

Es liegt ihm die Annahme zugrunde, daß Farnesyl-pyrophosphat unter Allyl-Umlagerung ein solches Hydrochinon zum Mono-nerolidyläther (XII) alkyliert (Gleichung 1) und dieser dann in einem Mehrzentrenprozeß mit einem zweiten Farnesyl-pyrophosphat unter Abspaltung des Chinons Squalen (XIII) liefert (Gleichung 2). Die

Aufgabe des für die Squalen-Synthese unentbehrlichen TPNH wäre es dann, das gebildete Chinon wieder zum Hydrochinon zu reduzieren (Gleichung 3).

Ein ähnlicher Kreisprozeß läßt sich auch mit dem Paar Dihydroliponsäure und Liponsäure an Stelle des Paares Hydrochinon und Chinon formulieren. Doch sollte man dann erwarten, daß die Squalen-Synthese aus Farnesyl-pyrophosphat durch As₂O₃ gehemmt wird, was nach unseren Experimenten nicht der Fall ist. Die Entscheidung darüber, ob unsere Spekulationen den Vorgang richtig beschreiben, muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben. Wir haben sie vorgetragen, weil sie eine einfache Erklärung dafür geben, wie die reaktionsmechanistisch sonst schwer zu formulierende Verknüpfung zweier Sesquiterpen-Einheiten „Schwanz an Schwanz“ zum Triterpen zustandekommt. Diese „irreguläre“ Verknüpfung von Terpen-Einheiten ist bei der Biogenese vieler Naturstoffe beteiligt¹⁶⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe, Dr. Karl Folkers für die Überlassung der 1-¹⁴C-Mevalonsäure und den Chemischen Werken Hüls für größere Mengen Methallylchlorid.

Eingegangen am 10. November 1958 [A 918]

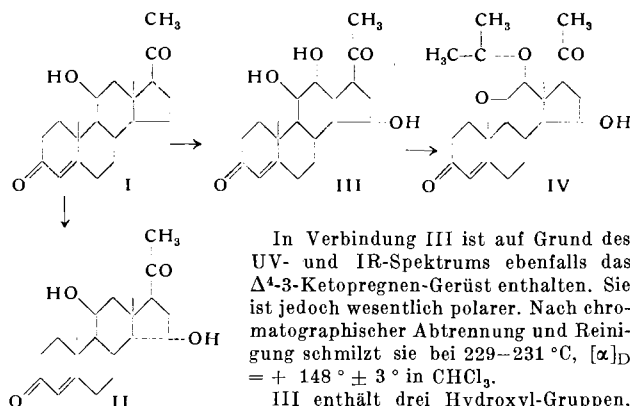
Zuschriften

Bildung eines vicinalen cis-Diols der Steroid-Reihe auf mikrobiellem Wege

Von Dr. rer. nat. ALFRED SCHUBERT,
Dipl.-Chem. R. SIEBERT und cand. chem. L. KOPPE

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm, Jena

Bei der Einwirkung einer Submerskultur des Pilzes *Calonectria decora*, dessen Enzym im Steroid-Gerüst die 12- und 15-Stellung zu hydroxylieren vermag, auf 11 β -Hydroxy-progesteron (I) wurden im Rohextrakt zwei Umsetzungsprodukte papierchromatographisch festgestellt, beim Umsatz des stereoisomeren 11 α -Hydroxy-progesterons nur eines¹⁾. Nach der Säulenchromatographie an Silicagel wird zuerst 11 β ,15 α -Dihydroxy-progesteron (II, Fp 173–175 °C, $[\alpha]_D^{20} + 230 \pm 3^\circ$ in CHCl₃) isoliert; Monoacetat: Fp 224–228 °C, $[\alpha]_D^{20} + 165 \pm 3^\circ$ in CHCl₃. Die Oxydation von II mit CrO₃ in Eisessig führt zu Δ^4 -Pregnen-tetraon(3.11.15.20)¹⁾.



