

## Zur Schreibweise chemischer Vorgänge

Von Prof. Dr. L. Rosenthaler, Galenisches Institut der Universität Istanbul

In der Darstellung chemischer Vorgänge werden zur Abgrenzung der reagierenden Stoffe von den Reaktionsprodukten drei Arten von Zeichen verwendet:

1. Das Gleichheitszeichen ( $=$ )
2. Der einfache Pfeil ( $\longrightarrow$ )
3. Der Doppelpfeil ( $\rightleftharpoons$ )

Der Doppelpfeil wird bekanntlich zur Kennzeichnung umkehrbarer Reaktionen verwendet und bedarf keiner weiteren Erörterung. Dagegen fällt es auf, daß in den neuen chemischen Lehrbüchern das Gleichheitszeichen mehr und mehr bei nicht umkehrbaren Reaktionen durch den Pfeil ersetzt wird. Es gibt Lehrbücher, in denen neben dem Gleichheitszeichen der Pfeil verwendet wird, ohne daß ersichtlich ist, warum hier das eine, dort das andere Zeichen verwendet wird. Es gibt aber auch Lehrbücher, in denen man nur noch Pfeile findet. Ist dies richtig oder hat nicht auch das Gleichheitszeichen eine Daseinsberechtigung? Bedenkt man, daß die Zeichen der Elemente in unseren Reaktionsgleichungen nicht nur die Stoffe bezeichnen, sondern auch deren praktische Atomgewichte ausdrücken, so sagt in der «Gleichung» das Gleichheitszeichen aus, daß die Gewichtsmenge der reagierenden Stoffe und der Reaktionsprodukte identisch ist. Das Gleichheitszeichen sollte deswegen zur Kennzeichnung praktisch vollständig verlaufender Reaktionen verwendet werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn solche Reaktionen zu quantitativen Bestimmungen irgendwelcher Art verwendet werden. Es muß deswegen als abwegig bezeichnet werden, wenn in neueren Lehr-

büchern selbst für die Reaktionen zwischen Kaliumbromid und Silbernitrat oder zwischen Jod und Natriumthiosulfat der Pfeil verwendet wird. Er hat dagegen seine Berechtigung für alle unvollständig verlaufenden, nicht umkehrbaren Reaktionen. Er gibt hier lediglich die Richtung der Reaktion an; er kann deshalb in der Kennzeichnung von Synthesen nach Art der SKRAUPschen verwendet werden, in denen die Formulierung nichts darüber aussagen will, in welchem Verhältnis die Gewichtsmengen der reagierenden Stoffe zu denen der Reaktionsprodukte stehen.

Wenn man dann aber gegen die Verwendung des Gleichheitszeichens für praktisch vollständig verlaufende Reaktionen den Einwand erheben wollte, daß es nichts über die Richtung der Reaktion aussagt, so kann man darauf entgegnen, daß in der Praxis wohl nie ein Zweifel über die Richtung der Reaktion besteht und daß diese doch wohl meist in dem Text angegeben wird. Zur Behebung jeden Zweifels empfiehlt es sich, in den chemischen Lehrbüchern etwa folgende Vorbemerkungen zu machen:

In den Reaktionsformeln werden zur Abgrenzung der reagierenden Stoffe von den Reaktionsprodukten das Gleichheitszeichen, der Pfeil und der Doppelpfeil verwendet. Das Gleichheitszeichen bedeutet, daß die Reaktion von links nach rechts praktisch quantitativ verläuft. Der einfache Pfeil deutet die Richtung der Reaktion an; er besagt nichts über das Verhältnis der Gewichtsmengen der reagierenden Stoffe zu denen der Reaktionsprodukte. Der Doppelpfeil wird für umkehrbare Reaktionen angewendet.

