

auch an eine Hemmung der Triosephosphat-Dehydrierung durch Inaktivierung des Enzymproteins zu denken gewesen. Die in Tab. 2 dargestellten Versuche demonstrieren jedoch, daß die H_2O_2 -Konzentrationen bei intakten Zellen eine nur geringfügige Hemmung der Triosephosphat-Dehydrogenase-Aktivität bewirken, die nicht zur Erklärung der Glykolyse-Hemmung ausreicht. Wiederum besteht völlige Analogie zu den carcinostatisch wirksamen Äthylenimmin-Verbindungen, die zwar *in vitro* Triosephosphat-Dehydrogenase hemmen⁶), jedoch *in vivo* die Enzymaktivität nur wenig beeinflussen und die Glykolyse-Hemmung durch Senkung des DPN-Spiegels bewirken^{3, 7}). Im Gegensatz dazu über Glykolyse-Hemmstoffe wie Jodessigsäure auf die DPN-Konzentration keinen Einfluß aus und hemmen die Glykolyse durch Inaktivierung des Enzyms Triosephosphat-Dehydrogenase³) (s. Tab. 2).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß H_2O_2 ein Absinken der DPN-Konzentration in Ascitustumorzellen verursacht und dadurch die Triosephosphat-Dehydrierung und damit die Glykolyse hemmt. Bei Zusatz von Nicotinsäureamid bleiben diese Wirkungen des H_2O_2 aus. Eingegangen am 29. August 1958 [Z 667]

- ¹⁾ O. Warburg, W. Schröder, H. Gewitz u. W. Völker, Naturwissenschaften 45, 192 [1958]; vgl. diese Ztschr. 70, 324 [1958]. — ²⁾ H. Maass u. G. H. Rathgen, Strahlentherapie 103, 668 [1957]. — ³⁾ H. Holzer, P. Glogner u. G. Sedlmayr, Biochem. Z. 330, 59 [1958]. — ⁴⁾ H. Holzer u. H. Kröger, Klin. Wschr. 36, 677 [1958]. — ⁵⁾ G. Beisenherz, H. J. Boltze, Th. Bücher, R. Czok, K. H. Garbade, E. Meyer-Arendt u. G. Pfeiderer, Z. Naturforsch. 8b, 555 [1953]. — ⁶⁾ H. Holzer, Die Medizinische 1956, 576. — ⁷⁾ I. M. Roitt, Biochem. J. 63, 300 [1956].

N-Oxyde der Adenosin-phosphate

Von Dr. F. CRAMER und Dr. K. RANDERATH

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Nach G. B. Brown¹⁾) kann man Adenin und Adenosin mit Hydrogenperoxyd in Eisessig in die entsprechenden 1-N-Oxyde überführen. Diese Reaktion gelingt auch in schwach saurer, wäßriger Lösung (pH 4) und kann dann auf Adenosin-5'-monophosphat (AMP), -diphosphat (ADP) und -triphosphat (ATP) übertragen werden. Man erhält so unter schonenden Bedingungen und in guten Ausbeuten AMP-1-N-oxyd (λ_{max} 232 $m\mu$, R_f 0,37²), ADP-1-N-oxyd (λ_{max} 232 $m\mu$, R_f 0,12) und ATP-1-N-oxyd (λ_{max} 233 $m\mu$, R_f 0,04). Wir prüfen gegenwärtig, ob der Nucleotid-Rest des ADP-N-oxydes durch Polynucleotid-Phosphorylase³) in Polynucleotide eingebaut wird.

ADP-1-N-oxyd: 200 mg ADP-Na₃ werden in 10 ccm Wasser gelöst und je 1 ccm 2 n Essigsäure und 30 proz. Hydrogenperoxyd hinzugefügt. Die Lösung wird mit etwas Na-acetat auf pH 4 gepuffert und 4 Tage bei 20 °C belassen. Dann wird in der üblichen Weise wie auf ADP aufgearbeitet und das ADP-N-oxyd isoliert.

