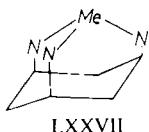


auf einfache Weise durch Mannich-Kondensation von Dibenzylketon mit Formaldehyd und Glykokoll erhalten werden [79]. Die Komplexbildungskonstanten für diesen Komplexbildner sind: Cu^{2+} 16,02, Ni^{2+} 8,11 und Co^{2+} 9,48.

F. Lions und *K. V. Martin* [80] berichteten über Komplexsalze mit Urotropin-Struktur, die sich vom cis-1,3,5-Triamino-cyclohexan ableiten, und denen im Hinblick auf das Ringsystem die allgemeine Formel LXXVII kommt.



LXXVII

Als Komplexbildner dienten die Kondensationsprodukte des Triamins mit Salicylaldehyd, Naphthol-(2)-aldehyd-(1) und Pyridin-aldehyd-(2). Es wurden die sechszähligen Komplexe von Co^{2+} , Co^{3+} , Fe^{2+} und Rh^{3+} in kristallisierter Form isoliert.

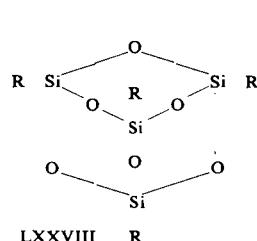
17. Abschließende Bemerkungen

Wie in der ersten zusammenfassenden Darstellung so blieb auch in dieser Zusammenfassung die Literatur über Urotropin selbst unberücksichtigt.

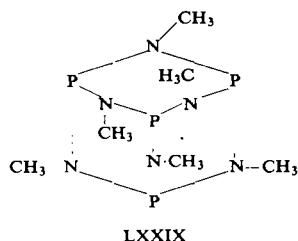
Obwohl nur die organischen Ringsysteme mit Urotropin-Struktur in dieser Literaturzusammenstellung erfaßt werden sollten, darf zum Abschluß noch auf einige

[80] J. Amer. chem. Soc. 79, 1572 (1957).

organische Verbindungen hingewiesen werden, denen ein rein anorganisches Ringsystem dieser Struktur zugrunde liegt. Es sind dies einmal die von *E. Wiberg* und *W. Simmler* [81] bei der Hydrolyse von Alkyltrichlorsilanen erhaltenen 1,3,5,7-Tetraalkyl-2,4,6,8,9,10-hexaoxa-silamantane der allgemeinen Formel LXXVIII, die von *R. R. Holmes* [82] durch Kondensation von Phosphortrichlorid mit überschüssigem Methylamin erhaltene Verbindung der Formel LXXIX und die von *H. Nöth* und *H. J. Vetter* [83] beschriebene analoge Verbindung aus Arsentrichlorid und Methylamin.



LXXVIII



LXXIX

Abschließend läßt sich feststellen, daß die stürmische Entwicklung, welche die Chemie der Verbindungen mit Urotropin-Struktur in den letzten Jahren genommen hat, auch in Zukunft noch viele, interessante Ergebnisse erwarten läßt, die sowohl methodisch als auch erkenntnismäßig eine wertvolle Bereicherung der organischen Chemie darstellen dürften.

Ein eingegangen am 10. November 1961 [A 181]

[81] Z. anorg. allg. Chem. 282, 330 (1955); 283, 401 (1956). Zur Strukturbestimmung siehe: *G.-M. Schwab*, *J. Grabmaier* u. *W. Simmler*, Z. physikal. Chem., Neue Folge 6, 376 (1956).

[82] J. Amer. chem. Soc. 83, 1334 (1961).

[83] Naturwissenschaften 48, 553 (1961).

Organische Schwefelverbindungen in Gemüse- und Futterpflanzen

VON PROF. DR. A. I. VIRTANEN [*]

LABORATORIUM DER STIFTUNG FÜR CHEMISCHE FORSCHUNG, BIOCHEMISCHES INSTITUT
HELSINKI (FINNLAND)

Viele Pflanzen, die der menschlichen Ernährung dienen, enthalten Verbindungen, aus denen sich in enzymatischer Reaktion physiologisch wirksame Substanzen bilden. Gewöhnlich befinden sich solche Verbindungen und die mit ihnen reagierenden Enzyme in verschiedenen Zellen, so daß die Wirkstoffe erst beim Zerkleinern der Pflanzen entstehen können. Beispiele sind die zu Tränen reizende Substanz der Zwiebel, antibiotisch wirkende Spaltprodukte von Cystein-S-oxyden sowie die kropfbildenden Substanzen aus Brassica-Arten.

Einleitung

Es gibt Gemüsepflanzen, denen seit Jahrtausenden eine heilende oder gesund erhaltende Wirkung zugeschrieben wird. Knoblauch, Zwiebel, Kresse und Kohl sind einige Beispiele. In Osteuropa und Kleinasien gehören große

Mengen roher Zwiebeln oder rohen Knoblauchs zur normalen Nahrung. Die Ernährungswissenschaft hat dieser Überlieferung bisher kaum Aufmerksamkeit geschenkt, denn Wirkungen der genannten Art ließen sich zum Teil durch die in der Pflanze enthaltenen Vitamine und Mineralstoffe erklären, zum Teil mußten – soweit

[*] Nach einem Vortrag auf der Conference on Organic Sulfur Compounds in Natick, Mass. (USA) am 12. Oktober 1961. – Die hier beschriebenen Arbeiten sind Teil eines Forschungspro-

grams unter dem U.S. Public Law No. 480, 83rd Congress. Die Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Zwiebel wurden anfänglich von der Rockefeller Foundation unterstützt.

verantwortlich sein, die man eher zu den Drogen als zu den Nahrungsmitteln rechnete.

Viele Gemüsepflanzen enthalten Verbindungen, aus denen sich in enzymatischer Reaktion physiologisch wirksame Substanzen (Aromastoffe, Antibiotica, Schilddrüsen-Hemmstoffe) bilden, sobald die Pflanzen zerkleinert werden. In der unversehrten Pflanze befinden sich die Vorstufen solcher Substanzen und die mit ihnen reagierenden Enzyme in verschiedenen Zellen [1]. Enzymatische Umwandlungen sind daher erst nach Zerstörung der Zellen möglich. Denaturiert man die Enzyme vor der Zerkleinerung durch Erhitzen oder durch Behandeln der Pflanzen mit kaltem Alkohol, so können sich die physiologisch wirksamen Substanzen nicht mehr bilden, und ihre Vorstufen lassen sich isolieren. Rohe und gekochte Gemüse unterscheiden sich also beträchtlich. Dies gilt u. a. für Zwiebeln und damit verwandte Gewächse sowie für Pflanzen aus der Familie der Kreuzblütler (*Cruciferae*).

Schwefelverbindungen aus Zwiebel und Knoblauch

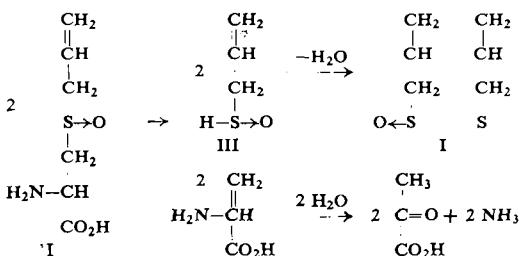
Allixin und Allin

Gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts wurden die schlecht riechenden Öle untersucht, die man durch Wasserdampf-Destillation aus einigen *Allium*-Arten erhält. Es sind Alkylsulfide. Vor 18 Jahren konnten Cavallito et. al [2] die Struktur (I) einer antibiotischen Verbindung aufklären, die sich in zerkleinertem Knoblauch findet. Sie nannten die Substanz Allixin.



(I) hat einen milden, nicht allzu unangenehmen Knoblauchgeruch und ist recht unbeständig. Das im Knoblauchöl enthaltene Allyldisulfid und -trisulfid bildet sich sekundär aus (I).