In Verbindung III ist auf Grund des UV- und IR-Spektrums ebenfalls das Δ^4 -3-Ketopregnen-Gerüst enthalten. Sie ist jedoch wesentlich polarer. Nach chromatographischer Abtrennung und Reinigung schmilzt sie bei 229–231 °C, $[\alpha]_D^{20} + 148 \pm 3^\circ$ in CHCl₃.

III enthält drei Hydroxyl-Gruppen, die mit Chromsäure in Eisessig oxydierbar sind. Das entstehende hydroxyl-freie, nicht kristallisierende Keton besitzt im IR-Spektrum eine 5-Ring-Keto-Bande bei 1748 cm⁻¹, sowie eine sehr starke Bande bei 1710 cm⁻¹. III bildet eine Diacetoxy-Verbindung, Fp 250–254 °C, $[\alpha]_D^{20} + 132 \pm 3^\circ$ in CHCl₃. Außerdem entsteht mit Aceton IV und mit Monokaliumtriätylosmiat in Eisessig eine rot-violette Komplexverbindung²⁾; im IR-Spektrum wird in Methylchlorid eine Schulter bei 1695 cm⁻¹ gefunden. Somit ergibt sich:

1. 2 sek. OH-Gruppen, von denen eine in 11 β -Stellung steht, sind vicinal und in cis-Stellung angeordnet.
2. Eine OH-Gruppe besitzt eine innermolekulare Wasserstoff-Brückenbindung nach der Keto-Gruppe an C 20.
3. Eine OH-Gruppe steht im Ring D an C 15 oder C 16.

Unter Berücksichtigung früherer Ergebnisse^{1, 3)} ist III 11 β , 12 β , 15 α -Trihydroxy-progesteron. Damit ist u.W. erstmalig mikrobiell ein vicinales cis-Diol in der Steroid-Reihe hergestellt worden.

Eingegangen am 12. August 1958 [Z 691]

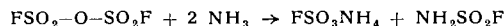
¹⁾ A. Schubert, G. Langbein u. R. Siebert, Chem. Ber. 90, 2576 [1957].
²⁾ R. Criegee, B. Marchand u. H. Wannovius, Liebigs Ann. Chem. 550, 99 [1942]. — ³⁾ A. Schubert u. R. Siebert, Chem. Ber. 91, 1856 [1958].

Amidosulfonsäurefluorid durch Ammonolyse von Disulfurylfluorid

Von Priv.-Doz. Dr. R. APPEL
und cand. chem. G. EISENHAUER

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Trisulfurylfluorid, S₃O₆F₂, erleidet bei der Reaktion mit Ammoniak totale Ammonolyse der S–O–S-Bindung, wogegen die S–F-Bindungen größtenteils intakt bleiben¹⁾. Unter den Reaktionsprodukten wurde das Amidosulfonsäurefluorid vermutet²⁾. Nachdem wir das NH₂SO₂F näher studieren konnten^{3, 4)}, lag die Ammonolyse des Disulfurylfluorids, S₂O₅F₂, nach



nahe, die auch tatsächlich so verläuft (S₂O₅F₂ in Acetonitril, –15 °C bis 0 °C, gasförmiges Ammoniak). Das Amidosulfonsäurefluorid bleibt im Lösungsmittel und kann leicht nach Entfernen des Ammoniumfluorsulfonats und des Acetonitrils erhalten werden. Es ist mit dem nach ³⁾ dargestellten Präparat identisch; Ausbeute bei 40 % d.Th.

Eingegangen am 10. November 1958 [Z 695]

¹⁾ R. Appel, G. Voigt u. E. H. Sadek, Naturwissenschaften 43, 496 [1956]. — ²⁾ R. Appel, Habilitationsschrift Heidelberg, 1955, S. 99. — ³⁾ R. Appel u. W. Senkpiel, diese Ztschr. 70, 572 [1958]. — ⁴⁾ Vgl. auch H. Jonas u. D. Voigt, ebenda 70, 572 [1958].

