Diabetogen wirksame Verbindungen I Über den Abfall der Dithizon-Konzentration im Blut

Von RANDOLPH RIEMSCHEIDER und HELGA ARBEIT

Freie Universität Berlin-Dahlem¹

(Z. Naturforsch. 15 b, 336 [1960]; eingegangen am 12. November 1959)

Im Rahmen von Arbeiten über die diabetogene Wirksamkeit² des Diphenylthiocarbazons (Dithizon, I) und zum Studium der Umwandlung von I

in vivo haben wir die Änderung des I-Gehaltes im Blut verschiedener Versuchstiere nach intravenöser Injektion untersucht. Die I-Konzentration im Blut wurde mit Hilfe einer von uns ausgearbeiteten photometrischen Methode ermittelt³. Wie aus den nachstehend wiedergegebenen Versuchsdaten hervorgeht, verschwindet I innerhalb sehr kurzer Zeit aus dem Blut der Versuchstiere. Offenbar reagiert I im Organismus rasch mit Metallen unter Dithiozonatbildung. Unsere bisherigen Versuche schließen eine sofortige Ausscheidung aus den Nieren aus:

I appliziert γ/g [mg auf g Versuchstier]	I-Konzentration im Blut gefunden [γ/ml]			
	nach [Min.]	2	4	8 16
<i>Kaninchen</i>				
45 (55 auf 1220)	28	12	10	4
45 (63 auf 1400)	26	14	9	3
55 (66 auf 1200)	41	11	8	2
55 (74 auf 1345)	40	12	7	3
<i>Hund</i>				
50 (630 auf 12600)	35	14	9	2
50 (690 auf 13800)	30	11	8	3

Tab. 1. Daten einiger *in vivo*-Versuche.

Für die intravenösen Injektionen wurde eine Lösung von reinem I in 0,3-proz. Ammoniak verwendet. Die nach den angegebenen Zeiten entnommenen Blutproben wurden 12 Min. mit der 3-fachen Menge CHCl_3 ausgeschüttelt und der I-Gehalt der vermischten CHCl_3 -Lösungen der Eichkurve entnommen. Daß die Bestimmungsmethode zur Ermittlung von I-Konzentrationen im Blut geeignet ist, ermittelten wir durch entsprechende *in vitro*-Versuche bei 36–37°. Zwar liegen die gefundenen I-Werte infolge der hämolysierenden Wirkung von I² unter den theoretisch zu erwartenden, jedoch wird ein konstanter I-Wert gefunden, gleichgültig ob die Bestimmung nach dem Zusammengeben von I und

Blut⁴ sofort oder nach 20 bzw. 40 Min. durchgeführt wird. Je höher die I-Konzentration, desto stärker die Hämolysen:

I zum Blut ⁴ hinzugefügt (Versuchstemp. 36–37°) [γ/ml]	I gefunden [γ/ml]		
	sofort	nach 20 Min.	nach 40 Min.
100	65,5	63,4	63,6
36	23,8	23,6	23,5

Tab. 2. Daten einiger *in vitro*-Versuche.

¹ Anschrift: R. RIEMSCHEIDER, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

² H. MASKE u. H. WOLFF, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.

Pathol. Pharmacol. 216, 440, 457 [1952]; Acta Haematologica 9, 289 [1953].

³ R. RIEMSCHEIDER u. F. MANTZ, unveröffentlicht.

⁴ Kaninchenblut, defibriniert.

Vitamin B₁₂-Faktor V_{1a}, ein neuer „inkompletter“ Grundkörper der Vitamin B₁₂-Gruppe¹

Von K. BERNHAUER, H. DELLWEG, W. FRIEDRICH,
GISELA GROSS und F. WAGNER

Lehrstuhl für Biochemie der Technischen Hochschule,
Stuttgart, und Biochemisches Forschungslaboratorium der
Aschaffenburger Zellstoffwerke A.G., Stockstadt a. M.