Eingegangen am 11. August 1958 [Z 662]

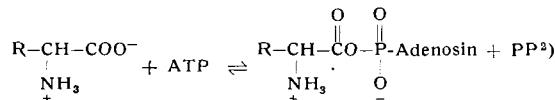
- ¹⁾ M. A. Stevens, D. I. Magrath, H. W. Smith u. G. B. Brown, J. Amer. chem. Soc. 80, 2755 [1958]; M. A. Stevens u. G. B. Brown, ebenda 80, 2759 [1958]. — ²⁾ R_f -Werte in Isopropanol(60)-1 proz. wässr. Ammoniumsulfat(40), aufsteigend. — ³⁾ M. Grunberg-Manago, P. J. Ortiz u. S. Ochoa, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 20, 269 [1956].

Synthese von Aminosäure-Adenylsäure-Anhydriden^{*)}

Von Dr. R. LAMBERT, Ass. Prof. Dr. F. ZILLIKEN und Prof. Dr. S. GURIN

Department of Biochemistry, University of Pennsylvania, Philadelphia/USA

Gemischte Anhydride von L- α -Aminosäuren und 5'-Mononucleotiden, die als erste Stufe in der biologischen Aktivierung von Aminosäuren wahrscheinlich gemacht wurden¹⁾, sind bisher



in geringer Ausbeute und wechselndem Reinheitsgrad aus den α -Aminosäurechloriden und dem Disilbersalz des AMP³) oder aus den freien Aminosäuren und Adenylsäure mit Hilfe des Khoranaschen Reagens dargestellt worden⁴⁾). Die Synthese von L-Leucyladenylat aus α -Acidoisocaproyladenylat ist kürzlich angedeutet⁵) und daraufhin beschrieben⁶⁾ worden. Eine jüngst erschienene Mitteilung über die Synthese dieser energiereichen Anhydride aus den Carboxy-Verbindungen⁷⁾ veranlaßt uns, schon jetzt über unsere Ergebnisse zu berichten.

Die N-Cbz-Aminosäuren wurden in wässrigem Pyridin mit Khoranaschem Reagens mit einem 5'-Mononucleotid bei 0 °C zur Reaktion gebracht. Die so erhaltenen Cbz-aminosäure-adenylate

ließen sich in saurer Lösung bei 0 °C mit dem von R. Kuhn⁸⁾ für die Halbhydrierung von N-substituierten Aminozucker-nitrilen vorgeschlagenen Katalysator glatt und unter Erhaltung der Anhydrid-Bindung in die Monochlorhydrate der freien Aminosäure-adenylate verwandeln. Das in 90 proz. Reinheit anfallende Hydrierungsprodukt enthält, offenbar durch Eigenzerfall, wenig AMP und Aminosäure. Zur chemischen Charakterisierung dienten die nachfolgenden Kriterien: 1. Kathodische Wanderung bei pH 1,9, Stillstand bei pH 6,8 im Elektropherogramm. In neutraler Lösung trotz starker Kühlung rascher Zerfall. 2. Mit Hydroxylamin spontane Bildung von Hydroxamsäuren. 3. Unveränderte Amino-Gruppe in 6-Stellung des Purin-Anteils an Hand des UV-Spektrums. 4. Periodatverbrauch (1 mol JO_4^- /1 mol Adenylat) zwecks Ausschluß weiterer Substitution im Riboseanteil. 5. Gesamtphosphor-Bestimmungen.

347 mg AMP (1 mMol) und 2,51 g N-Cbz-D,L-Valin (10 mMol) werden in 4,0 ccm Pyridin und 1,2 ccm Wasser gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter beständigem Rühren mit einer auf 0 °C vorgekühlten Lösung von 1,03 g (5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 3 ccm Pyridin versetzt. Nach 45 min wird mit Eiswasser auf 25 °C verdünnt und nach weiteren 5 min der N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid rasch in der Kälte abgesaugt. Das klare Filtrat wird fünfmal mit dem doppelten Volumen Äther bei 0 °C extrahiert. Die gegen Ende der Extraktion leicht trübe, wässrige Phase wird sodann der Gefriertrocknung unterworfen. Ausbeute: 531 mg (91 % d.Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers, welches frei von Cbz-Aminosäuren ist, aber noch etwa 2,5 % AMP und eine geringe Menge des symmetrischen Dinucleotides der Adenylsäure enthält. Das Cbz-aminosäure-adenylat wandert im Elektropherogramm bei pH 6,8 zur Anode, etwa halb soweit wie AMP unter gleichen Bedingungen.

