

485,4 mg Plättchen vom Schmp. 84—85°. Ausb. 8,9% d. Theorie.

$C_{18}H_{20}$ . Ber. C 91,47, H 8,53. Gef. C 91,22, H 8,63

Die gesamten öligen Mutterlaugen wurden nochmals wie oben angegeben mit 1,5 g *Platin-Kohle*<sup>5</sup> dehydriert. Aus den 2,914 g betragenden benzinlöslichen Anteilen der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd wurden nach Umlösen aus Aceton/Äthanol 1,577 g *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* vom Schmp. 106—107° in Nadeln erhalten (28,5% d. Th.). Das UV-Spektrum entspricht demjenigen des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens.

$C_{18}H_{16}$ . Ber. C 93,06, H 6,94. Gef. C 93,08, 92,94, H 7,27, 7,05.

*Trinitrobenzolat*: 37,7 mg *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* wurden in wenig *Benzol* gelöst und mit 43,1 mg *Trinitrobenzol* versetzt, dann wurde vorsichtig *Benzin* zugegeben. Es krystallisierte das *Trinitrobenzolat* in Nadeln vom Schmp. 159—160°.

$C_{18}H_{16}$ ,  $C_6H_3O_6N_3$ . Ber. C 64,71, H 4,30. Gef. C 64,32, H 4,21.

100 mg *Kohlenwasserstoff*  $C_{18}H_{20}$  vom Schmp. 84—85° (V) wurden mit 50 mg *Platin-Kohle*<sup>5</sup> bei 300° unter Kohlendioxyd dehydriert. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend beschrieben. Es resultierte in guter Ausbeute *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* in Nadeln vom Schmp. 106—107°.

### 3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren (VII)

In eine *Grignard*-Lösung, hergestellt aus 3 g *Magnesium* und 6 ccm *Methyljodid* in 30 ccm absol. *Äther*, wurden 4,64 g feingepulvertes *3-Oxo-6-methyl-1.2.3.9.10.11-hexahydro-1.2-cyclopenteno-phenanthren* (III) portions-

weise unter Kühlung in Eiswasser und kräftigem Umschütteln eingetragen und die Mischung 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand mit absol. *Benzol* versetzt und weitere 2 Stdn. unter Rückfluß und Ausschluß von Feuchtigkeit gekocht. Aufgearbeitet wurde durch Eingießen in Eiswasser, Ansäuern mit Salzsäure und Ausäthern. Der Rückstand der ätherischen Lösung bestand aus 4,55 g eines gelben Öles, das ohne weitere Reinigung mit 1,5 g *Platin-Kohle*<sup>5</sup> im Salpeterbad unter Kohlendioxyd 20 Min. auf 300° erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde das an der Wand haftende Destillat mit Aceton heruntergespült und das Reaktionsgut nochmals 30 Min. auf 300° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte, wie beim *6-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* angegeben. Der Rückstand des Benzineluates betrug 4,02 g; nach Umlösen aus *Benzol* oder *Benzol*/*Aceton* wurden 1,89 g *3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* in Prismen vom Schmp. 136—137° isoliert. Aus den Mutterlaugen ließen sich weitere Anteile gewinnen. Gesamtausbeute 51%. Spektrum des 1.2-Cyclopenteno-phenanthrens.

$C_{19}H_{18}$ . Ber. C 92,64, H 7,36. Gef. C 92,90, H 7,22.

*Trinitrobenzolat*: 22,3 mg *3.6-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren* wurden in wenig *Benzol* gelöst, mit einer Lösung von 28 mg *Trinitrobenzol* in möglichst wenig *Benzol* versetzt und dann vorsichtig *Benzin* hinzugefügt. Nach einigem Stehenlassen schied sich das *Trinitrobenzolat* in dunkelgelben Nadeln vom Schmp. 207 bis 208° ab.

$C_{19}H_{18}$ ,  $C_6H_3O_6N_3$ . Ber. C 65,35, H 4,95. Gef. 65,74, H 4,95.

<sup>5</sup> Darstellung: K. Pakendorff u. L. Leder-Pakendorff, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 1288 [1934].

## Über die Wirkungsform der *p*-Amino-benzoesäure als Wuchsstoff

Von THEODOR WAGNER-JAUREGG und WOLF-HELMUT WAGNER

Aus dem Institut für Chemotherapie „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.