**Assemblées, Congrès    Versammlungen, Kongresse    Riunioni, Congressi**

**Berner Chemische Gesellschaft**

Sitzung vom 22. Juni 1947

E. Lüscher, *Die Matrizentheorie, eine Hypothese der Eiweißbildung*

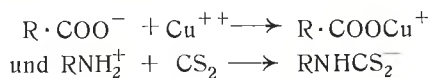
Die Synthese eines allen Anforderungen genügenden Eiweißes ist ein Privileg der lebenden Zelle. Hypothesen über die Eiweißbildung müssen dem Umstande Rechnung tragen, daß trotz ungeheurer Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen bei Eiweißen derselben Herkunft, also z. B. den einzelnen Eiweißen des menschlichen Organismus, größte Konstanz in bezug auf chemische, physikalische und serologische Eigenschaften herrscht.

Das Studium der immunologischen Phänomene hat von jeher zu Spekulationen über die Art der Eiweißbildung angeregt. Eiweiße können als Antigene wirken, d. h. sie lösen, dem Organismus parenteral (also unter Umgehung des Magendarmkanals) zugeführt, die Bildung von Abwehrstoffen, sog. Antikörpern, aus. Diese sind selbst wieder Proteine und zwar  $\gamma$ -Globuline (Molekulargewicht 120 000—990 000).

PAULING nimmt an, daß die besondern Eigenschaften der Antikörper die Folge einer «Sekundärstruktur» der Moleküloberfläche seien, die durch Faltung (Knäuelung) der ursprünglichen Polypeptidkette entsteht. Erfolgt diese Faltung spontan, so entsteht ein normales  $\gamma$ -Globulinmolekül. Erfolgt sie dagegen unter Anwesenheit eines Antigenteilchens, so wird dieses bewirken, daß sich Teile der Polypeptidkette so falten, daß die entstandene «Sekundärstruktur» der Struktur des beeinflussenden Antigens genau komplementär ist. Die Ausmaße der gegenseitigen «Haftstellen» hat man sich, an der Gesamtoberfläche der Teilchen gemessen, klein vorzustellen.

Die Kräfte, welche die Bildung der Sekundärstruktur einerseits sowie das Aneinanderhaften von Antigenen und Antikörper andererseits gewährleisten, sind, einzeln betrachtet, gering. In Betracht kommen VAN DER WAALSsche Kräfte, Dipolanziehung, Wasserstoffbindungen, alle mit Bindefestigkeiten unter 10 kcal/Mol.

Für komplementäre Feinstruktur von Antigenen und Antikörper scheint auch der Versuch von LOISELEUR zu sprechen, der durch «Umladen» ionisierter Gruppen eines Antigens nach dem Schema:



ein «Contre-antigène» erhielt, das spezifisch nur mit dem Ausgangsprodukt reagierte.

Sich schon heute ein Bild von der eigentlichen Entstehung eines Eiweißes zu machen, muß schon deshalb als gewagt bezeichnet werden, weil unsere Kenntnis über die Struktur, besonders der sphärischen Eiweiße, noch äußerst dürftig sind. Nach PAULING wird primär ein Polypeptidfaden synthetisiert, dessen Bauelemente aber bereits alle Voraussetzungen in sich tragen müssen, damit durch spontane Faltung immer dasselbe höchst spezifische Protein entsteht. Die besonders von BERGMANN gezeigte Spezifität synthetisierender Fermente dürfte hierfür kaum genügen. Wahrscheinlicher scheint die Auffassung, daß an den Orten des Organismus, die zur Eiweißbildung befähigt sind, «Gerüsteiweiße» existieren, die gewissermaßen als Vorbild («Matrize») für das neu entstehende Protein dienen.

Ausgehend von Beobachtungen über das Verhalten von an Phasengrenzflächen gespreiteten Proteinen, hat in neuer

Zeit DERVICHIAN ein neuartiges Bauprinzip des Eiweißmoleküls zur Diskussion gestellt, bei dem unter Wahrung einer hexagonalen Struktur größere, flächenhafte Gebilde entstehen können, deren Zusammenhalt durch Wasserstoffbrücken und Dipolkräfte zwischen vorwiegend hydrophilen, durch VAN DER WAALSsche Kräfte zwischen hydrophoben Aminosäuren gewährleistet ist. Tatsächlich scheinen viele Proteine in ihrem Aufbau hexagonale Symmetrie zu zeigen; ein solches Bauprinzip steht auch mit der BERGMANN-Hypothese im Einklang.