Einige Jahre später konnten Stoll und Seebeck [3] auch die Vorstufe des Allixins aus Knoblauch gewinnen. Sie erwies sich als S-Allylcystein-S-oxyd (II) und wurde Allin genannt. Bei der Zerkleinerung des Knoblauchs katalysiert das Enzym Allinase die erste Stufe der im Schema 1 dargestellten Umwandlung.



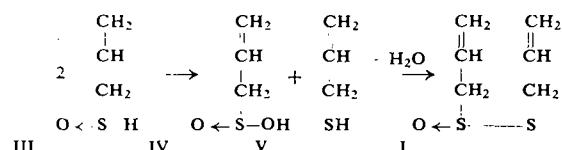
Schema 1. Umwandlung von Allin (II) in Allixin (I) durch Allinase

[1] L. Guignard, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 111, 249 (1890).

[2] C. J. Cavallito, J. S. Buck u. C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. 66, 1952 (1944).

[3] A. Stoll u. E. Seebeck, Helv. chim. Acta 32, 197 (1949); Advances in Enzymol. 11, 377 (1951).

zerkleinertem Knoblauch enthaltenen Abbauprodukte konnten wir keine Verbindung der Masse 90 (= Allylsulfensäure, III) finden. Wahrscheinlich disproportional Allylsulfensäure also sogleich nach ihrer Bildung zu Allylsulfinsäure (IV) und Allylmercaptan (V), die miteinander zum Allicin (I) kondensieren (Schema 2). Auch Challenger [4] hält diese Reaktionsfolge für möglich.



Schema 2. Bildung von Allicin (I) aus Allylsulfensäure (III)

Nach Stoll und Seebeck reagiert Allinase nur mit Cystein-Derivaten, die als S-Oxyde vorliegen und in denen die zweite am Schwefel haftende Gruppe aliphatisch ist. S-Benzylcystein-S-oxyd wird nicht abgebaut. Dagegen fanden wir in Zwiebeln ein Enzym, das auch diese Verbindung spaltet. Die Enzyme aus Knoblauch und Zwiebel unterscheiden sich etwas hinsichtlich *pH*-Optimum und Stabilität, aber beide entfalten ihre höchste Aktivität gegenüber dem Allyl-Derivat, beide reagieren nur mit Sulfoxiden und beide werden durch Pyridoxalphosphat aktiviert. Ein Enzym, das sowohl S-Alkylcysteine als auch die entsprechenden S-Oxyde umsetzt, isolierten Gmelin et al. [5] aus Samen der tropischen Leguminose *Albizia lophanta*.

Synthetisches S-Allyl-L-cystein-S-oxyd ist am Schwefelatom racemisch. Stoll und Seebeck spalteten das Diastereomerengemisch durch fraktionierte Kristallisation. Die rechtsdrehende Komponente erwies sich als identisch mit natürlichem Allin. Sie wird rasch und quantitativ durch Allinase abgebaut. Dagegen verläuft der Abbau des linksdrehenden Isomers sehr viel langsamer. Derivate des D-Cysteins bleiben unverändert.

Matikkala und Virtanen [6] fanden in Zwiebeln S-Methyl- und S-(n-Propyl)-L-cystein-S-oxyd als Vorstufen der (I) entsprechenden Alkylthio-alkylsulfinate. Letztere wirken auf viele grampositive und grammnegative Bakterien sowie auf Hefezellen und Pilze antibiotisch [7], allerdings schwächer als Allixin. Allylcystein-S-oxyd ließ sich in Zwiebeln nicht nachweisen.

Das tränentreibende Prinzip der Zwiebeln

Nach Späre und Virtanen [8] ist auch die kristallin erhaltene Vorstufe der zu Tränen reizenden Substanz in Zwiebeln ein S-Alkenylcystein-S-oxyd. Papierchromatographisch verhält sich das Derivat wie Allin, es hat auch die gleiche Bruttoformel, aber beim enzymatischen

[4] F. Challenger: Aspects of the Organic Chemistry of Sulfur. Butterworths, London 1959, S. 56.

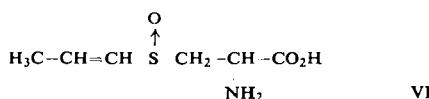
[5] R. Gmelin, G. Hasenmaier u. G. Strauss, Z. Naturforsch. 12b, 687 (1957).

[6] A. J. Virtanen u. E. J. Matikkala, Acta chem. scand. 13, 1898 (1959).

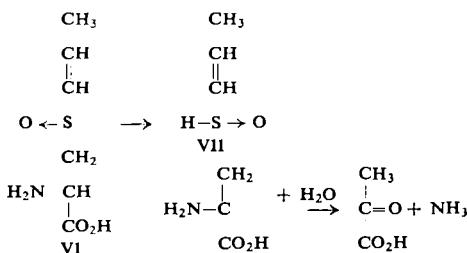
[7] L. V. Small, J. H. Bailey u. C. J. Cavallito, J. Amer. chem. Soc. 69, 1710 (1947).

[8] A. I. Virtanen u. C.-G. Späre, Suomen Kemistilehti B 34, 72 (1961).

Abbau von Alliin bildet sich kein tränentreibendes Produkt. Die Vorstufe ist (+)-S-Propenyl-L-cystein-S-oxyd.



Nach dem enzymatischen Abbau von (VI) findet man äquivalente Mengen Pyruvat und Ammoniak. Bei der massenspektrographischen Untersuchung einer wäßrigen Lösung von (VI), die mit einem dialysierten Enzympräparat aus Zwiebel behandelt worden war, beobachteten wir eine starke Bande bei der Masse 90. Bei höheren Massen trat kein Signal auf [9], wohl aber eine schwächere Bande bei der Masse 73, die durch Abspaltung einer OH-Gruppe aus der Substanz der Masse 90 zu erklären sein könnte. Dem entspricht, daß man bei der Massenspektrographie von Dimethylsulfoxid (Masse 78) auch ein Signal bei der Masse 61 findet. Die tränentreibende Substanz ist also wahrscheinlich Propenylsulfensäure (VII) (Masse 90), die sich nach Schema 3 aus S-Propenyl-L-cystein-S-oxyd (VI) bildet.



Schema 3. Bildung von S-Propenylsulfensäure (VII) aus S-Propenyl-L-cystein-S-oxyd (VI)

Man kennt keine aliphatischen Sulfensäuren. Möglicherweise wird die tränentreibende Substanz (VII) durch die Lage der Doppelbindung stabilisiert. Auf jeden Fall ist auch ihre Lebensdauer gering und ihre Untersuchung entsprechend schwierig.

Niegisch und *Stahl* [10] hatten bei der massenspektrographischen Analyse der Aromastoffe aus Zwiebeln in der bei -80°C abgefangenen Fraktion eine Substanz der Masse 90 gefunden, für die sie die Struktur $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHS}$ (β -Hydroxy-propanthial) vorschlugen. Da die Vorstufe der tränentreibenden Verbindung jetzt als (VI) charakterisiert werden konnte, ist die Propanthial-Struktur unwahrscheinlich.

Bei der enzymatischen Spaltung von (VI) entsteht in großer Menge Propionaldehyd, der sich vermutlich sekundär aus der Propenylsulfensäure (VII) bildet. 2-Methyl- Δ^2 -pentenal tritt in zerkleinerten Zwiebeln auf. Es dürfte aus Propionaldehyd entstehen [11]. Weitere Produkte der enzymatischen und chemischen Spaltung des S-Propenylcystein-S-oxyds (VI) zeigt das Schema 4.

