

sie jedoch ohne weiteres aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nötigenfalls über die Bisulfit-Verbindungen und durch Destillation gereinigt werden.

Wertvoll ist, daß die Darstellungsweise auch auf viele heterocyclische Nitrile übertragen werden kann, denn gerade hier versagt eine Reihe der klassischen Methoden. Behinderung durch benachbarte Substituenten, die bei der Reduktion von Nitrilen mit Zinn-(II)-chlorid nach Stephen⁵ oft auftritt — beispielsweise dem o-Tolunitril —, konnte bisher nicht beobachtet werden.

Säureamide lassen sich in der gleichen Weise reduzieren (Benzamid), jedoch muß man mehr Reduktionsmittel anwenden, da ein Teil durch den aciden Wasserstoff der Amid-Gruppe zersetzt wird.

Bei aliphatischen Nitrilen sind die Ausbeuten noch unbefriedigend. So gab Propionitril den zugehörigen Aldehyd mit 25 bis 30 % der Theorie.

Wir danken der Degussa für die Überlassung des Natriumhydrids, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fond der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Apparaten.

Eingegangen am 23. Mai 1956 [Z 348]

Vitamin B₁₂-Faktor III

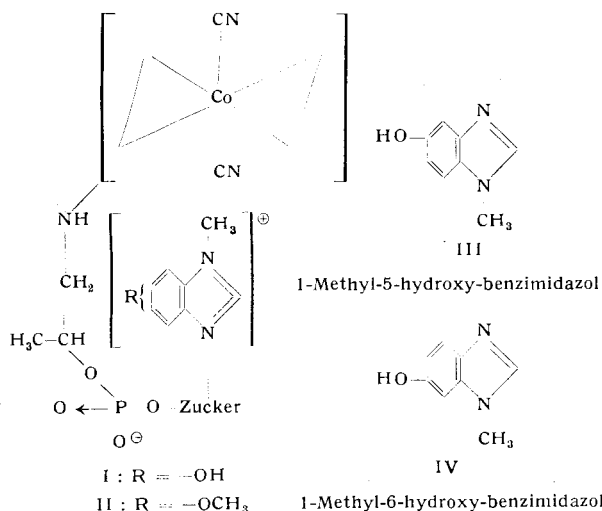
5. Mitteilung. Die Stellung des phenolischen Hydroxyls im Nucleotid-Anteil

Von Dr. W. FRIEDRICH und Prof. Dr. K. BERNHAUER Aus dem Biochemischen Forschungslaboratorium der Aschaffenburger Zellstoffwerke A.G., Stockstadt a. M.

Faktor III unterscheidet sich vom Vitamin B₁₂ dadurch, daß er als Base statt des 5,6-Dimethylbenzimidazols 5-Hydroxybenzimidazol enthält¹⁻³. Ob im Faktor III das phenolische Hydroxyl in 5- oder 6-Stellung zur Zuckerkomponente sich befindet, war bisher unbekannt.

Durch Methylierung von Faktor III mit Dimethylsulfat in wäßriger Lösung in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und CN⁻-Ionen erhielten wir zwei neue Nucleotid-haltige Faktoren, die sich bezüglich elektrophoretischem Verhalten und Farbe (violett in neutralem p_H-Gebiet in Gegenwart von CN⁻-Ionen, orangegelb nach Ansäuern, kathodisch wandernd im sauren Bereich) ähnlich dem Ätiocobalamin (Faktor B, Faktor I) verhalten.

Beim Abbau mit 70%iger Perchlorsäure ergaben die neuen Faktoren je ein Nucleotid, von denen das eine ein p_H-unabhängiges Absorptionsspektrum hat. Das andere Nucleotid ändert sein UV-Spektrum nur im p_H-Gebiet zwischen 7 und 10 unter Verschiebung des einen Maximums von 291,5 mμ auf 322 mμ beim Übergang ins alkalische Gebiet. Dies kann nur auf die Dissoziation des phenolischen Hydroxyls zurückgeführt werden. Beide Nucleotide sind gemäß ihrem spektroskopischen Verhalten quartäre Ammonium-Ionen⁴. Beim Abbau mit 6N HCl bei 150 °C ergaben beide Nucleotide die gleiche kristallisierte Base.



⁵ E. Mosettig, Org. Reactions 8, 246 [1954].

¹ W. Friedrich u. K. Bernhauer, diese Ztschr. 67, 619 [1955].

² F. M. Robinson, I. M. Miller, J. F. McPherson u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 77, 5192 [1955].

³ W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch. 11b, 68 [1956].

⁴ Vgl. dazu G. H. Beaven, E. R. Holiday, E. A. Johnson, B. Ellis u. V. Petrow, J. Pharm. Pharmacol. 2, 944 [1950] sowie K. Hofmann: „Imidazole and its derivatives“, Interscience Publ., New York, 1953, S. 253.