Die Eiweißsynthese mit derartigen Strukturen als Matrize läßt sich wohl am ehesten in Parallele setzen mit dem Wachstum eines Kristalls, wobei ebenfalls nicht komplementäre, sondern gleiche Strukturen sich bilden. Es fragt sich, ob derartige Gedankengänge nicht auch auf die Antikörperbildung übertragen werden können. Es ist zum mindesten erwähnenswert, daß die Spezifitätsgrenzen der Antikörperreaktion mit verschiedenen Antigenen zusammenfallen mit den Grenzen, innerhalb derer sich diese Antigene gegenseitig im Kristallgitter ersetzen können. Noch ausgeprägter ist die Ähnlichkeit mit dem Kristallwachstum im Falle der Virusvermehrung. Das Virusprotein und die ihm in mancher Hinsicht nahestehenden Chromosomen wachsen und teilen sich unter Wahrung völliger Konstanz ihrer Eigenschaften.

Die Matrizentheorie der Eiweißentstehung gibt somit eine Erklärung für die Konstanz der Erscheinungsformen der Proteinmoleküle. Sie weist andererseits auch auf die Analogie zu den längst bekannten Erscheinungen des Kristallwachstums hin.

E. Baumgartner

**Sektion Schweiz des internationalen Vereins  
der Chemiker-Koloristen**

Sitzung vom 7. Juni 1947

J. B. Speakman, *Querbündigungs- und Polymerisationsreaktionen in Keratin*

Tierische Fasern, wie Wolle und Haare, bestehen aus langen Peptidketten, von denen man annimmt, daß sie gefaltet und mehr oder weniger parallel zu der Faserachse geordnet sind. Rechtwinklig zu der Ebene der Faltungen sind die Ketten durch Cystin- und Salzbindungen unter Bildung von Gittern miteinander verbunden. Nach einer neuen Schätzung weist etwa die Hälfte der Faser eine Orientierung auf. Wird die Wollfaser gedehnt, so beschränkt sich die Dehnung im Anfangsstadium auf den amorphen Teil der Faser. Dann folgt eine Umbildung des kristallinen Teils von der gefalteten ( $\alpha$ -) zu der ungefalteten ( $\beta$ -) Form bei einer Dehnung von mehr als 25 %. Die meisten Färb- und Appreturprozesse beruhen auf einfachen Reaktionen mit den Salzbindungen und den Cystingruppen (Spaltung der Disulfidbrücken). Ihr Erfolg hängt von der Leichtigkeit ab, mit welcher diese Brücken gespalten werden können. Es wurde dies an zahlreichen Beispielen gezeigt, die sich namentlich auf das Nichtfilz- und Schrumpffremachen von Wolle bezogen. Für den Filzeffekt ist nicht nur die Schuppenstruktur der Wollfaser maßgebend, auch die Querverbindungen im Molekül spielen dabei eine Rolle. So gelingt es einerseits durch Auflagerung von Di-isocyanaten oder von Anhydrokarboxyglycin und deren chemische Verankerung auf der Schuppen-schicht der Wolle zu einem filzfesten Material zu gelangen. Andererseits kann aber ein ähnlicher Effekt auch durch Brückenbildung und intramolekulare Polymerisations-