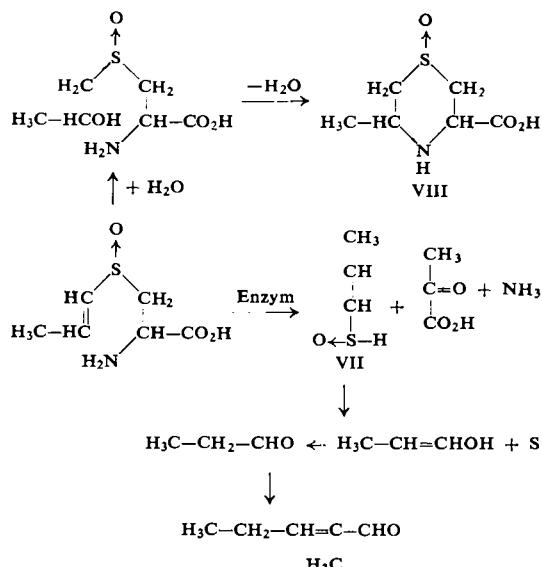
Vor einigen Jahren isolierten *Matikkala* und *Virtanen* [12–14] aus Zwiebeln ein neues cyclisches Sulfoxid der Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NS}$. Die Verbindung ent-

[9] T. Moisio, C.-G. Spdre u. A. I. Virtanen, Suomen Kemistilehti B, im Druck.

[10] W. D. Niegisch u. W. H. Stahl, Food Res. 21, 657 (1956).

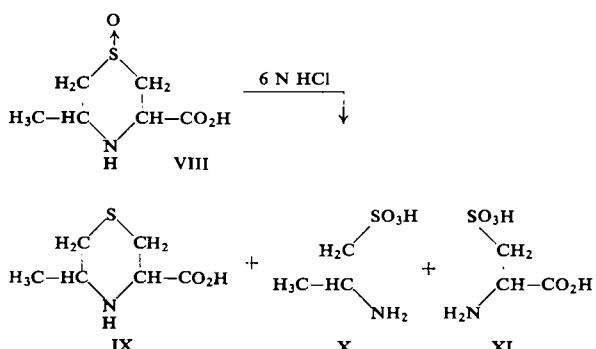
[11] A. I. Virtanen u. C.-G. Spdre, Suomen Kemistilehti B 34, 18 (1961); C.-G. Spdre u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 15, 1280 (1961).

[12] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Suomen Kemistilehti B 29, 134 (1956).



Schema 4. Produkte der enzymatischen und chemischen Spaltung von S-Propenylcystein-S-oxyd (VI)

hält eine Carboxyl- und eine Iminogruppe am gleichen Kohlenstoffatom. Beim Erhitzen mit 6 N Salzsäure disproportioniert sie, und es entstehen 2-Methyltaurin (X) und Cystinsäure (XI) als Oxydationsprodukte sowie der Thioäther (IX) als Reduktionsprodukt (Schema 5).



Schema 5. Disproportionierung von Cycloalliin (VIII)

Aus diesen und anderen Beobachtungen folgt für das cyclische Sulfoxid die Struktur VIII (3-Methyl-1,4-thiazan-5-carbonsäure-1-oxyd) [14, 15]. Diese Struktur ließ sich durch Synthese der Verbindung aus S-Allylcystein bestätigen [15]. Da (VIII) die gleiche Elementarzusammensetzung hat wie Alliin, wurde es als Cycloalliin bezeichnet. Damals war das Isomer (VI) des Alliins (II) noch nicht bekannt, und wir hielten es daher für möglich, daß sich Cycloalliin in der Zwiebel aus Alliin bildet [15]. Später zeigte es sich, daß Cycloalliin aus (VI) entsteht, wenn man eine Lösung dieser Substanz alkalisch macht. Wahrscheinlich ist also die Vorstufe (VI) der tränentreibenden Substanz auch die Vorstufe des Cycloalliins in der Zwiebel (vgl. Schema 4) [8]. Cycloalliin ist offenbar bereits in der unversehrten Zwiebel enthalten, denn beim Kochen von Zwiebeln mit 6 N

[13] E. J. Matikkala u. A. I. Virtanen, Suomen Kemistilehti B 30, 219 (1957).

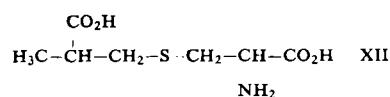
[14] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Suomen Kemistilehti B 31, 191 (1958).

[15] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Acta chem. scand. 13, 623 (1959).

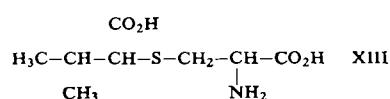
Salzsäure erhält man den Thioäther (IX) [16]. S-Propenylcystein-S-oxyd (VI) wird dagegen schon beim Erhitzen mit 0,5 N Salzsäure zerstört und cyclisiert in saurer Lösung nicht. (VIII) kann sich also nicht erst beim Kochen der Zwiebeln mit 6 N HCl aus (VI) bilden.

γ -Glutamylpeptide

Ein weiteres Cystein-Derivat fanden *Matikkala* und *Virtanen* [17] als Bestandteil eines γ -Glutamylpeptids in Zwiebeln. Es ist (-)-S-[2-Carboxyprop-1-yl]-L-cystein (XII), was durch Synthese aus L-Cystein und β -Brom-



isobuttersäure bewiesen werden konnte. Nach *Mizuhara* und *Oomori* [18] tritt die gleiche Verbindung in gebundener und freier Form in menschlichem Urin auf, doch ist der Genuß von Zwiebeln nicht als Ursache dafür anzusehen. Die gleichen Autoren [19] isolierten ein ähnliches Cystein-Derivat, S-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-cystein (XIII) aus dem Urin von Patienten mit hohem Cholesteringehalt im Blut, die unter Arteriosklerose oder Myxödem litten.



Vor einigen Jahren entdeckten wir in Zwiebeln zahlreiche Peptide, die bereits beim Kochen mit verdünnter (0,5 bis 1 N) Salzsäure hydrolysiert werden. Sie erwiesen sich sämtlich als γ -Glutamylpeptide. Vor zehn Jahren war Glutathion das einzige Peptid dieses Typs, das man kannte. Wir konnten die in der Zwiebel auftretenden Peptide an einer Dowex-1-Säule mit 1 N Essigsäure und anschließend mit 1 N Salzsäure fraktionieren. Ihre Isolierung gelang an einer Cellulosepulver-Säule mit Butanol/Essigsäure/Wasser als Lösungsmittel. Bis jetzt haben wir neun γ -Glutamylpeptide aus Zwiebeln kristallin gewonnen und ihre Struktur geklärt [20, 21]. Sie sind hier in der Reihenfolge aufgeführt, in der man sie von der Dowex-1-Säule eluiert.

1. γ -L-Glutamyl-L-valin
2. γ -L-Glutamyl-L-isoleucin
3. γ -L-Glutamyl-leucin
4. γ -L-Glutamyl-S-propenylcystein-S-oxyd
5. Äthylester des Peptids Nr. 9 (möglicherweise ein Kunstprodukt)
6. γ -L-Glutamyl-L-methionin

[16] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Suomen Kemistilehti B 15, im Druck.

[17] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 322, 8 (1960).

[18] S. Mizuhara u. S. Oomori, Arch. Biochem. Biophysics 92, 53 (1961).

[19] S. Oomori u. S. Mizuhara, Biochem. biophys. Res. Commun. 3, 343 (1960).

[20] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Suomen Kemistilehti B 34, 53 (1961).

[21] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, Suomen Kemistilehti B 34, 84 (1961).

7. γ -L-Glutamyl-S-methylcystein
8. γ -L-Glutamyl-L-phenylalanin
9. γ -L-Glutamyl-S-(2-carboxyprop-1-yl)-cysteinyl-glycin

Schwierigkeiten machte die Strukturaufklärung des Peptids Nr. 4. Sein Cysteinteil wird durch saure Hydrolyse selbst unter mildesten Bedingungen zersetzt. Die Hydrolyse gelang dann mit einem Enzympräparat aus Kalbsniere. Das Cystein-Derivat ließ sich kristallin isolieren und als S-Propenylcystein-S-oxyd (VI) identifizieren [21]. Es hatte dieselbe spezifische Drehung wie das in Zwiebeln frei vorkommende S-Propenylcystein-S-oxyd und konnte sich daher nicht durch Oxydation während der enzymatischen Hydrolyse des Peptids gebildet haben. Auch im Knoblauch treten zahlreiche γ -Glutamylpeptide auf, die zum Teil denen der Zwiebel gleichen. Von denen, die sich unterscheiden, konnten wir eines als γ -Glutamyl-S-allyl-L-cystein identifizieren [22]. Es wurde später unabhängig von *Suzuki* [23] isoliert.