Diese Befunde zeigen, daß die aus Faktor III in Gegenwart von überschüssigen CN⁻-Ionen erhaltenen Ätiocobalamin-ähnlichen Faktoren die Strukturen I und II besitzen. Die daraus gewonnene Base muß somit eine der Strukturformeln III oder IV haben.

Zwecks Entscheidung zwischen den Formeln III und IV wurden diese Produkte synthetisch hergestellt. Die aus I und II gewonnene Base erwies sich als identisch mit IV (gleicher Fp und Misch-Fp, gleiches UV-Absorptionsspektrum) und ist eindeutig verschieden von III (s. Tabelle).

Substanz	Fp °C	Absorptionsmaxima (mμ)			Absorptionsminima (mμ)		
		in 0,1N HCl	p _H 8	p _H 12	in 0,1N HCl	p _H 8	p _H 12
III	263–265	288	251 291,5	316	265	232 269	273
IV	246–248	288	252 285	253–258 306	264	235 266	247 275
Base aus I u. II	246–248	288	252 285	253–258 306	264	235 266	247 245

Tabelle 1. Eigenschaften der Substanzen III und IV sowie der Base aus I und II

Aus der Identität der Base der Verbindungen I und II mit Substanz IV ergibt sich eindeutig, daß im Nucleotid des Faktors III das phenolische Hydroxyl in 5-Stellung zur Zuckerkomponente sich befindet.

Mit Hilfe des hier geschilderten einfachen Weges wird es möglich sein, die Stellung von Substituenten im Benzimidazol anderer „Cobalamine“ mit einem asymmetrischen Benzimidazol-Anteil aufzuklären.

Gulland und Macrae⁵) ermittelten die Struktur von 1-[Tetraaceto-β-glucosido]-5-methyl-imidazol durch Methylierung am N₃ mit Methyljodid, Umsetzen zum Hydrochlorid und Abspalten des Zuckers durch Hydrolyse mit konz. Salzsäure bei 150 °C, wobei 1,4-Dimethylimidazol erhalten wurde. Der von uns eingeschlagene Weg ist zwar mit diesem verwandt, dadurch aber, daß uns die Methylierung am N₃ des Imidazol-Anteils bereits im nativen Faktor III gelang, erübrigt sich die vorhergehende Isolierung des Nucleotids bzw. Nucleosids. Es sei vermerkt, daß die N₃-Methylierung an Cobalaminen eine selektive Reaktion ist und z. B. ohne Überschuß an CN⁻-Ionen versagt.

Eingegangen am 30. April 1956 [Z 340]

Nachtrag:

K. Folkers und Mitarbb. (Privatmitteilung⁶) konnten zeigen, daß das Nucleosid von Faktor III 5-Hydroxy-1-(α-D-ribofuranosyl)-benzimidazol ist. Der Beweis für die Stellung des phenolischen Hydroxyls besteht in einer schrittweisen Behandlung des Nucleosides mit Diazomethan und Methyljodid. Die anschließende alkalische Hydrolyse gibt ein Monomethyl-o-phenylendi-amin, das durch Umwandlung in 1-Methyl-6-methoxy-benzimidazol identifiziert wurde.

Eingegangen am 22. Mai 1956 [Z 340]

Zur Symptomatik der Toxikologie von HN₃ beim Menschen

Von Dr. med. G. RENTSCH, Halle/Saale

Bei eigenen Arbeiten mit Stickstoffwasserstoffsäure bestand Gelegenheit, das Vergiftungsbild beim Menschen kennen zu lernen. Da die spärliche, meist medizinisch-pharmakologische Literatur über HN₃ weit verstreut ist, sei an dieser Stelle auf die Symptomatik beim Menschen eingegangen. Die bei unseren Untersuchungen verwendeten Säuren waren 5–10%ige Lösungen von HN₃ in Chloroform, hergestellt nach der Vorschrift J. v. Brauns¹). Schon Th. Curtius²), der Entdecker der Verbindung, hatte festgestellt, daß die ätherischen und alkoholischen Lösungen von HN₃ den eigentümlichen, unerträglichen Geruch, welcher dem Gas eigen ist, in weit höherem Maße besitzen, als die wäßrige HN₃. Dasselbe scheint für die Lösung von HN₃ in Chloroform zuzutreffen. Ihm³) und nachfolgenden Autoren waren Kopfschmerzen, Schwindel und Entzündung der Nasenschleimhaut angefallen. Nach eigenen Beobachtungen genügen Spuren von HN₃ in der Luft, um

⁵ J. M. Gulland u. T. F. Macrae, J. chem. Soc. [London] 1933, 662.

⁶ C. H. Shunk, F. M. Robinson, J. E. McPherson, M. M. Gasser u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

¹ J. v. Brauns, Liebigs Ann. Chem. 490, 126 [1931].

² Th. Curtius u. R. Radenhausen, J. prakt. Chemie 11, 43, 207 [1891].

³ Th. Curtius, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3026 [1890].