reaktionen erzielt werden. Vom praktischen Standpunkt sind die Überzüge vorzuziehen, weil sie den Effekt mit viel weniger Material zu erreichen gestatten. Für die Erzielung der Schrumpffreiheit, welche der Wolle durch Chlor, Sulfurylchlorid und Ätznatron verliehen wird, scheint die Spaltung der Disulfidbrücken die hauptsächlichste, wenn nicht die einzige Ursache zu sein. Es handelt sich dabei um eine Dauerfixierung des gestreckten Zustandes der Faser. Auch beim Behandeln der Wollfaser mit Dampf oder kochendem Wasser tritt zuerst eine Spaltung der Disulfidbindungen ein, worauf dann die Hydrolysenprodukte mit den basischen Seitenketten reagieren, um neue Querverbindungen zwischen den Peptidketten zu bilden. Nachdem die Spaltung der Disulfidbindung als die Hauptursache für die Schrumpffreiheit erkannt worden war, hat man Natriumhydroxyd, Schwefelnatrium und Merkaptane als dafür besonders geeignet befunden. Die einfachste Methode, Wolle mit einer großen Anzahl stabiler Querverbindungen herzustellen, ist die Behandlung mit verdünnter Natronlauge während einiger Stunden in der Kälte. Einige der Disulfidbindungen werden dabei durch Lanthionin- ( $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2$ ) und  $-\text{CH}=\text{N}$ -Querverbindungen ersetzt. Ähnliche Vorgänge wie beim Schrumpffreimachen von Wolle treten auch beim Herstellen von kalten Dauerwellen auf. In Übereinstimmung mit der Annahme, daß die erste Wirkung von Dampf auf gedehnte Faser in der Spaltung der Disulfidbindung zu suchen ist, wird diese auch allen Fixierungsprozessen bei niedriger Temperatur zugrunde gelegt, die leicht mittels Reduktionsmitteln ausgeführt werden können. Die Merkaptangruppen bilden dann neue Querverbindungen zwischen den Peptidketten und fixieren so dauernd die aufgelockerte Struktur. Schließlich wurde noch erwähnt, daß die gedehnten Fasern auch nach Behandlung mit Cyankalilösung in hohem Maße dauernd fixiert werden.

Ch. Schweizer

### Physikalische Gesellschaft Zürich

Sitzung vom 2. Juni 1947

J. A. A. Ketelaar (Amsterdam), *Wasserstoffbrücken im festen Zustand*

Nachdem VAN DER WAALS die Wirkung allgemeiner anziehender Kräfte postulierte, hat es lange Zeit gedauert, man kann sogar sagen bis vor kurzem, bis der Ursprung dieser Kohäsionskräfte geklärt wurde. Es war auch schon lange bekannt, daß es bei den flüssigen Substanzen eine Gruppe mit abnormal hohem Siedepunkt gibt, bei welcher man «Assoziation» für diese Abweichung verantwortlich macht. Es sind dies Verbindungen mit OH- oder NH-Gruppen, ferner HF.

Von HUGGINS wurde die besondere Wechselwirkung, die sich hier zeigt, mit dem Namen «Wasserstoffbindung» belegt. Indem es sich jedoch, wie ausführlich dargelegt wurde, nicht um einen neuen Bindungstypus handelt, wird der Name «Wasserstoffbrücke» bevorzugt.

Die Bindungsenergie der Wasserstoffbrücke ist fast ausschließlich elektrostatischer Herkunft und die Brückenbildung in der Folge  $\text{CH} < \text{NH} < \text{OH} < \text{FH}$  wird bedingt durch den zunehmenden ionogenen Charakter der Bindung.

Für die Erforschung der Bildung von Wasserstoffbrücken hat sich die Untersuchung des infraroten Absorptionsspektrums als besonders geeignet erwiesen. Das Studium des festen Zustandes wurde dabei wohl wegen experimenteller Schwierigkeiten vernachlässigt. Die Untersuchung des infraroten Absorptionsspektrums von  $\text{KHF}_2$  und  $\text{KDF}_2$ , wobei dieses von  $(\text{HF}_2)^-$ ,  $(\text{DF}_2)^-$  herrührt, war sehr aufschlußreich.

