

Zur Embryotoxizität von *N*-Phthalyl-DL-glutamin

Embryotoxicity of *N*-Phthaloyl-DL-glutamine

F. KÖHLER und W. MEISE

Institut für Humangenetik und Pharmazeutisches Institut
der Universität Bonn

(Z. Naturforsch. 26 b, 857 [1971]; eingegangen am 26. April 1971)

N-Phthalyl-DL-glutaminsäure, ein sekundäres Hydrolysenprodukt des Thalidomids, erweist sich bei der SWS-Maus als embryotoxisch, wenn die Substanz mit Hilfe von Tween 20 in Lösung gebracht und intraperitoneal appliziert wird¹. Diese Wirkung geht ausschließlich auf das L-Isomere zurück² und kann durch konkurrierende Verabreichung von L-Glutaminsäure aufgehoben werden³.

In der vorliegenden Arbeit werden *N*-Phthalyl-DL-glutamin und DL-Glutamin in gleicher Weise teratologisch untersucht. Beide Substanzen gehören zu den in vivo aus Thalidomid entstehenden Hydrolysenprodukten⁴. Zum Vergleich der verschiedenen Metabolite untereinander wurden die früheren Versuche mit *N*-Phthalyl-DL-glutaminsäure für den Tag 9 p.c. ergänzt.

Bei der Synthese des *N*-Phthalyl-DL-glutamins wurde von Phthalsäureanhydrid und Glutaminsäure ausgegangen und das resultierende *N*-Phthalyl-glutaminsäureanhydrid⁵ mit äthanol. NH₃ umgesetzt⁶. Schmp. 199–201 °C (aus Wasser).

C₁₃H₁₂N₂O₅ (276,3)

Ber. C 56,53 H 4,38 N 10,14,

Gef. C 56,54 H 4,43 N 9,97.

Die anderen verabreichten Verbindungen waren Handelsprodukte⁷.

Die teratologische Prüfung erfolgte an graviden Mäusen des Inzuchtstammes SWS unter den früher¹ beschriebenen Bedingungen. Alle Substanzen wurden am 9. Tag p.c. intraperitoneal appliziert.

Die Auswertung der Würfe ergab folgende Befunde: Nach Verabreichung von 200 mg/kg *N*-Phthalyl-DL-glutamin sind 16,7% der Feten mißgebildet; die Resorptionsrate beträgt 14,3% (s. Tab. 1, Gruppe I). Der embryotoxische Effekt liegt somit in derselben Größenordnung wie bei *N*-Phthalyl-DL-glutaminsäure (Gruppe III). Die durch beide Substanzen bewirkten Skelettmißbildungen gehören zum gleichen Typus: Anomalien im Bereich der Wirbelsäule, Verschmelzungen oder Gabelbildungen der Rippen sowie Radius- und Tibia-Aplasien. Dagegen führt DL-Glutamin (Gruppe II) nur zu einer geringfügigen Erhöhung der Resorptionsrate, eine teratogene Wirkung läßt sich nicht beobachten.

N-Phthalyl-DL-glutamin stellt neben *N*-Phthalyl-DL-glutaminsäure einen zweiten teratogenen Thalidomid-Metaboliten dar. Beide Verbindungen können im Organismus durch Hydrolyse des Glutarimid-Ringes entstehen, während die Phthalimid-Gruppierung erhalten ist.

Gruppe Nr.	Verabreichte Substanz	Dosis	Muttertiere	Implantationen I	Resorptionen		Feten Gesamt F	Mißgebildet	
					R	R/I [%]		M	M/F [%]
I	<i>N</i> -Phthalyl-DL-glutamin ^a	50 mg/kg	3	31	2	6,5	29	2	6,9
		100 mg/kg	5	65	5	7,7	60	5	8,3
		200 mg/kg	5	70	10	14,3	60	10	16,7
II	DL-Glutamin ^b	400 mg/kg	3	42	5	11,9	37	0	0
		800 mg/kg	5	69	7	10,1	62	0	0
III	<i>N</i> -Phthalyl-DL-glutaminsäure ^c	160 mg/kg	5	76	15	19,7	61	10	16,4
		320 mg/kg	5	68	26	38,2	42	17	40,5
		640 mg/kg	5	63	45	71,4	18	17	94,4
IV	Physiolog. NaCl-Lösung/Tween 20 (3:1)	40 ml/kg	10	138	8	5,8	130	0	0
V	(Normaltiere)	—	25	331	11	3,3	320	0	0

Tab. 1. Prüfung der embryotoxischen Wirkung von *N*-Phthalyl-DL-glutamin und DL-Glutamin. ^a 1-, ^b 8- bzw. ^c 3,2-proz. in einer Mischung aus physiologischer Kochsalzlösung und Tween 20 (3 : 1). Die Lösungen wurden 9 Tage 0 Stdn. nach der künstlichen Besamung intraperitoneal appliziert.

Sonderdruckanforderungen an Dr. F. KÖHLER, Institut für Humangenetik der Universität, D-5300 Bonn, Wilhelmsplatz 7.

¹ F. KÖHLER u. H. OCKENFELS, *Experientia* [Basel] **26**, 1157 [1970].

² H. OCKENFELS u. F. KÖHLER, *Experientia* [Basel] **26**, 1236 [1970].

³ F. KÖHLER u. H. OCKENFELS, *Experientia* [Basel] **27**, 421 [1971].

⁴ H. SCHUMACHER, R. L. SMITH u. R. T. WILLIAMS, *Brit. J. Pharmacol.* **25**, 338 [1965].

⁵ F. E. KING u. D. A. A. KIDD, *J. chem. Soc.* [London] **1949**, 3315.

⁶ J. C. SHEEHAN u. W. A. BOLHOFER, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2469 [1950].

⁷ „*N*-Phthaloyl-DL-glutaminsäure“ puriss. bzw. DL-Glutamin purum, beide Fluka AG, Buchs, Schweiz.