses Modells lieferten elektronenmikroskopische Untersuchungen beider Formen von GDH.

[GDCh-Ortsverband Konstanz, am 21. November 1968]

[VB 190]

Übersetzt von Dr. M. Wiedemann, Tübingen

Übertragungsmechanismen in isolierten Neuronen

Von E. Giacobini[*]

Quantitative mikrochemische Verfahren zur Messung von Enzymaktivität, Metaboliten und Transmittoren in einzelnen Nervenzellen sind seit kurzem bekannt. Einige Enzyme, die in Beziehung zum Stoffwechsel der Transmittoren stehen, können nun mit hoher Genauigkeit in einzelnen Neuronen untersucht werden.

Die Zellpopulation im L7-Ganglion der Katze wurde als Modell benutzt, um die Korrelation zwischen Chemie und Pharmakologie der autonomen Neuronen zu untersuchen. Von diesem Ganglion gehen sowohl cholinergische Fasern (Schweiß-Sekretor und Vasodilator) als auch adrenergische Fasern (Vasoconstriktor) aus. Die Aktivität mehrerer Enzyme [Acetylcholinesterase (AChE), Cholinacetylase (ChAc), Monoaminoxidase (MAO)] sowie Monoamine wurde im ganzen Ganglion, in einzelnen Zellen und in subzellulären Fraktionen untersucht.

Dabei ergab sich, daß die sympathischen Ganglien der Katze zwei Zellpopulationen enthalten. Die „cholinergische“ Population macht in L7 etwa 10–15% der Ganglionzellen aus. Sie ist gekennzeichnet durch die Gegenwart von ChAc, hohe Konzentrationen an AChE und das Fehlen von Monoamin-Fluoreszenz und MAO-Aktivität. Dazu kommt eine „adrenergische“ Population von etwa 72–88% der Ganglion-Zellen. Sie zeigt Fluoreszenz für Noradrenalin sowie MAO-Aktivität. Die AChE-Aktivität ist gering oder mäßig, die ChAc-Aktivität unmeßbar klein. In den sympathischen Ganglien der Katze besteht gute Korrelation zwischen AChE und ChAc, wenn man das ganze Ganglion betrachtet, jedoch gibt es mehr AChE- als ChAc-enthaltende Neuronen. ChAc ist in den Nervenenden vor allem präganglionisch lokalisiert, während AChE prä- und postganglionisch vorkommt. Die postganglionisch lokalisierte AChE ist nicht nur in der postsynaptischen Membran vorhanden, sondern auch im Zellkörper und in den postganglionischen Fasern. Diese Enzyme sind auch in den postsynaptischen Enden hochkonzentriert. AChE ist demnach „diffuser“ verteilt als ChAc. In der Tat ist AChE auch in „adrenergischen“ Neuronen vorhanden, während ChAc vermutlich auf „cholinergische“ Neuronen beschränkt ist. Das Vorkommen von AChE im Neuron ist daher kein Beweis dafür, daß das Neuron „cholinergisch“ ist. [Kolloquium des Max-Planck-Institutes für experimentelle Medizin, am 18. November 1968 in Göttingen] [VB 191]

Übersetzt von Dr. M. Wiedemann, Tübingen

[*] Prof. Dr. E. Giacobini
Farmakologiska institutionen, Karolinska institutet
Stockholm 60 (Schweden)

Reaktionen von Organozinn-Radikalen

Von W. P. Neumann[*]

Die erste Synthese einer Organozinn-Verbindung überhaupt, die lange in Vergessenheit geratene Darstellung von $(C_2H_5)_2SnJ_2$ aus C_2H_5J und elementarem Zinn durch E. Frankland im Jahre 1849, verlief offensichtlich radikalisch. Trotzdem vergingen mehr als 100 Jahre, bis die Organozinn-Radikale erneut Interesse fanden^[1]. Genauere Kenntnisse

[*] Prof. Dr. W. P. Neumann
Institut für Chemie der Universität Dortmund
46 Dortmund-Hombruch, August-Schmidt-Straße, Bau I

[*] Dr. G. K. Radda
Department of Biochemistry, University of Oxford
South Parks Road, Oxford (England)

[1] G. H. Dodd u. G. K. Radda, Biochem. biophysic. Res. Commun. 27, 500 (1967).

[2] G. H. Dodd u. G. K. Radda, Biochem. J. 108, 5P (1968).

[3] R. B. Freedman u. G. K. Radda, Biochem. J. 108, 383 (1968).

[4] R. B. Freedman u. G. K. Radda, Biochem. J. 108, 5P (1968).

[5] A. D. B. Malcolm u. G. K. Radda, Nature (London) 219, 947 (1968).

[6] D. E. Koshland jr., G. Nemethy u. D. Filmer, Biochemistry 5, 365 (1966).