Es wurde eine Verdoppelung der Banden festgestellt, welche auf eine Form der Potentialkurve des Wasserstoffs

mit zweifacher Mulde deutet. Dem Wasserstoffatom stehen also zwei Positionen minimaler Energie zur Verfügung, FHF und FHF, zwischen denen es hin und her pendeln kann zufolge des Wellencharakters des Wasserstoffatoms. Es tritt hier durch diese Protonresonanz eine Verdoppelung der Energieniveaus auf, die jedoch zufolge der großen Masse sehr viel geringer ist als die bei Elektronenresonanz beobachtete. Eine Stabilisierung oder Bindung tritt dadurch nicht auf, wie dieses irrtümlicherweise früher als wesentlich für die Wasserstoffbrücke angesehen wurde, sogar nicht in diesem ersten Fall, wo diese Resonanz experimentell festgestellt wurde.

Die Untersuchung des primären Kaliumphosphats,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , bildet einen weiteren Fall der Bildung von Wasserstoffbrücken im festen Zustande. Das Absorptionsspektrum zeigt hier im Gegensatz zu dem der genannten Substanzen eine Absorption, welche sich über einen großen Wellenlängenbereich von  $1.5 \mu$  bis zu dem Maximum bei  $3.54 \mu$  fast kontinuierlich erstreckt.

In Gegensatz zur Erwartung zeigt das Spektrum keine Änderung bei dem Übergang zu tiefen Temperaturen, unterhalb des CURIE-Punktes, dieser ferroelektrischen Substanz (SCHERRER, BUSCH). Auch ein äußeres elektrisches Feld hat keinen Einfluß auf die Absorption. Dieses Verhalten läßt sich schwer mit den Vorstellungen von SLATER über das Wesen des ferroelektrischen Verhaltens in Übereinstimmung bringen. Auch der langwellige Teil des Absorptionsspektrums zeigt eine Eigentümlichkeit. Das für die Phosphatgruppe charakteristische Absorptionsband ist in drei Banden aufgespalten. Indem diese Aufspaltung bei der Deuterium-Verbindung in dem Verhältnis  $\sqrt{2} : 1$  verkleinert ist, liegt es auf der Hand, hier an eine Aufspaltung durch die Massenkupplung benachbarter Phosphatgruppen durch Wasserstoff- bzw. Deuteriumatome zu denken.

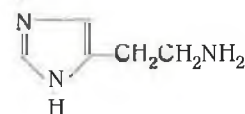
E. Herzog

### Chemische Gesellschaft Zürich

Sitzung vom 4. Juni 1947

P. Viaud (Vitry-sur-Seine), *Antihistaminiques de Synthèse*

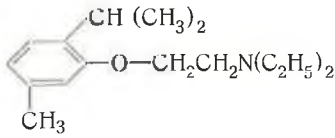
Das Histamin (WINDAUS 1907)



ist eine im tierischen Körper vorkommende, mit der Aminosäure Histidin verwandte basische Substanz. Im menschlichen Blut wird sie in Mengen von 35–40  $\gamma$ /L angetroffen. Sie gilt als eines der stärksten bekannten Gifte. Schon 0,2 mg, subkutan eingespritzt, töten ein Meerschweinchen von 300 g in wenigen Minuten, während Histamin, peroral verabreicht, sozusagen nicht toxisch wirkt.

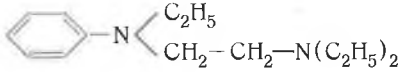
Schon früh erkannte man die Ähnlichkeit der Histaminvergiftung mit den Erscheinungen anaphylaktischen oder allergischen Schocks. So lag der Gedanke nahe, mit einem die Wirkungen des Histamins neutralisierenden Mittel auch die vielen Auswirkungen allergischer Erkrankungen bekämpfen zu können. Bei der unendlichen Mannigfaltigkeit allergischer Manifestationen, hervorgerufen durch Pollen von Pflanzen (Heuschnupfen), Arznei- und Nahrungsmitteln, Farbstoffe, Textilien u. dgl. eröffnete sich der pharmazeutischen Chemie ein weites Wirkungsfeld.