Die Funktion der γ -Glutamylpeptide in Zwiebel und Knoblauch ist noch unklar. Sie treten in Knollen und Samen auf, hingegen nicht oder kaum in den grünen Teilen der Pflanzen. Möglicherweise handelt es sich also um Reservestoffe. Sobald grüne Blätter aus den Knollen hervortreten, verschwinden die γ -Glutamylpeptide rasch, ein Zeichen für ihre Beteiligung am Stoffwechsel stickstoffhaltiger Substanzen. Offenbar besteht also eine physiologische Ähnlichkeit zwischen dem Glutamin und den γ -Glutamylpeptiden. Merkwürdigerweise konnten wir in Zwiebeln weder eine γ -Glutamyl-Transferase finden, noch ein Enzym, das die γ -Peptidbindung zu hydrolysieren vermag. Enzyme beider Art kommen in Niere und Leber vor [24].

Meister [25] wies eine für Glutamin spezifische Transaminase nach. Wir erhielten mit einem dialysierten Enzympräparat aus Zwiebelblättern bei $pH = 7,4$ sehr kleine Mengen Alanin aus Pyruvat und γ -Glutamyl-S-propenylcystein-S-oxyd [26]. Ein aus Rattenleber nach der Vorschrift von *Meister* gewonnenes Enzympräparat war wirksamer als das Enzym aus Zwiebeln. Unklar bleibt, ob die Bedeutung der γ -Glutamylpeptide für den Stoffwechsel der Zwiebel in einer derartigen Transaminierung besteht.

Biologische Wirkung der Cystein-S-oxyde

Mindestens drei der in Zwiebeln vorkommenden Cysteinoxyde, nämlich S-Methyl-, S-Propyl- und S-Allylcystein-S-oxyd, können im menschlichen und tierischen Organismus in antibiotisch wirkende Alkylthio- bzw. Alkenylthiosulfinate übergehen. Diese Sulfinate hemmen in vitro Verdünnungen von 1:10000 bis 1:100000 das Wachstum von Staphylokokken und vielen anderen Bakterien. Die Allyl-Verbindung ist am wirksamsten.

Die antibiotische Wirkung von Zwiebeln variiert stark. Sie hängt vor allem von der Art ab, ändert sich aber auch mit den klimatischen Bedingungen. Homogenate von Zwiebeln, die in Finnland gewachsen sind, hemmen das Wachstum von Staphylokokken auch dann noch für 24 Stunden, wenn man sie mit dem 10- bis 15-fachen

[22] A. I. Virtanen u. I. Mattila, Suomen Kemistilehti B 34, 44 (1961).

[23] T. Suzuki, M. Sugii u. T. Kakimoto, unveröffentlicht.

[24] C. S. Hanes, F. J. Hird u. F. A. Isherwood, Biochem. J. 51, 25 (1952); F. J. Hird u. P. H. Springell, ibid. 56, 417 (1954).

[25] A. Meister u. S. V. Tice, J. biol. Chemistry 187, 173 (1950).

[26] A. I. Virtanen u. E. J. Matikkala, unveröffentlicht.

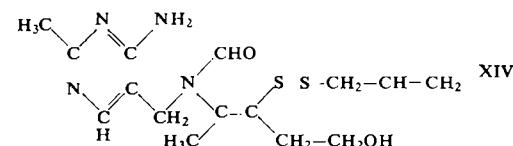
Volumen Wasser verdünnt. Die Aktivität von Knoblauch-Homogenaten ist 10- bis 20-mal größer. Die antibiotische Wirksamkeit dieser Pflanzen im menschlichen Organismus läßt sich allein aus in-vitro-Versuchen nicht abschätzen, denn es ist unklar, wie weit beim Kauen aus den Alkylsulfoxiden Alkylthiosulfinate entstehen und wie weit diese zu Disulfiden reduziert werden. Zwar wirken auch die Disulfide antibiotisch gegen Staphylokokken, aber sie sind schwächer als die Thiosulfinate. Vermutlich gelangt ein großer Teil der in Zwiebeln oder Knoblauch enthaltenen Alkylsulfoxide unverändert in den Darmkanal, wo sie durch die Darmflora in Thiosulfinate und Disulfide umgewandelt werden könnten. Wir fanden in Versuchen mit Darmbakterien vom *Coli*-Typ als Reaktionsprodukte von S-Allyl- und S-Propylcystein-S-oxyd die entsprechenden Disulfide, konnten den Reaktionsweg aber noch nicht feststellen [27]. Es ist also denkbar, daß der regelmäßige Genuss von Zwiebeln oder Knoblauch mit einer antibiotischen und daher regulierenden Wirkung auf die Darmflora verbunden ist. Daraus könnte sich der heilende oder vorbeugende Effekt dieser Pflanzen bei Darmstörungen erklären.

Eine wäßrige Lösung des tränentreibenden Faktors (VI) aus Zwiebeln zeigt keine antibiotische Aktivität. Ist man rohe Zwiebeln, so bildet sich diese Substanz auch im Mund und vielleicht im Darmkanal. Möglicherweise reizt und stimuliert sie die Schleimhäute.

Vor etwa 30 Jahren fanden *v. Kokas* und *v. Ludány* [28] bei Versuchen mit Hunden und Tauben, daß zerkleinerte Zwiebeln oder zerkleinerte Knoblauch in einer Verdünnung von 1:1000 die Bewegung der Darmzotten anregt. Gleichzeitig nimmt die Glucose-Resorption um 15 bis 20 % zu. Klee, Paprika und Pfeffer haben einen ähnlichen Effekt. Leider wurden diese in-vivo- und in-vitro-Versuche nie wiederholt.

H. von Euler hat mitgeteilt, daß intratumorale Injektion von Alliin in Jensen- und Benzypyren-Sarkomen bei Ratten in einigen Fällen das Verschwinden des Tumors zur Folge hatte [28a].

Nach *Fujiwara* und Mitarbeitern [29] sind Allithiamin und sein Propylhomolog wirksamer als Thiamin, wenn man sie Ratten gibt, deren Nahrung kein Vitamin B₁ enthält oder die unter Vitamin-B₁-Mangel leiden. *Yurugi* [29] fand, daß Allithiamin (XIV) bei der Umsetzung von Thiamin mit Alliin entsteht. Methyl- und Propylthiosulfinate reagieren ähnlich. Allithiamin und seine Homologe werden im Darm leichter resorbiert als Thiamin, so daß Alkylthiosulfinate möglicherweise einige Bedeutung für die „Aktivierung“ des Thiamins im Darm besitzen.



In Tabelle 1 sind die Mengen der bisher aus Zwiebeln isolierten Schwefelverbindungen angegeben. Sie machen zusammen 80 bis 90 % des in löslicher Form vorliegenden Schwefelgehaltes aus.

[27] *M. Saarivirta u. A. I. Virtanen*, unveröffentlicht.

[28] *E. v. Kokas u. G. v. Ludány*, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 169, 140 (1933).

[28a] Vgl. *A. Stoll u. E. Seebeck*, Advances in Enzymol. 2, 377 (1951).

[29] Vgl. *B. C. Johnson*, Annu. Rev. Biochem. 24, 419 (1955).

| | |
|--|------|
| S-Propylcystein-S-oxyd | 50 |
| S-Methycystein-S-oxyd | 200 |
| S-Propenylcystein-S-oxyd | 40 |
| Cycloalliin [a] | 2500 |
| γ-L-Glutamyl-(+)-S-propenyl-cystein-S-oxyd | 1300 |
| γ-L-Glutamyl-S-methycystein | 50 |
| γ-L-Glutamyl-methionin | 50 |
| S-(2-Carboxyprop-1-yl)-glutathion | 330 |

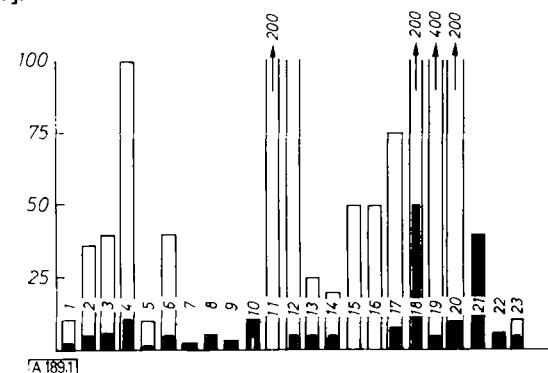
[a] Ein Teil des Cycloalliiins ist aus S-Propenylcystein-S-oxyd bei der Eluierung der Aminosäuren von der Amberlite-Säule mit Ammoniak entstanden.