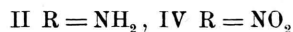
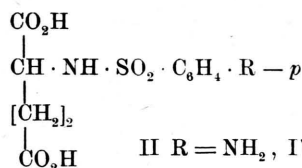
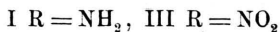
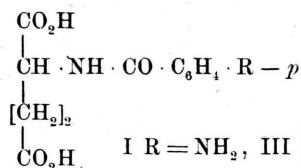
(Z. Naturforsch. 1, 229—231 [1946]; eingegangen am 15. März 1946)

1. Es wurde festgestellt, daß die wachstumshemmende Wirkung von *p*-Amino- und *p*-Nitro-benzolsulfonyl-L-glutaminsäure sowie von *p*-Nitro-benzoyl-L-glutaminsäure gegenüber *Streptobacterium plantarum* sehr gering, und zwar noch geringer ist, als diejenige der *p*-Amino-benzolsulfonsäure (Sulfanilsäure).

2. Entgegen dem Befund von Auhagen<sup>1</sup> erwies sich die sulfonamid-antagonistische (Wachstums-) Wirkung der *p*-Amino-benzoesäure derjenigen der *p*-Amino-benzoyl-L-glutaminsäure als weit überlegen. Letzterer dürfte daher eine allgemeine Bedeutung als Wirkungsgruppe eines Wachstumsfaktors nicht zukommen.

Von einigen wasserlöslichen Wuchsstoffen der B-Vitamingruppe ist bekannt, daß sie in der Natur nicht in freier, sondern in hochmolekular gebundener Form vorkommen, z. B. Lactoflavin, Adermin und Biotin. In ihrer Rolle als Bakterienwuchs-

stoffe treten sie als Cofermente auf, die, an spezifische Eiweißträger gebunden, lebenswichtige Enzyme ergeben. Auch die *p*-Amino-benzoesäure (Vitamin H') befindet sich in der Zelle, zumindest teilweise, im größeren Verband. Dafür spricht unter



anderem die Feststellung von E. Auhagen<sup>1</sup>, daß die Ausbeute an *p*-Amino-benzoesäure aus Bierhefe durch vorherige Autolyse verbessert wird. Es wurde angenommen, daß die *p*-Amino-benzoesäure peptidartig an Zellbestandteile gebunden sein könnte. Auhagen prüfte die Wuchsstofffunktion der *p*-Amino-benzoylderivate verschiedener Aminosäuren. In Versuchen mit *Streptobacterium plantarum* wirkte die *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure (I), im Gegensatz zu den übrigen dargestellten Di-peptiden, als Antagonist von *p*-Sulfanilamid etwa 8–10-mal stärker als freie *p*-Amino-benzoesäure. Dieser Befund sprach dafür, daß zur Entfaltung der Wuchsstofffunktion die *p*-Amino-benzoesäure in der Natur zunächst an *l*-Glutaminsäure gebunden wird. Die in einigen Systemen beobachtete Wuchsstoffwirkung der *l*-Glutaminsäure unterstützt diese Annahme.

Da die Sulfonamide als Antagonisten der *p*-Amino-benzoesäure in der Zelle wohl den gleichen Angriffspunkt und einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie diese besitzen, war zu erwarten, daß die *Sulfanilyl-l*-glutaminsäure (*p*-Amino-benzolsulfonyl-*l*-glutaminsäure (II) stärker wachstumshemmend sein müßte als Sulfanilsäure bzw. Sulfanilamid (Prontalbin).

Wir stellten die Sulfanilyl-*l*-glutaminsäure (II) aus der entsprechenden Nitroverbindung (IV) durch Reduktion her, fanden sie aber, desgleichen auch die Substanzen III und IV, gegenüber *Streptobacterium plantarum* 10 S IG<sup>2</sup>, wenn überhaupt, dann nur in sehr geringem Maße entwicklungshemmend. Im Vergleich zur Sulfanilsäure, deren schwächste noch hemmende Konzentration in unseren Versuchen bei *m*/1000 lag — Ivanovics<sup>3</sup> gibt den bakteriostatischen Titer von Sulfanilsäure bei Staphylokokken mit *m*/700 an — wiesen II und III noch nicht einmal bei *m*/500 eine bakteriostatische Wirkung auf, während die schwächste noch hemmende Konzentration von IV *m*/1000 war. Sul-

fapyrimidin (Pyrimal) hatte dagegen unter denselben Bedingungen noch bei einer Konzentration von *m*/100 000 eine ausgesprochene bakteriostatische Wirkung. Da die Sulfanilsäure in kleinerer Konzentration hemmte als Sulfanilyl-*l*-glutaminsäure, ist eine Spaltung letzterer in die beiden Komponenten unter unseren Versuchsbedingungen nicht anzunehmen.

