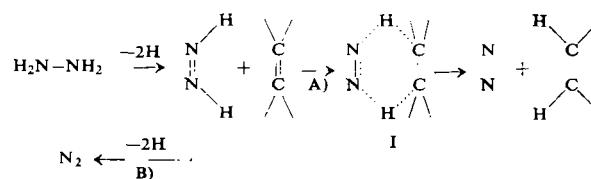


hydriert. Die Übertragung der beiden Wasserstoffatome geschieht stereospezifisch als cis-Addition, was auf einen cyclischen Übergangszustand hinweist [1, 9].



Mit Kalium-hexacyanoferrat(III) als Dehydrierungsmittel läßt sich das Verhältnis der Konkurrenzreaktionen A) und B) erfassen [1]. Die Auswertung der Hydrierungskurven verschiedener Olefine führt unter standardisierten Reaktionsbedingungen zu den relativen Hydrierungsgeschwindigkeiten (HG) der Tabelle 1:

Nr.	Olefin	rel. HG
1	Fumarsäure	100
2	Undecensäure	40
3	Maleinsäure	10
4	Methyl-fumarsäure	3
5	Methyl-maleinsäure	0,7
6	trans-Zimtsäure	10
7	cis-Zimtsäure	3
8	p-Dimethylaminozimtsäure	8
9	p-Methoxyzimtsäure	8
10	p-Chlorzimtsäure	8-9
11	p-Nitrozimtsäure	7-11
12	o-Chlorzimtsäure	11
13	$\alpha$ -Methyl- } zimtsäure	1,4
14	$\beta$ -Methyl- } zimtsäure	1,4

Tabelle 1

Diese Ergebnisse stützen die Formulierung I eines wenig polaren Mehrzentrenprozesses aus folgenden Gründen:

- Alkylsubstituenten an der Doppelbindung setzen die Hydrierungsgeschwindigkeit stark herab (vgl. 1 und 4; 3 und 5; 6 und 13 bzw. 14).
- trans-Olefine werden rascher hydriert als cis-Olefine, da nur bei letzteren die gegenseitige Störung der Substituenten im Übergangszustand durch Schrumpfung der Bindungswinkel in Richtung auf 109° zunimmt (vgl. 1 und 3; 6 und 7). Die Substituenteneffekte bei der Diimidreduktion ähneln damit erwartungsgemäß denen der Diensynthese [10].
- p-Substituenten in der Zimtsäure haben praktisch keinen Einfluß auf die Hydriergeschwindigkeit (vgl. 8 bis 12). Das wird verständlich, wenn der Übergangszustand wenig polar ist und stark auf der Seite der Ausgangskomponenten liegt, wie das nach dem Prinzip von Hammond [11] für stark exotherme Reaktionen (hier  $\sim 70$  kcal/Mol [2]) zu erwarten ist.

Eingegangen am 19. Februar 1962 [Z 221]

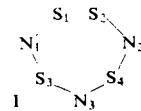
- Als I. Mitteilung gilt: S. Hünig, H. R. Müller u. W. Thier, *Tetrahedron Letters* 11, 353 (1961).
- E. J. Corey, W. L. Mock u. D. J. Pasto, *Tetrahedron Letters* 11, 347 (1961).
- F. Aylward u. M. Sawistowska, *Chem. and Ind.* 1961, 404, 433.
- E. E. van Tamelen, R. S. Dewey u. R. J. Timmons, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3725 (1961).
- R. S. Dewey u. E. E. van Tamelen, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 3729 (1961).
- E. J. Corey u. W. L. Mock, Privatmitteilung, demnächst in *J. Amer. chem. Soc.*
- E. Schmitz u. R. Ohme, *Angew. Chem.* 73, 807 (1961).
- R. Appel u. W. Büchner, *Angew. Chem.* 73, 807 (1961).
- E. J. Gorey, D. J. Pasto u. W. L. Mock, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2957 (1961).
- R. Huisgen, H. J. Sturm u. H. Wagenhofer, *Z. Naturforsch.*, im Druck.
- G. S. Hammond, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 334 (1955).