300 mg frisches Palladium-oxyd-hydridat/Bariumsulfat werden in 5 ccm 50 proz. Äthanol für 40 min bei Zimmertemperatur vorhydriert. Alsdann werden 150 mg N-Cbz-D,L-Valin-Adenylat in 10 ccm 50 proz. Äthanol und 0,6 ccm konz. Salzsäure gelöst. Die Lösung wird zum vorhydrierten Katalysator gegeben, auf 0 °C gekühlt und bei Normaldruck 10–15 min unter Schütteln hydriert. Nach Abzentrifugieren des Katalysators in der Kälte wird das Adenylat mit dem zehnfachen Volumen kaltem Acetons ausgefällt, aus 10 ccm kaltem 50 proz. Äthanol mit Aceton umgefällt, mit ab. Äther gewaschen und über P_2O_5 bei 0,1 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 92 mg (73 % d.Th.); P gefunden 6,41 %, berechnet 6,28 %. Periodat-Verbrauch: 0,92 Mol, berechnet: 1,0 Mol. Das UV-Spektrum war identisch mit demjenigen des AMP (λ_{max} 257 $m\mu$ pH 1,0 und λ_{max} 259 $m\mu$ pH 11). Das Präparat enthält etwas weniger als 3,3 % freies AMP. Die Hydroxamsäure-Bildung betrug 0,92 mMol per mMol Valin-Adenylat. Die Substanz enthält 7,60 % Cl, berechnet für das Monochlorhydrat 7,39 %.

Ebenso wurden die Cbz-Aminosäure-Adenylate sowie die freien Aminosäure-Adenylate des Glycins, des D-Valins und der nachfolgenden D,L-Aminosäuren dargestellt: Alanin, Phenylalanin, Tryptophan, Leucin, Lysin und Asparagin. An Abweichungen sind erwähnenswert: kürzere Reaktionszeit (25 min) zur Darstellung von Cbz-Alanin-Adenylat, -Lysin-Adenylat und -Tryptophan-Adenylat und ein Lösungsmittelverhältnis von Pyridin:Wasser = 6:1,2 pro mMol AMP. Cbz-Tryptophan wurde in Tetrahydrofuran/Wasser (2:3) hydriert. Im Falle des D-Valin-Adenylates haben wir uns vergewissert, daß im Laufe der Synthese keine Racemisierung eingetreten ist. $[\alpha]_D = -22,0^\circ$ ($c = 2,5$; 20 % HCl).

Eingegangen am 22. Juli 1958 [Z 655]

- ^{*)} Kurze Originalmitteilung, die anderwärts nicht mehr veröffentlicht wird. — Die Untersuchungen wurden ausgeführt mit Mitteln der National Science Foundation. — ¹⁾ M. B. Hoagland, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 16, 288 [1955]. — ²⁾ Abkürzungen: ATP = 5'-Adenosin-triphosphat; AMP = 5'-Adenosin-monophosphat; PP = Pyrophosphat; Cbz = Carbobenzoxy. — ³⁾ J. A. De Moss, S. M. Genuth u. G. D. Novelli, Proc. nat. Acad. Sci. USA 42, 325 [1956]. — ⁴⁾ P. Berg, Fed. Proc. 16, 152 [1957]. — ⁵⁾ Th. Wieland, diese Ztschr. 70, 81 [1958]. — ⁶⁾ Th. Wieland, F. Jaenicke, H. Merz u. M. Ossorio, Liebigs Ann. Chem. 613, 95 [1958]. — ⁷⁾ M. A. Karasek, P. Castelfranco, K. Moldave u. A. Meister, Fed. Proc. 17, 996 [1958]; P. Castelfranco, K. Moldave u. A. Meister, J. Amer. chem. Soc. 80, 2335 [1958]. — ⁸⁾ R. Kuhn u. H. J. Haas, diese Ztschr. 67, 785 [1955].