Tabelle 1. Ungeschätzte Konzentration der bisher aus Zwiebeln isolierten Schwefelverbindungen [mg/kg Frischgewicht]

Schwefelverbindungen aus Kreuzblütlern

Senfölglicoside

Viele Pflanzen (*Cruciferae*, *Tropaeolaceae*, *Resedaceae* u. a.) enthalten Senfölglicoside. Beim Zerkleinern der Pflanzen bilden sich daraus in enzymatischer Reaktion Senföle (Isothiocyanate), die teilweise einen durchdringenden, aber nicht unangenehmen Geruch besitzen. Einige dieser Senföle wirken stark antibiotisch gegen Pilze, weniger stark gegen viele Bakterien (siehe Abb. 1) [30].



Isothiocyanate:

- 1. Methyl-
- 2. Äthyl-
- 3. Propyl-
- 4. Isopropyl-
- 5. Allyl-
- 6. Phenyl-
- 7. Benzyl-
- 8. Phenyläthyl-
- 9. m-Methoxybenzyl-
- 10. p-Methoxybenzyl-
- 11. p-Hydroxybenzyl-
(Sinalbin)
- 12. Methylthiopropyl-
- 13. Methylthiobutyl-
- 14. Methylthiopentyl-
- 15. Methylsulfonylpropyl-
(Glucoiberin)
- 16. Methylsulfonylpropyl-
(Glucoceriulin)
- 17. Methylsulfonylbutyl-

Thiocyanate:

- 18. Isopropyl-
- 19. Benzyl-
- 20. Phenyläthyl-

Andere Schwefelverbindungen:

- 21. Dibenzyl-carbothialdin
- 22. Na-Benzyl-dithio-
carbamat
- 23. Benzylammonium-
benzylidithiocarbamat

Abb. 1. Antibiotische Wirkung einiger Senföle (Isothiocyanate), Thiocyanate und anderer organischer Schwefelverbindungen. Weiße Felder: Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* 209 Innsbruck.

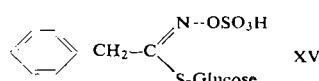
Schwarze Felder: Wirkung gegen *Penicillium glaucum*.

Ordinate: Geringste Konzentration (µg/ml), die das Wachstum hemmt.

Benzyl-isothiocyanat ist unter allen bekannten Senfölen das gegenüber Pilzen und Bakterien stärkste Anti-

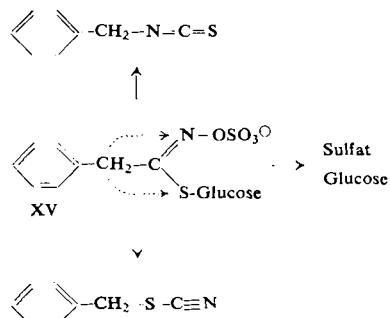
[30] *M. Saarivirta*, unveröffentlicht.

biotikum. Seine Vorstufe, ein Glucotropaeolin genanntes Benzylthioglucosid (XV), tritt in *Lepidium sativum* und *Tropaeolum majus* (Kapuzinerkresse) auf, die in Westeuropa als Gemüse verwendet werden.



Winter [31] untersuchte die antibiotische Wirkung beider Pflanzen im menschlichen Organismus und fand, daß bereits nach dem Genuß von 20 bis 30 g der Urin für viele Stunden gegen Staphylokokken und *Escherichia coli* antibiotisch ist. Ein Extrakt aus *Tropaeolum* dient als Heilmittel bei Infektionen.

In einer Fraktion aus zerkleinerten und angefeuchteten Samen von *Lepidium sativum* konnten *Gmelin* und *Virtanen* [32] Benzyl-thiocyanat neben Benzyl-isothiocyanat nachweisen. In zerkleinerten Samen von *Lepidium ruderale* bildet sich zur Hauptsache Benzyl-thiocyanat, in Samen von *Tropaeolum majus* dagegen ausschließlich Benzyl-isothiocyanat. In allen drei Fällen bilden sich die Thiocyanate bei der Zerkleinerung enzymatisch aus dem Glucotropaeolin (XV). Auch in grünen Teilen von *Lepidium*-Arten entstehen enzymatisch Benzyl-isothiocyanat und -thiocyanat. Offenbar kann sich der Rest des Glucotropaeolin-Moleküls, der nach Abspaltung von Glucose und Sulfat verbleibt, in zwei Weisen umlagern (Schema 6): durch Wanderung des Benzylrestes zum Stickstoffatom entsteht das Isothiocyanat, durch Wanderung zum Schwefelatom das Thiocyanat.



Schema 6. Enzymatischer Abbau des Glucotropaeolins (XV)

Im Gegensatz zum Benzyl-isothiocyanat wirkt das Benzyl-thiocyanat nur schwach antibiotisch gegen Bakterien, beeinflußt aber die Jodaufnahme der Schilddrüse.

Die Samen von *Thlaspi arvense*, *Peltaria*-Arten und *Brassica nigra* (schwarzer Senf) enthalten das Allylthioglucosid Sini-grin, aus dem sich beim Zerkleinern der Samen nur Allyl-thiocyanat bildet [32].

Es ist noch unklar, warum sich bei der enzymatischen Spaltung der Senfölglicoside durch Myrosinase in den meisten Pflanzen nur Isothiocyanate, in einigen Pflanzen hingegen beide oder sogar hauptsächlich Thiocyanate bilden. *Gaines* und *Goehring* [33] zeigten, daß Myrosinase ein Gemisch zweier Enzyme ist, von denen das eine den Glucoserest, das andere den Sulfatrest abspaltet. Die Annahme, daß das Aktivitätsverhältnis beider Enzyme von Pflanze zu Pflanze variiert, scheint eine plausible Erklärung zu geben. Jedoch erhält man mit einem durch Dialyse gereinigten Myrosinase-Präparat aus

[31] A. G. Winter, Hippocrates 28, 695 (1957).

[32] R. Gmelin u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 13, 1474 (1959).

[33] R. D. Gaines u. K. J. Goehring, Biochem. biophys. Res. Commun. 2, 207 (1960).

kristallisiertem Glucotropaeolin nur Benzyl-isothiocyanat, während mit zerkleinerten und angefeuchteten Samen von *Lepidium ruderale* vor allem Benzyl-thiocyanat entsteht.

In Kohlpflanzen und anderen Kreuzblütlern findet man S-Methylcystein-S-oxyd [34, 35], jedoch kein mit der Alliinase ähnliches Enzym. Daher bildet sich beim Zerkleinern dieser Pflanzen auch kein Thiosulfatin. Ein Abbau des S-Methylcystein-S-oxyds zum Methylthiomethylsulfat ist dagegen im Darmkanal möglich.

Glucobrassicin

Vor mehr als 30 Jahren beobachteten *Chesney* und Mitarbeiter [36], daß nur mit Kohl gefütterte Kaninchen extreme Kröpfe entwickeln, die sich jedoch unter der Behandlung mit Jod zum großen Teil zurückbilden. In einigen Gebieten der Erde, in denen viel Kohl gegessen wird, tritt dieser Kropf verbreitet auf. Die kropferregende Substanz blieb jahrelang unbekannt.