## Die Ringstruktur von Thio-trithiazylnitrat

Von Doz. Dr. Johannes Weiss

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Der Bau des Thio-trithiazyl-Kations,  $S_4N_3^+$  [1], konnte im Thio-trithiazylnitrat röntgenographisch bestimmt werden.  $S_4N_3NO_3$  kristallisiert monoklin, in der Raumgruppe  $C_{2h}^5-P2_1/c$ . Die Gitterkonstanten sind:  $a = 5,81 \text{ \AA}$ ,  $b = 10,42 \text{ \AA}$ ,  $c = 12,47 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 108^\circ$ , mit 4 Formeleinheiten in der Elementarzelle. Die Struktur ergab sich aus 3-dimensionalen Patterson- und Fourier-Synthesen. Das  $S_4N_3^+$ -Kation bildet danach einen 7-Ring (I). Ob dieser Ring völlig eben ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden.



Die S-N-Abstände wurden im Mittel mit 1,67 Å, der Abstand S1-S2 mit 1,94 Å gefunden.

Vorläufige Parameter:

$S_1$	0,937	0,058	0,124	$NO_3^-$ :
$S_2$	0,312	0,614	0,311	N 0,340 0,218 0,833
$S_3$	0,023	0,316	0,004	$O_1$ 0,533 0,167 0,944
$S_4$	0,648	0,385	0,125	$O_2$ 0,254 0,130 0,783
$N_1$	0,026	0,173	0,049	$O_3$ 0,313 0,175 0,338
$N_2$	0,648	0,268	0,180	
$N_3$	0,854	0,396	0,046	

Eingegangen am 21. Februar 1962 [Z 217]

[1] Über Thio-trithiazyl-Verbindungen vgl. M. Goehring: Ergebnisse und Probleme der Chemie der Schwefelstickstoff-Verbindungen. *Scientia Chimica*, Bd. 9, Akademieverlag, Berlin 1957.

## Isolierung von Substanz P aus Rinderhirn

Von Dr. H. Zuber und Dr. R. Jaques

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel

Die Isolierung der auf die glatte Muskulatur und den Blutdruck wirkenden Substanz P [1] gelingt mit guten Ausbeuten an „Sephadex“ und „Carboxymethyl-sephadex“.

132 kg Rinderhirn wurden nach Pernow [2,3] extrahiert. Ammoniumsulfat-Fällung des Extraktes ergab ein Rohprodukt (393 g; Aktivität [4] 100-150  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  S. D.). Nach Extraktion mit Eisessig (Rückstand: 273 g; Aktivität 500  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  S. D.; lösliche Fraktion: 80 g; Aktivität 500  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  S. D.) wurde die aktive Substanz mit Äther gefällt (39 g; Aktivität 10-15  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  S. D.). Der in 0,1 N Essigsäure gelöste Niederschlag wurde wiederholt an Sephadex G-25 [5] fraktioniert (vereinigte aktive Fraktionen: 3,0 g; Aktivität 1-2  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  S. D.). Adsorption der basischen Anteile der Sephadex-Fraktion an Oxycellulose und Elution mit Monochloressigsäure ergab eine weitere etwa 3-fache Anreicherung (1,16 g; Aktivität 0,5-1,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  S. D.). Das Gemisch der basischen Substanzen (vor allem basische Polypeptide) wurde durch wiederholte Chromatographie an Carboxymethyl-Sephadex (C-25) [5] weitgehend getrennt:

Säule I	Ausgangssubstanz	900 mg	Aktivität	0,5-1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ S. D.
	Hauptfraktion	20 mg	Aktivität	0,03 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ S. D.
Säule II	Hauptfraktion	2,9 mg	Aktivität	5-10 $\text{ng}/\text{cm}^3$ S. D. [6]

Eine weitere Reinigung gelang durch Hochspannungselektrophorese bei  $pH = 9,5$  (Aktivität 3  $\text{ng}/\text{cm}^3$  S. D.).

Die Substanz P, deren biologische Aktivität durch Chymotrypsin zerstört wird, verhält sich bei der Isolierung wie ein basisches Polypeptid (Rf-Wert 0,5 im Dünnschichtchromatogramm Silicagel auf n-Butanol/Pyridin/Essigsäure/Wasser).

30:20:6:24). Bei der Hochspannungselektrophorese ( $pH = 1,9$ ; Essigsäure/Amcisensäure/Wasser = 15:3:100) wandert sie etwa gleich weit wie Glutaminsäure oder Serin und bei  $pH = 9,5$  (0,25 M Triäthylammoniumcarbonat-Puffer) wie Arginin.

Totalhydrolyse der gereinigten Fraktion mit 6 N HCl ergab die Aminosäuren Lysin, Arginin, Asparaginsäure, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Valin, Isoleucin, Leucin, Phenylalanin. Wenn nicht-peptidische Begleitstoffe mit typischer Substanz P-Aktivität abwesend sind und alle Aminosäuren zu einem biologisch aktiven Polypeptid gehören, errechnet sich für dieses Peptid (100–130 µg) eine Aktivität von 0,5 ng/cm<sup>3</sup> S. D. (150000–300000 Eulersche Einheiten) [3, 7].