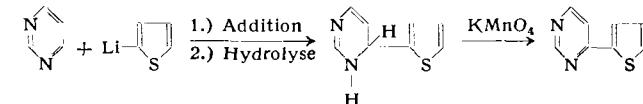
Reaktionen des Pyrimidins

Von Prof. Dr. H. BREDERECK, Dr. R. GOMPPER und Dipl.-Chem. H. HERLINGER

Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der T. H. Stuttgart

Acetale des Malondialdehyds (z. B. 1-Methoxy-1,3,3-triäthoxypropan) geben mit Formamid in guter Ausbeute Pyrimidin¹⁾). Wir konnten aus dieser Reaktion durch Anwendung heterogener Katalyse ein kontinuierliches Verfahren entwickeln.

Pyrimidin addiert bereits bei Raumtemperatur Phenylmagnesiumbromid in 3,4-Stellung. Anschließende Hydrolyse und Oxydation (mit $KMnO_4$) liefert 4-Phenylpyrimidin. Noch leichter (bei -20 bis -30 °C) werden lithium-organische Verbindungen addiert, z. B.:



Beispiele: 4-Phenylpyrimidin, Fp 60 °C, 4-p-Tolylpyrimidin, Fp 74 °C, 4-p-Anisylpyrimidin, Fp 85 °C, 4-(2'-Furyl)-pyrimidin, Fp 61 °C, 4-(2'-Thiazolyl)-pyrimidin, Fp 110 °C, 4-(2'-Benzthiazolyl)-pyrimidin, Fp 174 °C. Die Verbindungen wurden durch Derivate, UV- und IR-Spektren charakterisiert.

Quaternierungsreaktionen treten jeweils nur an einem N des Pyrimidins ein. Solche Umsetzungen führen wir aus mit Dialkylsulfat, p-Toluol-sulfosäureester, Bromacetophenon u. a. Auch die allgemeine Methode zur Darstellung von Aminoxyden ließ sich in der Pyrimidin-Reihe mit Erfolg anwenden²⁾. Da der Pyrimidin-Ring oxydativ aufgespalten wird, erhielten wir das N-Oxyd nur mit 18 % Ausbeute. Bei 4,6-disubstituiertem Pyrimidin ist die Ringaufspaltung erschwert. Dadurch steigt die Ausbeute an N-Oxyden.

Beispiele: 4-Methylpyrimidin-N-Oxyd, Fp 81 °C, Ausb. 28%; 4,6-Dimethylpyrimidin-N-Oxyd, Fp 112 °C, Ausb. 75%; 4-Methyl-6-phenylpyrimidin-N-Oxyd, Fp 138 °C, Ausb. 74 %.

Pyrimidin neigt ebenso wie Pyridin zur Bildung von Additionsverbindungen. Z. B. entsteht ein Di-Jodchloridaddukt (Fp 171 °C), ebenso Additionsverbindungen (1:1) mit Metallsalzen wie CoCl_2 , ZnCl_2 , CdCl_2 . Die elektrophile Substitution am Pyrimidin verläuft schwer. Es gelang jedoch, Pyrimidin-hydrochlorid mit Brom (über das Hydrobromid) in 5-Brompyrimidin überzuführen.

Damit wurden erstmals elektrophile und nucleophile Substitutionsreaktionen am Pyrimidin vorgenommen.

Eingegangen am 10. Februar 1958 [Z 574]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

¹⁾ H. Bredereck, R. Gompper u. G. Morlock, Chem. Ber. 90, 942 [1957].
²⁾ R.H. Wiley u. St.C. Slaymaker, J. Amer. chem. Soc. 79, 2233 [1957].

Darstellung des Amidosulfonsäurefluorids

Von Priv.-Doz. Dr. R. APPEL und Dipl.-Chem. W. SENKPIEL
Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Die Darstellung des bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Fluorids der Amidosulfonsäure, $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{F}$, gelingt durch Umsetzung von Amidosulfonsäure-chlorid¹⁾ mit Kaliumfluorid in siedendem Acetonitril. Die Konstitution des $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{F}$ wurde durch Analyse, Molekulargewicht und Hydrolyseversuche sichergestellt.