Barkers [37] Entdeckung, daß zwei mit Kaliumthiocyanat gegen erhöhten Blutdruck behandelte Patienten Kröpfe bekamen, machte das Thiocyanat-Ion (SCN^-) als kropfbildend verdächtig. Bis vor kurzem glaubte man, daß sich Thiocyanate im menschlichen Organismus nur aus organischen Cyaniden, Nitrilen und cyanogenen Glucosiden bilden könnten, die mit der Nahrung aufgenommen werden. 1958 fanden *Michajlovskij* und *Langer* [38] im Kohl beträchtliche Mengen freies Thiocyanat und machten dieses Anion für die kropfbildende Wirkung verantwortlich. Etwas später konnten *Gmelin* und *Virtanen* [39] zeigen, daß unversehrte Kohlblätter kein freies Thiocyanat, sondern vielmehr eine Vorstufe enthalten, aus der sich beim Zerkleinern freies Thiocyanat bildet.

Diese Vorstufe wurde als kristallines Tetramethylammonium-Salz aus *Brassica oleracea sabauda* und *gongyloides* isoliert [40, 41]. Die Zusammensetzung sowie der chemische und enzymatische Abbau der von uns als Glucobrassicin bezeichneten Substanz deuteten auf ein Thioglucosid. Die Verbindung erwies sich schließlich als das Indol-Derivat XVI [41, 42].

Glucobrassicin ist das erste Senfölglicosid, das einen Indol-Rest enthält. Aus ihm bilden sich, wie Schema 7 zeigt, mehrere Verbindungen: 3-Indolylmethyl-isothiocyanat (XVII), das unter der Einwirkung von Myrosinase entstehen sollte, zerfällt bei neutralem pH sofort in das Thiocyanat-Ion und 3-Hydroxymethyl-indol (XVIII). Die Bildung von Indolyl-acetonitril (XIX) und Schwefel bei $pH = 3,5$ ist vermutlich auf eine Reaktion zurückzuführen, die sich der enzymatischen Abspaltung von Glucose und Sulfat anschließt. Die Bildung von Indolyl-acetonitril aus Glucobrassicin erklärt die chemische Natur der „gebundenen Wachstumshormone“ in

[34] C. J. Morris u. J. F. Thompson, Chem. and Ind. 951 (1955).

[35] R. L. M. Syngue u. J. C. Wood, Biochem. J. 60, 15 (1955).

[36] A. M. Chesney, T. A. Clawson u. B. Webster, John Hopkins Hosp. Bull. 43, 261 (1928).

[37] M. H. Barker, J. Amer. med. Assoc. 106, 762 (1936).

[38] N. Michajlovskij u. P. Langer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 312, 26 (1958); P. Langer u. N. Michajlovskij, N. ibid. 312, 31 (1958).

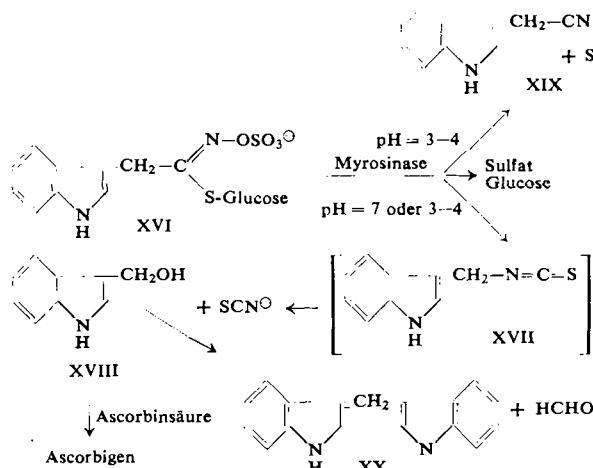
[39] R. Gmelin u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 14, 507 (1960).

[40] R. Gmelin, M. Saarivirta u. A. I. Virtanen, Suomen Kemistilehti B 33, 172 (1960).

[41] R. Gmelin u. A. I. Virtanen, Suomen Kemistilehti B 34, 15 (1961).

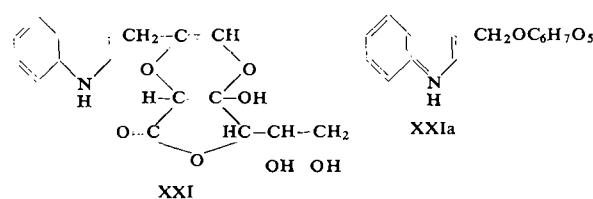
[42] R. Gmelin u. A. I. Virtanen, Ann. Acad. Sci. fenniae, Ser. A. II., Nr. 107 (1961).

Brassica-Pflanzen [43]. Die saure oder alkalische Hydrolyse des Glucobrassicins führt noch zur 3-Indolylessigsäure.



Schema 7. Produkte, die sich beim enzymatischen Abbau des Glucobrassicins (XVI) bilden

3,3'-Diindolylmethan (XX) und Formaldehyd entstehen bei der enzymatischen Spaltung des Glucobrassicins (XVI) über das 3-Hydroxymethyl-indol (XVIII). Letzteres reagiert mit Ascorbinsäure, die stets im Kohl vorkommt, zum Ascorbigen, das Procházka und Mitarbeiter [44] vor einigen Jahren aus Kohl isolierten und für einen normalen Bestandteil dieser Pflanzen hielten. Die von den Autoren vorgeschlagene Formel (XXI) trifft sicher nicht zu, denn die Synthese des Ascorbigens [42] aus 3-Hydroxymethylindol und Ascorbinsäure zeigt, daß letztere mit der Hydroxymethylgruppe des Indol-Derivates verbunden sein muß, vermutlich ätherartig (XXIa). Verdünnte Salzsäure setzt die Ascorbinsäure wieder frei, und beim Meerschweinchen und Menschen wirkt oral appliziertes Ascorbigen antiskorbutisch [45]. Nagashima und Mitarbeiter [46] fanden, daß Ascorbinsäure die Aktivität der Myrosinase steigert.



Neben Glucobrassin tritt in Kohlrüben und in kleinerer Menge auch in einigen Kohlarten Neoglucobrassin auf, das am Stickstoffatom des Indolgerüstes eine Methoxygruppe trägt [42, 47]. Auch aus dieser Verbindung wird bei $pH = 7$ unter der Einwirkung von Myrosinase quantitativ das Thiocyanat-Ion abgespalten. Tabelle 2 zeigt, wieviel Thiocyanat aus verschiedenen *Brassica*-Arten bei der Behandlung mit Myrosinase entsteht [39].

[43] H. Linser, Planta 29, 392 (1939); J. A. Bentley, Annu. Rev. Plant Physiol. 9, 47 (1958).

[44] Ž. Procházka, V. Šanda u. F. Šorm, Coll. czechoslov. chem. Commun. 22, 654 (1957).

[45] M. Kiesvaara u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand., im Druck.

[46] Z. Nagashima u. M. Uchiyama, Bull. agric. Soc. Japan 23, 555 (1959).

[47] A. I. Virtanen, Experientia 17, 241 (1961).

| Brassica-Art | mg SCN-/100 g Frischgewicht |
|---|-----------------------------|
| <i>B. oleracea</i> | |
| var. <i>sabauda</i> ssp. <i>Ulmer</i> [*] | 27- 31 |
| var. <i>gemmifera</i> [*] | 10 |
| var. <i>capitata</i> [*] | 4 |
| var. <i>cretica</i> [*] | 4 |
| <i>B. napus</i> | |
| var. <i>rapifera</i> [**] | 8,8 |
| var. <i>spring rape</i> [*] | 2,5 |
| var. <i>winter turnip rape</i> [*] | 1,7 |
| [*] Blätter | |
| [**] Wurzeln | |

Tabelle 2. Thiocyanat-Bildung bei der Behandlung verschiedener *Brassica*-Arten mit Myrosinase

Werden regelmäßig große Mengen Kohl gegessen, so sollte die Nahrung reich an Jod sein. Wie Abb. 1 zeigt, wird sogar beim Kochen einer wäßrigen Glucobrassincin-Lösung Thiocyanat freigesetzt [42].