Der Nachweis, daß es derartige Gegengifte, d. h. die Wirkungen des Histamins aufhebende Stoffe, gibt, wurde zuerst von D. BOVET im Institut Pasteur erbracht. Sein 929 F,



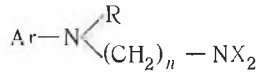
in Dosen von 20 mg pro kg Lebendgewicht eingespritzt, schützte Meerschweinchen gegen fünf tödliche Dosen von Histamin.

Ein weiteres Präparat 1 571 F

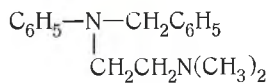


hatte die doppelte Schutzwirkung. Keines der beiden Präparate konnte aber wegen seiner Giftigkeit praktisch verwendet werden. So war beim Meerschweinchen die tödliche Dosis nur fünfmal so groß als die wirksame Dosis.

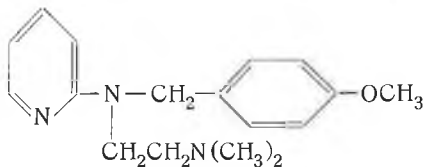
Im Jahre 1940 wurde dieses Arbeitsgebiet im Einverständnis mit dem Institut Pasteur von der Firma *Rhône-Pulenc* übernommen, deren Chemiker eine große Zahl von Präparaten herstellten. Ausgangspunkt für die weitere Entwicklung war das Präparat 1 571 F, bzw. Verbindungen der allgemeinen Formel



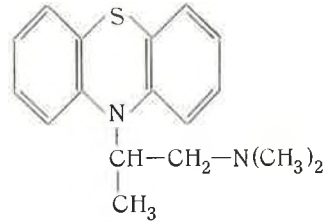
Hierin wurden ganz systematisch R, X, n, und schließlich auch Ar variiert. Es zeigte sich dabei, daß zur Erzielung einer genügenden Antihistaminwirkung bei  $n = 2$  die Anwesenheit einer Dimethylaminogruppe ( $X = \text{CH}_3$ ) erforderlich, jedoch nicht hinreichend ist. Von ausschlaggebender Bedeutung ist die Wahl von R. In der aliphatischen Reihe lag das Optimum bei einer Kettenlänge von 3 bis 5 Kohlenstoffatomen; die Wirkung dieser Körper wurde jedoch übertroffen beim Ersatz durch eine Benzylgruppe. Beim Versuch, statt der Benzyl- eine Phenyl- oder Phenyläthyl-Gruppe einzuführen oder den Arylkern zu substituieren, wurden viel schlechtere Wirkungen erzielt. Das so erhaltene Dimethylaminoäthyl-benzylanilin (Nr. 2 339 RP) der Formel



kam unter dem Namen *Antergan* in klinische Prüfung und später in den Handel. Eine tägliche Dosis von 0,4 bis 0,6 g erwies sich als wirksam. In kurzer Zeit wurden jedoch auch die unerwünschten Nebenwirkungen des Präparates offenbar. Dies zwang die Herstellerfirma zu weiteren Anstrengungen auf diesem Gebiet. Unter anderem wurde der Aryl-Rest durch Heterocyklen ersetzt, wobei sich vor allem der Pyridinring durch gute Wirkungen auszeichnete. Auf diese Art wurde das *Neo-Antergan* erhalten, das Dimethylaminoäthyl-p-oxy-benzyl- $\alpha$ -aminopyridin der Formel



Andererseits wurden bei der Suche nach Malaria-mitteln in ganz anderen Körperklassen antiallergisch wirksame Derivate gefunden, so in der Reihe des Phentiazins. Eines davon, Nr. 3 277 RP, ist eben in der klinischen Erprobung. Es hat die Formel:



Wenn man auf die Tierversuche abstellen darf, ist es ein außerordentlich wirksames Produkt.