(Z. Naturforsch. 15 b, 336–337 [1960]; eingeg. am 2. November 1959)

Aus Faulschlamm der mit Hefeabwasser gespeisten Kläranlagen Nuttlar und Darmstadt-Eberstadt wurde bei der Zellulose-Chromatographie eine Fraktion ge-

wonnen, aus der wir auf chromatographischem und elektrophoretischem Weg sowie mittels Ionenaustauschern ein amorphes einheitliches Produkt mit einem Reinheitsgrad von 98,2% (gemäß der spektrophotometrischen Ausmessung) bzw. von 98,3% (gemäß der potentiometrischen Titration) erhielten. Dasselbe verhält sich elektrophoretisch bei p_H 2,7 basisch (etwa wie Faktor B), bei p_H 6,5 einbasisig sauer, unterscheidet sich in seinem Absorptionsspektrum sowie im Verhalten gegenüber Cyanid nicht vom Faktor B und ist nucleotidfrei. Es ist somit eine „inkomplette“ Monocarbonsäure (ein „Fak-

¹ Zur Chemie und Biochemie der „Cobalamine“, 13. Mitt. — 12. Mitt. s. W. FRIEDRICH u. K. BERNHAUER, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 317, 116 [1959].

Abb. 1.

tor V_{1a}²⁾. Zum Unterschied von anderen inkompletten Monocarbonsäuren bezeichnen wir ihn als „Faktor V_{1a}“.

Beim hydrolytischen Abbau³ dieses Stoffes konnte kein Isopropanolamin aufgefunden werden. Seine Umsetzung mit Ammoniak⁴ gibt eine papierchromatographisch etwas langsamer als Faktor B laufende, mikrobiologisch inaktive Substanz⁵, die offenbar identisch ist mit jener, die bei der Amidierung eines Gemisches der „Faktoren V“ neben Faktor B erhalten worden war². Die Umsetzung des Faktors V_{1a} mit DL-1-Amino-2-propanol ergibt einen Körper, der sich chemisch und physikalisch vom Faktor B nicht unterscheidet, gegenüber *E. coli* 113-3 aber nur etwa halb so aktiv ist als dieser⁵. Die Umsetzung mit D_g(-)-1-Amino-2-propanol⁶ ergibt Faktor B, der auch mikrobiologisch ebenso aktiv ist wie der aus natürlichen Substraten oder durch Abbau von Vitamin B₁₂ gewonnene Faktor B⁵. Wenn man dagegen den Faktor V_{1a} mit L_g(+)-1-Amino-2-propanol⁶ umsetzt, so erhält man einen isomeren Faktor B, der sich vom natürlichen Produkt nur dadurch unterscheidet, daß er mikrobiologisch beträchtlich schwächer aktiv ist⁵. Durch diese Umsetzungen ist nun auch auf synthetischem Weg der Beweis dafür erbracht, daß der Faktor B D_g(-)-1-Amino-2-propanol enthält, was bisher nur auf analytischem Weg gezeigt worden war⁷.

Nach der neuen Nomenklatur auf dem Vitamin B₁₂-Gebiet⁸ ist der Faktor V_{1a} als Cobyrinsäure-abodeg-hexamid zu bezeichnen. Seine Struktur ist aus Abb. 1 ersichtlich. Abb. 2 zeigt die Struktur des Faktors B und Abb. 3 die des Vitamins B₁₂.

Mit dem Faktor V_{1a} ist somit ein weiterer Grundkörper der Vitamin B₁₂-Gruppe und zugleich ein Vorläufer des Faktors B aufgefunden, der sich von diesem nur

Abb. 2.

Abb. 3.

durch das Fehlen der Isopropanolamin-Gruppe unterscheidet. Der Faktor V_{1a} kann zu mancherlei chemischen Synthesen dienen.

² K. BERNHAUER u. W. FRIEDRICH, *Angew. Chem.* **66**, 776 [1954].

³ G. COOLEY, M. T. DAVIES, B. ELLIS, V. PETROW u. B. STURGEON, *J. Pharmacy Pharmacol.* **5**, 257 [1953].

⁴ Nach der Methode von J. B. ARMITAGE, J. R. CANNON, A. W. JOHNSON, L. F. J. PARKER, E. LESTER SMITH, W. H. STAFFORD u. A. R. TODD, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 3849.

⁵ Für die Durchführung der mikrobiologischen Tests haben wir Frau Dipl.-Chem. ELISABETH BECHER zu danken.

⁶ Isomerentrennung nach R. L. CLARK, W. H. JONES, W. J. RAICH u. K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3995 [1954].

⁷ D. E. WOLF, W. H. JONES, J. VALIANT u. K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2820 [1950].

⁸ E. LESTER SMITH, *Vitamin B₁₂*, Methuen & Co. Ltd., London 1960.