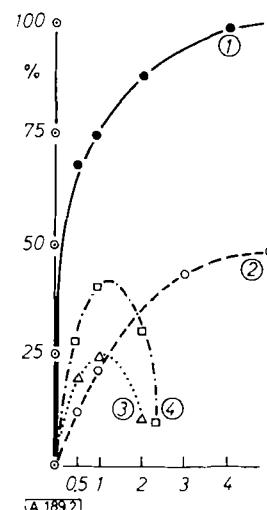


Abb. 2. Bildung von Thiocyanat aus Glucobrassin (1) bei enzymatischer Spaltung, (2) beim Kochen einer wäßrigen Lösung, (3) beim Kochen in 0,1 N HCl, (4) beim Kochen in 0,1 N NaOH
Ordinate: freigesetztes SCN- [% der theoretisch mögl. Menge]
Abszisse: Zeit [Stunden]

Goitrin und Progoitrin

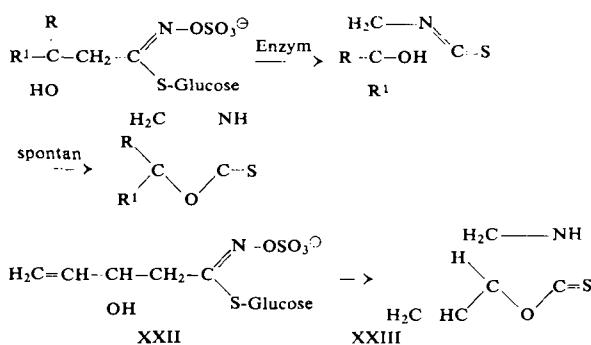
Thioxazolidinone sind antithyreoid wirkende Substanzen, die in Kreuzblütlern enzymatisch aus Vorstufen gebildet werden. Sie hemmen die Synthese der Schilddrüsen-Hormone und diese Hemmung läßt sich durch Jodgaben nicht rückgängig machen. Vor mehr als 10 Jahren isolierten Astwood und Mitarbeiter [48] das Goitrin, 5-Vinyl-2-thioxazolidinon, aus angefeuchteten und zerkleinerten *Brassica*-Samen sowie aus zerkleinerten Kohlrüben. Diese Substanz hat etwa die gleiche antithyreotide Wirkung wie das therapeutisch gegen Hyperthyreose (= Überfunktion der Schilddrüse) verwendete Propylthiouracil.

Thioxazolidinone können aus Isothiocyanaten entstehen, die am C-Atom 2 eine OH-Gruppe tragen. Nachdem Ettlinger und Lundein [49] die richtige Struktur der Senfölglucoside erkannt hatten, wurde klar, daß sich

[48] E. B. Astwood, M. A. Greer u. M. G. Ettlinger, J. biol. Chemistry 181, 121 (1949).

[49] M. G. Ettlinger u. A. J. Lundein, J. Amer. chem. Soc. 78, 4172 (1956).

Goitrin (XXIII) aus seiner von Greer [50] isolierten Vorstufe Progoitrin (XXII) auf dem im Schema 8 gezeigten Weg bildet.



Schema 8. Bildung eines Thioxazolidinons aus einem Senföglucosid und von Goitrin (XXIII) aus Progoitrin (XXII).

Das relativ häufige Vorkommen von Progoitrin in vielen *Brassica*-Samen erklärt die Beobachtung [51], daß Kohl- und Rapssamen bei Ratten kropfbildend wirken. Progoitrin wurde anfänglich nicht in den grünen Teilen von *Brassica*-Pflanzen, z. B. von Kohl, gefunden. Vor einigen Jahren konnte trotzdem die Bildung von Goitrin in zerkleinertem Kohl, Futterkohl, grünem Raps u. a. nachgewiesen werden [52-54].

Der Gehalt an Progoitrin im Kohl ist so gering (wir fanden als höchsten Wert etwa 20 µg/g Frischgewicht), daß Goitrin die Funktion der Schilddrüse nicht beeinflussen kann, wenn Kohl in mäßiger Menge gegessen wird. Höhere Progoitringehalte sind in einigen Futterpflanzen vom Genus *Brassica* nachgewiesen worden [53]. Da Kühe täglich viel Grünfutter fressen, könnten kropfbildende Pflanzen im Futter zu kropfbildender Milch führen. Clements und Wishart [55] behaupteten, daß in Tasmanien und einigen Teilen Australiens die Milch von Kühen, die viel Futterkohl fressen, kropfbildend sei und daß die Entstehung dieses Kropfes auch durch Jodgaben, nicht verhindert werden könnte. In Anbetracht der Auswirkungen eines solchen Befundes haben wir diese Frage eingehend untersucht. Wir fütterten Kühe mit kristallinem Goitrin, zerkleinertem und angefeuchtem Rapssamen, grünem Raps und Futterkohl. Höchstens 0,05 % des den Tieren so zugeführten Goitrins gelangten in die Milch [47, 56]. Nach der Gabe von kristallinem Progoitrin ohne *Brassica*-Pflanzen enthielt die Milch nur Spuren Goitrin. In keinem Fall erreichte die Milch einen Goitrin-Gehalt, wie er zur Kropfbildung nötig gewesen wäre. Auch der Thiocyanat-Gehalt der Milch wurde untersucht [57]. Danach erscheint es als unmöglich, daß die Milch mehr als etwa 10 mg SCN⁻/Liter enthält, selbst wenn den Kühen große Mengen *Brassica*-Pflanzen gegeben werden. Der Thiocyanat-Gehalt in der Milch von Kühen, die Gras, Heu und Ge-

[50] M. A. Greer, J. Amer. chem. Soc. 78, 1260 (1956).

[51] C. E. Hercus u. H. D. Purves, J. of Hyg. 36, 182 (1936).

[52] A. I. Virtanen, M. Kreula u. M. Kiesvaara, Acta chem. scand. 12, 580 (1959).

[53] M. Kreula u. M. Kiesvaara, Acta chem. scand. 13, 1375 (1959).

[54] M. R. Altamura, L. Long u. T. Hasselstrom, J. biol. Chemistry 234, 1847 (1959).

[55] F. W. Clements u. J. W. Wishart, Metabolism 5, 623 (1956).

[56] A. I. Virtanen, M. Kreula u. M. Kiesvaara, Acta chem. scand. 13, 1043 (1959).

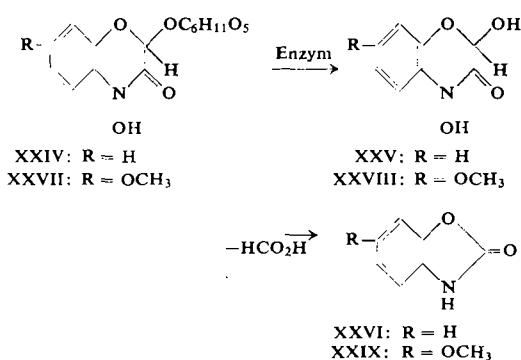
[57] A. I. Virtanen u. R. Gmelin, Acta chem. scand. 14, 941 (1960).

treide fressen, liegt zwischen 2 und 5 mg SCN⁻/Liter. In Versuchen mit Freiwilligen und Ratten [47] konnten wir gleichfalls keine kropfbildenden Eigenschaften der Milch nachweisen, selbst wenn die Kühe auf sehr verschiedene Weise, u. a. mit großen Mengen *Brassica*-Pflanzen, gefüttert wurden.

Benzoxazinon-glucoside aus Getreidekeimen

Schließlich sei eine Gruppe von Substanzen beschrieben, die wir in Roggen, Weizen und Mais gefunden haben. Diese Verbindungen enthalten keinen Schwefel, aber wie die Senföglucoside sind sie Derivate des Hydroxylamins. Sie finden sich nur in den Pflanzenkeimen, so daß sie nicht in die menschliche, sondern nur in die tierische Nahrung gelangen.