Die reinste Fraktion besitzt (bezogen auf die Menge an Peptidmaterial) am Meerschweinchen-Ileum und am Hühner-Coecum eine Aktivität von  $0,5 \text{ ng}/\text{cm}^3$ . S. D. Beim Kaninchen senken  $5 \text{--} 10 \text{ ng}/\text{cm}^3$  den Blutdruck um  $11 \text{--} 13 \text{ mm}$ . Am isolierten Rattenuterus ist die Schwellendosis auch hochgereiniger Fraktionen  $50 \text{--} 100$ -mal höher als am Meerschweinchen-Ileum und am Hühner-Coecum. Bis zu  $100000$  Einheiten/kg zeigten hochgereinigte Fraktionen an der Maus keine Schutzwirkung gegenüber Strychnin.

Eingegangen am 23. Februar 1962 [Z 219]

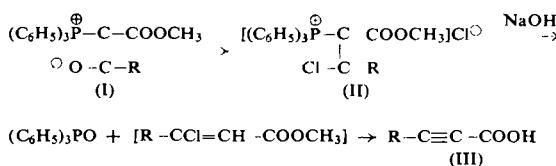
- [1] U. S. v. Euler u. J. H. Gaddum, J. Physiology 72, 74 (1931).
  - [2] U. S. v. Euler, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 181, 181 (1936).
  - [3] B. Pernow, Acta physiol. scand. 29, Suppl. 105, 1 (1953).
  - [4] Kontraktion des isolierten Meerschweinchen-Ileum in Tyrode-Lösung, 37°C, Badinhalt: 20 cm<sup>3</sup>; Atropin- und Pyribenzamin-Zusatz: Endkonzentration je  $2 \cdot 10^{-8}$  g S. D. = Schwellendosis/cm<sup>3</sup> Badflüssigkeit.
  - [5] Firma Pharmacia, Uppsala.
  - [6] 1 ng =  $10^{-3}$  µg =  $10^{-9}$  g.
  - [7] Da kein Standardpräparat zur Verfügung stand, ist eine genaue Angabe in Eulerschen Einheiten nicht möglich.

## Neue Synthese von Alkin-1-carbonsäuren-(1)

Von Dr. G. Märkl

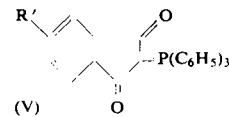
Chemisches Institut der Universität Würzburg

Die Darstellung von Alkin-1-carbonsäuren-(1) (III) aus Triphenylphosphin-acyl-carbomethoxy-methylenen (I) durch intramolekulare Wittig-Reaktion ist bekannt [1, 2]. Unsere Untersuchungen ergaben nun, daß man III in z. T. sehr guten Ausbeuten erhält, wenn man I mit  $\text{PCl}_5$  in Phosphoroxychlorid oder mit Vilsmeier-Reagentien [3] in die chlorierten Ylide II überführt und diese ohne vorherige Isolierung der Alkalibehandlung unterwirft:



Arbeitsvorschrift: a) mit  $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ : 10 mMol I in wenig  $\text{POCl}_3$  gelöst erwärmt man mit 12,5 mMol  $\text{PCl}_5$  15 min auf 80 °C. Das  $\text{POCl}_3$ , wird im Vak. abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mehrmals mit Eiswasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird 20 min mit wässriger methanol. Natronlauge zum Sieden erhitzt. — b) mit Dimethylformamid (DMF)/ $\text{POCl}_3$  [4]: 5 mMol I gibt man zu der 30 min vorher unter Kühlung bereiteten Mischung von 2 ml DMF und 4 ml  $\text{POCl}_3$ . Nach 20 h Stehen bei Raumtemperatur nimmt man in  $\text{CHCl}_3$  auf und verfährt weiter wie unter a) beschrieben. — c) mit DMF/ $\text{SOCl}_2$  [4]: 5 mMol I werden mit 2 ml DMF in 4 ml  $\text{POCl}_3$ , wie unter b) beschrieben umgesetzt. — d) mit Dimethylformamidchlorid [( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}-\text{CHCl}$ ) $\text{Cl}^\ominus$ ] (IV) [4]: 5 mMol I in wenig DMF gelöst lässt man mit 7,5 mMol IV 20 h stehen, nimmt in Chloroform auf und arbeitet weiter wie bei a) beschrieben.