Das Amidosulfonsäurefluorid (Fp 8 °C) ist eine wasserklare Flüssigkeit, die bei 46–47 °C/0,3 Torr ohne Zersetzung siedet und sich durch eine bemerkenswerte Stabilität auszeichnet. Im Gegensatz zum Amidosulfonsäurechlorid, das mit Wasser explosionsartig reagiert, löst sich das Fluorid in Wasser ohne Reaktion auf. Erst langsam erfolgt Hydrolyse zu $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ und HF. Ähnlich verläuft auch die Einwirkung von $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{F}$ auf Alkohole, Ammoniak und Amine. Das Fluorid löst sich in Acetonitril, Essigester, Äther und Chloroform; seine Löslichkeit in Benzol, Toluol und Cyclohexan ist nur gering. Eingegangen am 6. August 1958 [Z 660].

¹⁾ R. Appel u. G. Berger, Chem. Ber. 91, 1339 [1958].

Über Aminosulfonylfluorid und dessen N-Carbonyl-Verbindung

Von Dr. H. JONAS und Dr. D. VOIGT
Anorganisch-wissenschaftliches Laboratorium
der Farbenfabriken Bayer A. G., Leverkusen

Nachdem es uns gelungen war, aus N-Carbonyl-sulfaminsäure-chlorid¹⁾ mit Natriumfluorid das N-Carbonyl-sulfaminsäure-fluorid zu erhalten, bestand Aussicht auf erfolgreiche Darstellung des bisher unbekannten Aminosulfonylfluorids. In der Tat setzt sich die Isocyanat-Gruppe dieses Fluorids mit Verbindungen um, die reaktionsfähigen Wasserstoff enthalten, und kann unter schroffen Bedingungen selektiv zur Amino-Gruppe verseift werden. Aus N-Carbonylsulfaminsäurefluorid (Fp ca. –40 °C, Kp 62 °C), gelöst in einem inerten Lösungsmittel, erhält man zwischen –5 ° und –15 °C mit einer äquimolekularen Menge Wasser, verdünnt mit Aceton oder Dioxan, unter Wärmeentwicklung zunächst die wenig stabile N-Fluorsulfonylcaramidsäure, die beim Erwärmen des Reaktionsgemisches unter Decarboxylierung das Aminosulfonylfluorid liefert. Dieses läßt sich nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Fraktionierung im Vakuum leicht rein erhalten.

Aminosulfonylfluorid ist bei Zimmertemperatur eine wasserklare, ölige Flüssigkeit (Fp 8 °C, Kp₁₂ 88 °C, d₄²⁰ = 1,7118 g cm^{–3}). Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Eisessig ergab einen Wert von 105 (ber. 99). Schwefel-, Stickstoff- und Fluorbestimmungen ergaben 32,3 % S (ber. 32,36 %), 14,1 % N (ber. 14,14 %) und 19,1 % F (ber. 19,19 %).

Aminosulfonylfluorid ist mit vielen organischen Lösungsmitteln mischbar, in Wasser löst es sich unter schwacher Wärmetönung. Erst beim Erhitzen der wässrigen Lösung auf ca. 80 °C tritt schlagartig Hydrolyse ein. Eingegangen am 6. August 1958 [Z 661].

¹⁾ R. Graf, Chem. Ber. 89, 1071 [1956].

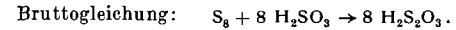
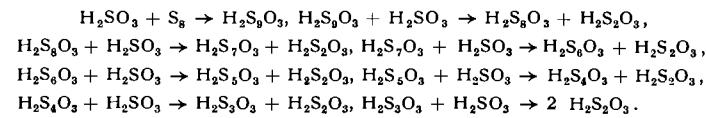
Reaktion von schwefliger Säure mit elementarem Schwefel

Über Säuren des Schwefels, XI¹⁾
Von Priv.-Doz. Dr. MAX SCHMIDT
und Dipl.-Chem. H. HEINRICH

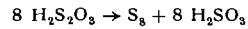
Institut für Anorganische Chemie der Universität München

Schwefel kann, analog der Umsetzung mit nucleophilen Agentien wie Na_2SO_3 im Alkalischen, die unter Aufspaltung des S_8 -Ringes und nachfolgendem Abbau der gebildeten kettenförmigen Schwefelverbindungen verläuft²⁾, auch in saurer Lösung mit schwefliger Säure reagieren.