Neue Darstellung von Disulfurylfluorid

Von Priv.-Doz. Dr. R. APPEL
und cand. chem. G. EISENHAUER

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Disulfurylfluorid kann durch Umsetzung von Schwefeltrioxyd mit Antimonpentafluorid sowie durch Reaktion von As₂O₅ mit Fluorsulfonsäure gewonnen werden¹⁾. Wir erhielten es einfach und mit guter Ausbeute bei der Einwirkung von Chloreyan auf Fluorsulfonsäure. Man leitet gasförmiges ClCN in auf 90–100 °C erhitzte Fluorsulfonsäure ein. Die Reaktion verläuft unter CO₂- und HCl-Abspaltung. Es wird von nicht umgesetzter Fluorsulfon-

säure abdestilliert, wobei auch etwas Fluorsulfonylisoocyanat²⁾ mit übergeht, welches sich leicht durch Waschen mit 98proz. Schwefelsäure entfernen läßt; Kp nach erneuter Destillation 51 °C/760 mm; Ausbeute: Aus 87 g Fluorsulfonsäure 43 g reines S₂O₅F₂. Die Stöchiometrie dieser Umsetzung ist sehr komplex, worüber wir ausführlich später berichten werden.

Eingegangen am 10. November 1958 [Z 696]

¹⁾ E. Hayek u. W. Koller, Mh. Chem. 82, 942 [1951]; E. Hayek, A. Aignesberger u. A. Engelbrecht, Mh. Chem., 86, 735 [1955]. — ²⁾ H. Jonas u. D. Voigt, diese Ztschr. 70, 572 [1958].

Über die Herstellung fester Borwasserstoffe

Von Dr. R. KÖSTER

Maz-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr

Die vollständige Hydrierung¹⁾ der flüssigen Bortrialkyle BR₃ führt bei Temperaturen um 200 °C in einer komplizierten verlaufenden Reaktion zu festen, nicht flüchtigen, meist gelbbraun gefärbten Bor-Verbindungen, die außer Bor noch Wasserstoff und Kohlenstoff enthalten. Bei geeigneter Ausführung der Reaktion kann ohne weiteres der gesamte Bor-Anteil der verwandten Bortrialkyle in „konzentrierter“ Form als fester Stoff gewonnen werden.

Durch eine Hydrierung der bereits festen Produkte gelingt es leicht, den Kohlenstoff der braugelben, pulverförmigen Stoffe weitestgehend in flüchtige Kohlenwasserstoffe überzuführen. Man erhält dann hellgelbe bis farblose Borwasserstoffe mit Bor-Gehalten von 80 % bis 90 % (Mannit-Methode nach oxydativem, nassem Aufschluß). Die hochpolymeren, in den herkömmlichen organischen Lösungsmitteln unlöslichen Stoffe ähneln in ihren Eigenschaften den von A. Stock u. a.²⁾ aus Diboran und anderen flüchtigen Borwasserstoffen dargestellten gelb gefärbten Verbindungen der Formel (BH)_x, haben aber z. B. etwa die Zusammensetzung (BH_{0,7-0,8})_x.

Beim Erhitzen gehen die nahezu farblosen Stoffe in braune bis braunschwarze Produkte über. Diese enthalten über 90 % elementares Bor. Die dabei einzig möglichen Verunreinigungen sind außer etwas Kohlenstoff allenfalls noch etwas Sauerstoff.

Die Untersuchung dieser jetzt so leicht zugänglichen festen Hydride wird fortgesetzt.

Eingegangen am 9. Januar 1958*) [Z 564]

¹⁾ R. Köster, diese Ztschr. 68, 383 [1956]; 69, 94, 684 [1957]. — ²⁾ A. Stock u. W. Mathing, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1469–75 [1936]; vgl. auch: A. B. Burg u. H. I. Schlesinger, J. Amer. chem. Soc. 55, 4009–20 [1933]. *) Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht.