Es wurden folgende Alkin-1-carbonsäuren-(I) (III) dargestellt: R=Phenyl-, Fp 134-136°C, Ausb. 73 % (a); R=p-Tolyl-, Fp 148°C, Ausb. 94 % (a), 100 % (b), 100 % (c), 96 % (d); R=p-Cl-Phenyl-, Fp 183-184°C, Ausb. 90 % (a); R=m-NO<sub>2</sub>-Phenyl-, Fp 141-142°C, Ausb. 94 % (a); R=m-(CH<sub>3</sub>O)-Phenyl-, Fp 107°C, Ausb. 39 % (a), 65 % (b), 93.5 % (c), 100 % (d); R=α-Naphtyl-, Fp 138°C, Ausb. 10 % (a), 84 % (b), 87 % (c); R=α-Furyl-, Fp 109-110°C, Ausb. 48 % (a), 56 % (b); R=Methyl-, Fp 74°C, Ausb. 17 % (a).



Die Umsetzung von I für R = Aryl- mit  $\text{PCl}_5$  verläuft in  $\text{HCCl}_3$  ganz anders als in  $\text{POCl}_3$ . Es bilden sich durch innermolekularen Ringschluß in 20 bis 40 % Ausbeute die sehr stabilen Ylide V.  $\text{R}'=\text{H}$ , dunkelrote Kristalle mit grünem Metallglanz,  $\text{Fp}$  294–296 °C [5],  $\lambda_{\text{max}}$  508  $\text{m}\mu$  in Benzol;  $\text{R}'=\text{CH}_3$ , dunkelrote Kristalle,  $\text{Fp}$  268–270 °C,  $\lambda_{\text{max}}$  508  $\text{m}\mu$ . Befinden sich in m-Stellung Substituenten mit +E-Effekt (z. B. -OCH<sub>3</sub>), dann tritt der Ringschluß bereits in  $\text{POCl}_3$  (Methode a) als Nebenreaktion ein unter Beeinträchtigung der Ausbeute an III.

Eingegangen am 27. Februar 1962 [Z 225]

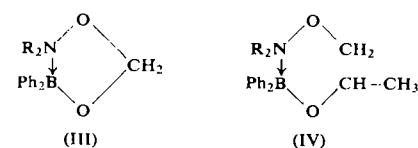
- [1] *S. T. D. Gough u. S. Trippett*, Proc. J. chem. Soc. (London) 1961, 302.
  - [2] *G. Märkl*, Chem. Ber. 94, 3005 (1961).
  - [3] Die Anregung hierzu danke ich Prof. Dr. *S. Hünig*.
  - [4] *H. H. Bosshard u. H. Zollinger*, Helv. chim. Acta 42, 1659 (1959).
  - [5] Unter experimenteller Mitarbeit von Dipl.-Chem. *H. Aman*.

## Dihydro-1.2.4.5-bordioxazol und Tetrahydro-1.2.5.6-bordioxazin [\*\*]

Von Doz. Dr. G. Zinner und Apotheker W. Ritter

Institut für Pharmazeutische Chemie  
und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/L.

Die ersten Vertreter der in der Überschrift genannten beiden neuen Ringsysteme erhielten wir durch Umsetzung der betr. noch nicht beschriebenen Hydroxylaminalkohole I und II mit Tetraphenyldiboroxyd:



Beispiele mit  $R_2 = -(CH_2)_5-$ : O-Hydroxymethyl-N,N-pentamethylenhydroxylamin (I, aus N-Hydroxypiperidin und Formaldehyd),  $K_{p12} 84^\circ C$ . — O-[2-Hydroxypropyl]-N,N-pentamethylenhydroxylamin (II, aus N-Hydroxypiperidin und Propylenoxyd),  $Fp$  179 bis  $181^\circ C$  ( $CCl_4$ ). — 1,1-Diphenyl-5,5-pentamethylen-dihydro-1,2,4,5-bordioxazol (III),  $Fp$   $166^\circ C$  (Äthanol). — 1,1-Diphenyl-3-methyl-6,6-pentamethylen-tetrahydro-1,2,5,6-bordioxazin (IV),  $Fp$   $150^\circ C$  (Äthanol).

Eingegangen am 27. Februar 1962 [Z 224]

[\*] 12. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate; 11. Mitt.: *G. Zinner*, Arch. Pharmaz. 294, 765 (1961).