Die Prüfung erfolgte in der üblichen Weise im Trübungstest im Reagenzglas. Als Nährlösung verwendeten wir ein von Ivanovics und Eöllös<sup>4</sup> angegebenes Caseinmedium, das für Streptokokken im Hinblick auf die Prüfung von Sulfonamiden empfohlen wurde, da es praktisch frei von *p*-Amino-benzoesäure ist. In diesem Medium zeigt *Streptobacterium plantarum* gutes Wachstum auch bei kleiner Einsaat.

Diese negativen Ergebnisse veranlaßten uns, die sulfonamid-antagonistische Wirkung von *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure (I) mit derjenigen von *p*-Amino-benzoesäure zu vergleichen, wobei wir wiederum *Streptobacterium plantarum* und das oben erwähnte Caseinmedium als Nährlösung verwendeten. Unsere wiederholten, mit verschiedenen Konzentrationen durchgeführten Versuche, bei denen wir mit Sulfapyrimidin und *p*-Sulfanilamid die antagonistische Wirkung der beiden zu prüfenden Substanzen austesteten, ergaben jedoch, daß die enthemmende Wirkung der *p*-Amino-benzoesäure der von I beträchtlich überlegen war. Die Bindung an die *l*-Glutaminsäure ergab also in unseren Versuchen nicht eine Verstärkung, sondern eine Abschwächung der Wuchsstoffwirkung der *p*-Amino-benzoesäure.

Nach diesen Feststellungen erhielten wir davon Kenntnis, daß auch Williams bei *Staphylococcus pyogenes* sowie bei *Escherichia coli* keine sulfonamid-antagonistische Wirkung der *p*-Aminobenzoyl-*l*-glutaminsäure feststellen konnte; bei *Lactobacillus arabinosus* besaß sie nur <sup>1</sup>/<sub>20</sub> der Wirksamkeit der *p*-Amino-benzoesäure<sup>5</sup>. Auch Johnson, Green und Pauli<sup>6</sup> sprechen der *p*-Aminobenzoyl-

<sup>1</sup> Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **277**, 197 [1943].

<sup>2</sup> Bei diesem Keim stellten E. F. Möller u. Kl. Schwarz (Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1612 [1941]) starke Sulfonamid-Empfindlichkeit fest. Für die liebenswürdige Überlassung des Stammes haben wir Hrn. Prof. R. Kuhn, Heidelberg, sehr zu danken.

<sup>3</sup> Z. Immunforsch. **101**, 58 [1942].

<sup>4</sup> Zbl. Bakteriol., Parasitenkunde, Infektionskrankh. Abt. I **150**, 385 [1943].

<sup>5</sup> Nutrition Rev. **3**, 108 [1945].

<sup>6</sup> J. biol. Chem. **153**, 37 [1944].

*l*-glutaminsäure eine besondere Wirkung bei *E. coli*, *S. haemolyticus* und *D. pneumoniae* ab.

Danach scheint die überragende Wirkung der *p*-Amino-benzoyl-*l*-glutaminsäure als Wuchsstoff nur für ganz bestimmte Stämme von Streptobacterium plant. zu gelten. Diese sind außerdem — gemäß einer mündlichen Mitteilung von E. F. Möller, Heidelberg — in ihren Eigenschaften besonders variabel. *Eine allgemeine Bedeutung als Wirkungsgruppe eines Wachstumsfaktors kommt der p-Aminobenzoyl-l-glutaminsäure wohl nicht zu.* Sollten sich die Angaben von Auhagen reproduzieren lassen, dann würde sich daraus ergeben, daß zwar der Wuchsstoff für verschiedene Bakterienarten und -stämme der gleiche, nämlich *p*-Amino-benzoesäure, aber die Verknüpfung mit dem Träger eine

*verschiedene ist.* Es ist naheliegend, anzunehmen, daß außer Glutaminsäure auch andere Aminosäuren als Bindeglieder auftreten.