Zum Schluß wurden noch die außerhalb Frankreichs her- ausgekommenen Antiallergica besprochen, nämlich:

- Benadryl (Parke-Davis)
- Antistin (Ciba)
- Anthallan (Medico Chemical Co.)
- Pyribenzamin (Ciba Summit, N. Y.)
- Hetramin (Pyridium Co.)

Ursprünglich bekämpfte man die Allergien mit reinen Palliativmitteln, wie Hypnose oder Reizmitteln. Dann versuchte man, durch künstliche Erzeugung leichter Anfälle den Patienten gegen schwerere Anfälle immun zu machen. Hierfür verwendete man vor allen Dingen Extrakte aus Pollen, Pflanzen und anderen Materialien, welche befähigt sind, Allergien auszulösen.

Fußend auf der Erkenntnis, daß bei allergischen Erkrankungen der Histaminspiegel im Blute erhöht ist, und daß *per os* eingenommenes Histamin im Darm zerstört wird, versuchte die Firma *Bayer*, das überschüssige Histamin im Blute durch histaminzerstörende Darmfermente (Torantyl, Bayer) zu vernichten. Leider waren die klinischen Resultate enttäuschend.

Im Gegensatz hierzu vernichten die synthetischen Antihistaminica das Histamin im Blute nicht, im Gegenteil, man findet manchmal mehr Histamin als vor der Behandlung. Sie bewirken auch keine Immunisierung, sondern haben nur eine zeitlich beschränkte Wirkung. Von der Natur der Substanz, welche die Überempfindlichkeit hervorgerufen hat, sind sie unabhängig.

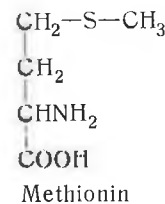
Bei reinen Histaminvergiftungen und bei einer großen Anzahl allergischer Erscheinungen geben sie sehr gute Resultate. Bei gewissen Allergien ist das Resultat jedoch zweifelhaft. So sah man bei Asthma in einem Drittel der Fälle sehr gute Wirkungen, in einem Drittel eine deutliche Besserung und bei den übrigen Fällen keinen Erfolg.

E. Herzog

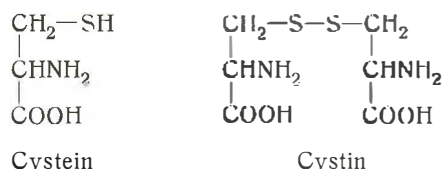
Sitzung vom 2. Juli 1947

V. du Vignaud (New York), *The Mechanism of the Conversion of Methionine to Cystine*

Der tierische Organismus kann seinen Schwefelbedarf nicht aus anorganischen oder beliebigen organischen Schwefelverbindungen decken, sondern bedarf dazu ganz bestimmter Schwefelverbindungen, der Aminosäuren Methionin, Cystein und Cystin. Absolut notwendig ist Methionin, welches der tierische Organismus nicht aufzubauen befähigt ist.



Dagegen können sich Cystein und Cystin gegenseitig ersetzen, weil sie durch Oxydation bzw. Reduktion ineinander übergehen.



Außerdem ist der tierische Organismus befähigt, sie zu bilden, wenn nur Methionin vorhanden ist.

Ratten, die eine Nahrung erhalten, in welcher diese schwefelhaltigen Aminosäuren fehlen, nehmen an Gewicht ab und gehen schließlich ein. Gibt man ihnen nach einiger Zeit Methionin, so nehmen sie an Gewicht zu. Anhand einer Gewicht-Zeitkurve lassen sich diese Verhältnisse quantitativ verfolgen.