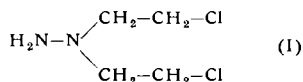
N,N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin und seine cancerotoxische Wirksamkeit

Von Dipl.-Chem. R. PREUSSMANN,

cand. med. C. SATZINGER und Dr. med. D. SCHMÄHL

Laboratorium der Chirurgischen Universitäts-Klinik, Freiburg/Br.

N,N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin (I), ein Analogon des N-Lost, erhält man asym. Diäthanolhydrazin¹⁾ sowohl durch vorsichtiges Chlorieren mit POCl₃ als auch nach Schutz



der freien NH₂-Gruppe mit dem Phthalyl-Rest durch Reaktion mit SOCl₂ und nachfolgende Abspaltung mit konz. HCl. Das Hydrochlorid von I bildet weiße Nadelchen; Fp 133–135 °C (aus Alkohol/Petroläther). I reduziert ammoniakalische Silber-Lösung und ist oxydationsempfindlich. In wäßriger, HCO₃-haltiger Lösung zeigt I die für die N-Loste charakteristische Chlor-Abspaltung, die vollständig verläuft, jedoch erheblich langsamer als beim N-Lost. Nach 2 h ist ein Äquivalent Cl abgespalten (Halbwertszeit), während die des zweiten erst nach 70 h beendet ist.

Die toxiologische Prüfung der Substanz an Ratten ergab bei einmaliger intravenöser Gabe eine mittlere letale Dosis (DL₅₀) von 14 mg/kg, bei vierfacher Unterteilung der Gesamtdosis betrug sie 32 mg/kg. Das Vergiftungsbild entsprach dem des Stickstoff-Losts. Die cancerotoxische Wirkung wurde am subcutan wachsenden Yoshida-, Jensen- und C-Sarkom sowie am Walker- und DS-Carcinosarkom der Ratte an insgesamt 138 Tieren geprüft. Die Therapie begann bei einem Tumorgewicht von 3–5 g. Die Dosierung betrug bei vierfacher Unterteilung der Gesamtdosis 8, 12 bzw. 16 mg/kg, stets intravenös. Bei allen Tieren zeigte sich eine Hemmung des Geschwulstwachstums, die bei der höchsten Dosierung am deutlichsten war. Die Versuchstiere lebten etwa doppelt so lange wie die Kontrolltiere. Endgültige Heilungen wurden nur beim Yoshida- und Jensen-Sarkom in etwa 20 % bei der höchsten Dosis beobachtet. Auffallend war, daß auch das

Wachstum des DS-Carcinosarkoms und des C-Sarkoms, die gegen die gebräuchlichen alkylierenden Agentien resistent sind^{2, 3)}, gehemmt wurde.

I ist in der vorliegenden Form zur Therapie nicht geeignet, weil die therapeutische Breite zu gering ist. Es besteht Hoffnung, die Substanz durch Kopplung an eine geeignete Trägermolekel — ähnlich wie bei den N-Losten⁴⁾ — in eine „Transportform“⁵⁾ zu überführen. Dafür bietet I vielfältige Möglichkeiten.

Die Arbeit wurde durch die „Deutsche Forschungsgemeinschaft“ ermöglicht.

Eingegangen am 30. Oktober 1958 [Z 698]

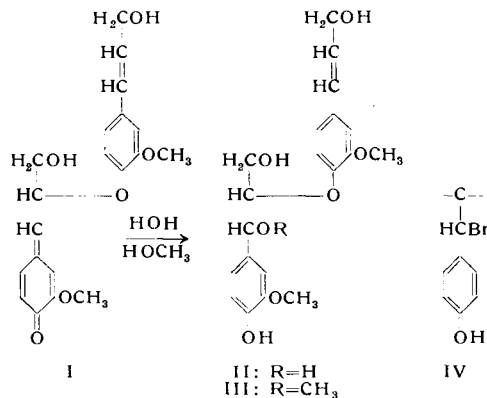
¹⁾ L. Knorr u. H. W. Brownsden, Chem. Ber. 35, 4474 [1902]; A. K. Plissow, Ukrain. Chem. J. 3, 125 [1928]; Z. 1930, 1, 2876. — ²⁾ D. Schmähel u. T. Rieseberg, Naturwissenschaften 43, 475 [1956]. — ³⁾ D. Schmähel u. D. Steinhoff, unveröffentl. — ⁴⁾ N. Brock, Arzneimittelforsch. 8, 1 [1958]. — ⁵⁾ H. Druckrey, Dtsch. med. Wschr. 77, 1534 [1952]; Klin. Wschr. 33, 784 [1955].