Die Verhältnisse sind erheblich komplizierter als im Basischen, weil die Umsetzungen langsamer verlaufen, vor allem aber, weil dabei die sehr unbeständigen freien Sulfanmonosulfonsäuren gebildet werden. Diese werden von schwefliger Säure stufenweise bis zur Thioschwefelsäure abgebaut, die ebenfalls instabil ist und über SO_3 und H_2S schließlich wieder in die Ausgangsstoffe Schwefel und SO_2 zerfällt, die erneut miteinander in Reaktion treten können. Der Schwefel muß in feinster Verteilung vorliegen. Das haben wir durch Lösen in organischen Lösungsmitteln und anschließende Zugabe eines Lösungsmittlers bis zur Homogenisierung der wässrigen (H_2SO_3) und organischen (S)-Phase erreicht. Die Reaktion läuft ab wie folgt:



Es folgt der Zerfall der in wässriger Lösung bei Normaltemperatur unbeständigen Thioschwefelsäure nach der Bruttogleichung



in die Ausgangsstoffe. Die freien Sulfanmonosulfonsäuren konnten durch kombinierte Titrationsverfahren sicher nachgewiesen, aber auch in Form ihrer relativ unbeständigen Silbersalze isoliert und untersucht werden.

Wie schweflige Säure reagieren auch ihre organischen Derivate, z. B. p-Toluolsulfinsäure. Daß die Sulfanmonosulfonsäuren nicht immer quantitativ in die Ausgangsprodukte zerfallen, sondern auch in die beständigeren Sulfanmonosulfonsäuren (Polythionsäuren) übergehen können, erschließt einen völlig neuen Weg zur Deutung der Vorgänge in der Wackenroderschen Flüssigkeit.

Eingegangen am 12. August 1958 [Z 663]

¹⁾ X. Mitt.: s. M. Schmidt, B. Wirwoll u. E. Fliege, diese Ztschr. 70, 506 [1958]. – ²⁾ M. Schmidt u. G. Talsky, Chem. Ber. 90, 1673 [1957].

Beitrag zur Lösung des Problems der Wackenroderschen Flüssigkeit

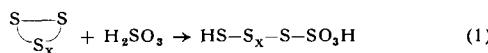
Über Säuren des Schwefels, XII¹⁾

Von Priv.-Doz. Dr. MAX SCHMIDT
und Dipl.-Chem. H. HEINRICH

Institut für Anorganische Chemie der Universität München

Nach einer Hypothese von H. Stamm und M. Goehring²⁾ soll in der Wackenroderschen Flüssigkeit $\text{S}_2(\text{OH})_2$ bzw. S_2^{2+} als Schlüsselprodukt auftreten. Versuche von H. B. van der Heijde mit markiertem Schwefel 1954³⁾ widerlegten aber die Annahme eines Gleichgewichtes zwischen H_2S und SO_2 einerseits und symmetrischer thioschwefliger Säure $\text{S}_2(\text{OH})_2$.

Homogene organisch-wässrige Lösungen von Schwefel in schwefliger Säure enthalten nach längerem Stehen wie die Wackenrodersche Flüssigkeit neben Schwefel und SO_2 freie Polythionsäuren wechselnder Kettenlängen¹⁾. Danach erklären sich die Vorgänge bei der Reaktion von H_2S mit überschüssigem SO_2 in wässriger Lösung folgendermaßen: Zunächst wird H_2S von SO_2 zu Schwefel oxydiert, der in feinster Verteilung als S_8 bzw. S_6 anfällt und mit weiterer H_2SO_3 sofort zu Sulfanmonosulfonsäuren reagiert, die das Schlüsselprodukt bei der Bildung von Polythionsäuren darstellen. Ihre primäre Kettenlänge hängt nach



von der Molekulgröße des vorliegenden Schwefels ab. Da sie dauernd zerfallen und gleichzeitig neu gebildet werden, liegen sie in der Lösung im Gleichgewicht neben S und SO_2 vor. Nach drei