*p*-Nitro-benzolsulfonyl-*l*-glutaminsäure (IV): Aus *l*(+)-Glutaminsäure und *p*-Nitro-benzolsulfochlorid in *n*/1-NaOH bei 50–80°. Schwach gelbstichige Nadeln vom Schmp. 186° (unkorr.; aus H<sub>2</sub>O umkrystallisiert).  $[\alpha]_D = -22,8^\circ$  (7,9-proz. Lsg. in 1,2-*n*. NaOH).

Saures Kaliumsalz: Schwach gelbliche, lichtempfindliche Krystalle vom Zers.-Pkt. 247° (unkorr.; aus H<sub>2</sub>O umkryst.). Löslich in verdünnter Lauge, warmem Eisessig, unlöslich in heißem Alkohol.

*p*-Aminobenzolsulfonyl-glutaminsäure (II) entstand aus IV durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Tierkohle in Eisessig. Aus Wasser schwach bräunlichgelbe Krystalle vom Zers.-Pkt. 227–231° (unkorr.).

Bei der Durchführung der bakteriologischen Versuche wurden wir von Frl. E. Schreiber aufs beste unterstützt.

## Frequenzanalyse bioelektrischer Potentialschwankungen<sup>1</sup>

Von BRUNO FRANEK

Aus der neurophysiologischen Abt. der Universitäts-Nervenlinik, Wien

(Z. Naturforschg. 1, 231–236 [1946]; eingegangen am 18. März 1946)

Mit der Frage nach dem Entstehungsort der gefilterten polyfrequenten bioelektrischen Potentialschwankungen wurde das Verhältnis einer jeden Frequenz zu allen anderen Frequenzen an den verschiedenen Ableitpunkten untersucht. Die verschiedenen Kopfableitpunkte waren dabei so ausgesucht, daß sie sich etwa mitten über cytoarchitektonisch stark differierenden Feldern der Großhirnrinde befanden. Es wurden von einem prä- und einem postzentralen Punkte höherfrequente Hirnaktionsströme abgeleitet, die sich durch plötzlichen Beginn, synchronen und abklingenden Schwingungsverlauf sowie durch eine enorme Spannungsüberhöhung und klare ortsbedingte Differenzierung auszeichnen. Sie dürften den funktionellen Ausdruck der darunter befindlichen morphologischen Unterschiedlichkeit der Großhirnrinde darstellen. Der enkephalogene Charakter der höheren Frequenzen des passiven EEG wird sehr in Frage gestellt, da sich an vielen Stellen des Körpers die prinzipiell gleichen polyfrequenten Erscheinungen mit parallel verlaufender Spannungsverminderung und gewissen Beziehungen zum Blutkreislaufsystem nachweisen lassen. Dagegen wird durch Frequenzanalyse von dicht nebeneinander abgeleiteten Hirnaktionsströmen die bioelektrische Differenzierung der Großhirnrinde bestätigt.

Es sind im Laufe der letzten zwanzig Jahre eine große Zahl der verschiedensten bioelektrischen Erscheinungsformen bei direkter Hirnableitung, wie bei indirekter Ableitung von der Kopfhaut des Menschen bekannt geworden. Über die Ätiologie dieser elektrischen Funktionen aber ist man noch zu keiner allgemein verbindlichen Auffassung gekommen. Wir glauben einen nicht unwichtigen

<sup>1</sup> Kurze Zusammenfassung einer Arbeit im Rahmen des Theodor-Meynert-Stipendiums, das mir von der Wiener Medizinischen Gesellschaft in großzügiger Weise gewährt wurde.

Hinderungsgrund für den EEG<sup>2</sup>-Fortschritt in der methodischen Einseitigkeit zu erblicken, daß fast alle EEG-Forschung seit E. Berger<sup>3</sup> eine ausschließliche Erforschung der stark in den Vordergrund tretenden  $\alpha$ -Wellen darstellte. Selbst die Betrachtung aller denkbar feinsten Nuancen dieser  $\alpha$ -Wellen aber dürfte nicht imstande sein, uns ein auch nur annähernd adäquates Bild vom komplexen elektrofunktionellen Hirngeschehen zu vermitteln.

<sup>2</sup> EEG = Elektrenkephalographie.

<sup>3</sup> Arch. Psychiatrie [1929–1938].