Nachweis von Chinonmethiden bei der enzymatischen Bildung des Lignins

Von Prof. Dr. K. FREUDENBERG, Dr. G. GRION und J. M. HARKIN

Institut für die Chemie des Holzes und der Polysaccharide, chemisches Institut der Universität Heidelberg

Da natürliches Fichtenlignin und künstliches, durch enzymatische Dehydrierung des Coniferylalkohols gebildetes Lignin übereinstimmen¹⁾, dürfen die Zwischenprodukte der enzymatischen in-vitro-Synthese auch als Bausteine des natürlichen Lignins angesehen werden. Die Konstitution der drei wichtigsten dimeren Zwischenstufen zeigt den Bildungsweg: Zuerst entsteht ein mesomeres Radikal, das sich zu dimeren Chinonmethiden stabilisieren sollte. Eines von diesen addiert Wasser und bildet das Dimere II, das isoliert wurde. Bei der enzymatischen Dehydrierung des Coniferylalkohols in Methanol/Wasser (3:7 Vol), tritt eine neue Substanz auf, die in der Verteilungsapparatur abgetrennt wurde. Sie wird auch, neben anderen Produkten, gewonnen, wenn Coniferylalkohol bei 20 °C in Methanol mit Mangandioxyd und Luft dehydriert wird. Sie kristallisiert nach der Hydrierung der Doppelbindung als Dinitrophenyläther. Das Hydrierungsprodukt dieser Verbindung III läßt sich durch wäßrige Säure in das Hydrierungsprodukt der Verbindung II verwandeln, das als Dinitrophenyläther mit dem früheren Präparat²⁾ übereinstimmt. Die Vorstufe von II und III addiert demnach im einen Fall Wasser, im anderen Methanol. Dies ist vorstellbar, wenn man als Vorstufe das Chinonmethid I annimmt. Wenn die enzymatische Dehydrierung des Coniferylalkohols in hochkonzentrierten Lösungen von Sorbit oder Rohrzucker vorgenommen wird, entstehen gleichfalls neue Produkte, deren Laufzeit im Chromatogramm auf ein Addukt eines dimeren Bausteins mit diesen Polyhydroxy-Verbindungen schließen läßt (IIa, R = C₆H₁₃O₅ bzw. C₁₂O₂₁O₁₀).



Es ist für die Bildung des künstlichen Lignins gleichgültig³⁾, ob Laccase und Sauerstoff oder Peroxydase und begrenzte Mengen Peroxyd verwendet werden. Versetzt man eine Lösung des Coniferylalkohols in Dioxan/Wasser mit einer wäßrigen Lösung von Peroxydase und gibt nach dem Zentrifugieren vorsichtig H₂O₂ hinzu, so tritt bei genügender Konzentration die kräftige, rein gelbe Farbe der Chinonmethide auf, die in 15 min verschwindet. 20 sec nach der Zugabe fand sich eine dem Coniferylalkohol vorgelagerte, langwellige Bande. Die Differenzkurve zum Endprodukt (Gemisch der Dehydrierungsprodukte) hat ein Maximum bei 303 mμ. Sie fällt in 5 h vollständig ab. Das gelbe, brom-haltige Chinonmethid von Th. Zincke und O. Hahn⁴⁾ verliert gleichfalls seine Farbe, wenn die Lösung mit Wasser in Berührung kommt.