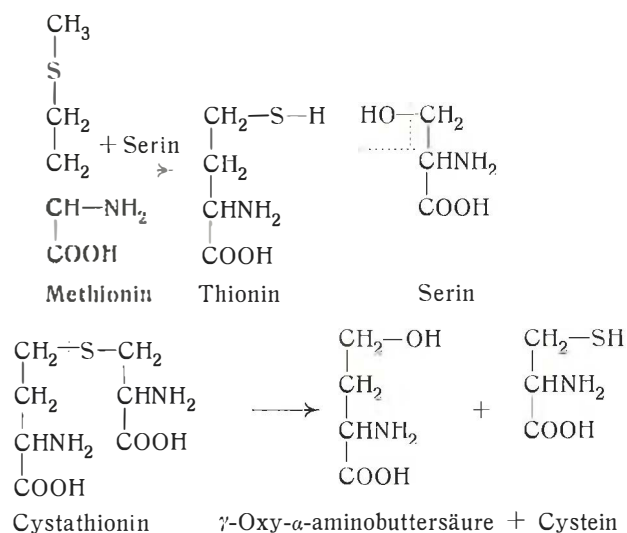
Rätselhaft erschien die Umwandlung von Methionin in Cystein oder Cystin. Die Methylgruppe läßt sich zwar ohne weiteres abspalten; aber wieso kann die Kürzung der Kohlenstoffkette um ein Glied zustande kommen? Hierüber sind von verschiedenen Forschern Theorien aufgestellt worden, welchen aber zunächst die experimentellen Unterlagen fehlten. Die einen nahmen an, daß Schwefel und Kohlenstoffkette des Methionin in das Cystin übergangen, ein anderer nahm dagegen an, der Abbau ginge bis zum Schwefelwasserstoff und das Cystein bzw. Cystin würde, ausgehend von diesem naszierenden Schwefelwasserstoff, von Grund auf neu aufgebaut. Die Tatsache, daß der tierische Organismus nicht imstande ist, aus dargebotenem Schwefelwasserstoff Cystin aufzubauen, ist kein absoluter Gegenbeweis gegen diese Theorie.

Der Tierversuch allein, bei welchem man nur feststellen kann, was ein- und ausgeht, ermöglichte es nicht, den Mechanismus dieser Reaktion aufzuklären. «Bei einem Automaten, bei welchem man oben eine Münze hineinwirft und unten ein Päckchen Zigaretten herausnimmt, kann man auch nicht bestimmt behaupten, das Münzmetall habe sich in Tabak verwandelt.» Erst durch Markieren der Atome des Methionin mittels Isotoper wurde es möglich, das Problem zu lösen. Dieses aber erforderte eine Vollsynthese des Methionin.

Ersetzte man die drei Wasserstoffatome der Methylgruppe durch Deuterium, so fand sich wohl etwas Deute-

rium im Cystin, aber sehr wenig. Ersetzte man den Schwefel durch  $\text{S}^{34}$  und die Kohlenstoffatome der beiden Methylengruppen durch  $\text{C}^{13}$ , so fand man genügend  $\text{S}^{34}$  im Cystin, um die Annahme zu stützen, der Schwefel des Cystins stamme aus dem Methionin. Dagegen fand sich nur wenig  $\text{C}^{13}$ . Die Kohlenstoffkette muß also aus einer anderen Quelle stammen.

Die Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß junge haarlose Ratten mit einem methioninhaltigen Futter ernährt wurden, welches ihnen gerade gestattete, etwas zu wachsen. Nach 35 Tagen wurden ihnen die Haare abgeschnitten und mikroanalytisch untersucht. Das Cystin als Baustein des Keratin findet sich größtenteils in den Haaren. Sie enthielten  $\text{S}^{34}$ , aber nur wenig  $\text{C}^{13}$ . Demnach ergibt sich folgender Reaktionsmechanismus für den Übergang vom Methionin zum Cystinin:



Da es überdies gelang, das Cystathionin mit Hilfe eines aus der Leber gewonnenen Fermentes, bzw. eines Extraktes aus Leberschnitten, in Cystein und  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -aminobuttersäure *in vitro* zu spalten, ist dieser Reaktionsmechanismus jetzt aufgeklärt.

E. Herzog