Relativ große Mengen des Glucosides XXIV treten in jungen Roggenpflanzen auf [58-61], das Glucosid XXVII findet sich im Weizen und Mais [62]. Beim Zerkleinern der Keimlinge werden beide Verbindungen rasch zu ihren Agluconen (XXV und XXVIII) hydrolysiert. Diese sind gegen Pilze und Bakterien wirksam. Erhitzt man wässrige Lösungen der Aglucone, so findet eine intramolekulare Redox-Reaktion statt, die zur Abspaltung von Ameisensäure und zur Umwandlung des heterocyclischen sechsgliedrigen Ringes in einen fünfgliedrigen Ring führt, dessen N-Atom ein H-Atom statt der OH-Gruppe trägt. Versuche mit ¹⁴C-markierten Verbindungen zeigten, daß der sechsgliedrige Ring das C-Atom 2 verliert (siehe Schema 9) [63].



Schema 9. Benzoxazinon-glucoside aus Roggen (XXIV) sowie aus Weizen und Mais (XXVII).

Die Reaktion tritt nur dann ein, wenn am Stickstoffatom eine OH-Gruppe steht und wenn die Bindung zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff im heterocyclischen Ring schwach ist [63]. Benzoxazolinon (XXVI) bildet

[58] A. I. Virtanen u. P. K. Hietala, Suomen Kemistilehti B 32, 38, 138, 252 (1959).

[59] A. I. Virtanen u. P. K. Hietala, Acta chem. scand. 14, 499 (1960).

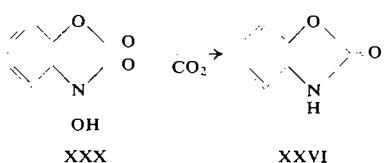
[60] P. K. Hietala u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 14, 502 (1960).

[61] E. Honkanen u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 14, 504 1214 (1960).

[62] Ö. Wahlroos u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 13, 1906 (1959).

[63] E. Honkanen u. A. I. Virtanen, Acta chem. scand. 15, 221 (1961).

sich so aus 2,4-Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-on (XXV) und ... unter Abspaltung von CO_2 – auch aus 4-Hydroxy-1,4-benzoxazin-2,3-dion (XXX).



Die Isolierung der im Schema 9 wiedergegebenen Substanzen zeigt, wie leicht man bei der Gewinnung neuer Verbindungen aus Pflanzen Fehler machen kann: Als wir Roggenpflanzen untersuchten, um den Grund für die unterschiedliche Beständigkeit verschiedener Roggenarten gegenüber *Fusarium nivale* zu finden, isolierten

wir Benzoxazolinon (XXVI) [64]. Sein 6-Methoxy-Derivat (XXIX) entdeckten wir in Mais und Weizen [65]. Wir glaubten zunächst, daß diese Verbindungen als solche in den Pflanzen enthalten seien, da sie keine O-Glucoside bilden können. Später wurden wir auf die im Schema 9 beschriebenen Umsetzungen aufmerksam und konnten die Vorstufen beider Verbindungen gewinnen. So mag sich noch manche Verbindung, die als Pflanzeninhaltsstoff beschrieben ist, als Kunstprodukt erweisen, das sich beim Zerkleinern der Pflanze oder sogar erst auf einer späteren Stufe des Isolierungsprozesses bildet.

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg
Eingegangen am 27. Dezember 1961 [A 189]

[64] A. I. Virtanen u. P. K. Hietala, Acta chem. scand. 9, 1543 (1955).

[65] A. I. Virtanen, P. K. Hietala u. Ö. Wahlroos, Suomen Kemistilehti B 29, 143, 171 (1956).

Der Weg von Phosphorpentachlorid zu den Phosphornitrilchloriden

von PROF. DR. MARGOT BECKE-GOEHRING UND DR. EKKEHARD FLUCK

ANORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PCl_5 reagiert unter geeigneten Bedingungen mit NH_4Cl rasch und quantitativ zu $[\text{Cl}_3\text{P}-\text{N}-\text{PCl}_3]$ [PCl_6^-], das sich mit weiterem PCl_5 und NH_4Cl zu $[\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{PCl}_2=\text{N}-\text{PCl}_3]$ / $[\text{PCl}_6^-]$ umsetzt. Aus dem Kation des letztgenannten Stoffes entsteht mit NH_4^+ unter Ringschluß $[\text{NPCl}_2]_3$; daneben werden längere Ketten aufgebaut, die mit NH_4^+ entweder $[\text{NPCl}_2]_4$ oder z. B. auch $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-[\text{PCl}_2-\text{N}]_n-\text{PCl}_2=\text{NH}$ liefern können. Aus den salzartigen Zwischenstoffen der Phosphornitrilchlorid-Synthese lassen sich mit SO_2 die Sauerstoffenthaltenden Produkte $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ und $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{PCl}_2=\text{N}-\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ erhalten; die Schwefelanaloga können ebenfalls leicht gewonnen werden. Zur Aufklärung der Konstitution der Verbindungen erweist sich die kernmagnetische Resonanzspektroskopie als geeignet.

Einleitung

1834 entdeckte J. v. Liebig [1], daß bei der Umsetzung von PCl_5 mit Ammoniak chlorhaltige Phosphor-Stickstoff-Verbindungen entstehen. Ihre Zusammensetzung war zunächst noch ungewiß. Später [2] konnte gezeigt werden, daß es sich bei den Reaktionsprodukten um Substanzen der Zusammensetzung $[\text{NPCl}_2]_n$ handelt. Dabei wurde zunächst festgestellt, daß ein trimeres Phosphornitrilchlorid $[\text{NPCl}_2]_3$ existiert. Stokes [3] bewies, daß auch höhere Polymerisationsgrade, $n > 3$, vorkommen. In der Folgezeit sind mehrere Verfahren [3, 4] zur Herstellung von Phosphornitrilchloriden ausgearbeitet worden, die sämtlich auf der Umsetzung zwischen

[1] J. v. Liebig, Ann. Chem. u. Pharmaz. II, 139 (1834).

[2] C. Gerhardt, Ann. Chimie Physique [3] 18, 188 (1846); C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 22, 858 (1846); M. Laurent, ibid. 31, 356 (1850); J. H. Gladstone u. J. D. Holmes, J. chem. Soc. (London) 17, 225 (1864); Ann. Chimie Physique [4] 3, 465 (1864); Bull. Soc. chim. France [2] 3, 113 (1865); H. Wichelhaus, Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 163 (1870).

[3] H. N. Stokes, Amer. Chem. J. 17, 275 (1895); 19, 782 (1897).

[4] R. Schenck u. G. Römer, Ber. dtsch. chem. Ges. 57 B, 1343 (1917); R. Steinmann, F. B. Schirmer u. L. F. Audrieth, J. Amer. chem. Soc. 64, 2377 (1942).

PCl_5 und NH_4Cl (als NH_3 -Donator) beruhen. Aber der Weg, auf dem diese Stoffklasse entsteht, blieb unbekannt.

Phosphorpentachlorid

Phosphorpentachlorid existiert in der Gasphase in Form von PCl_5 -Molekülen, die durch eine trigonale Bipyramide mit den fünf Cl-Atomen an den Ecken beschrieben werden können [5]. Im festen Zustand liegen dagegen Ionen $[\text{PCl}_4]^+$ und $[\text{PCl}_6]^-$ vor [6]. Auch in Lösungen können, wenn die Polarität des Lösungsmittels groß ist, offenbar Ionen vorhanden sein [7]. Es ist danach anzunehmen, daß PCl_5 zu Reaktionen mit ionischem Mechanismus befähigt ist. Besonders in Lösungsmitteln mit großer Dielektrizitätskonstante sollten solche Reaktionen hervortreten können.

[5] Vgl. z. B. J. R. Van Wazer: Phosphorus and its Compounds, Interscience Publ., New York 1958, Bd. I, S. 236ff.

[6] D. Clark, H. M. Powell u. A. F. Wells, J. chem. Soc. (London) 1942, 642.

[7] Vgl. D. S. Payne, J. chem. Soc. (London) 1953, 1052; V. Gutmann, Mh. Chem. 83, 583 (1952); J. H. Simons u. H. Jessop, J. Amer. chem. Soc. 53, 1263 (1931).