

α -Chymotrypsin weist zwei T_M -Werte auf, verursacht durch zwei diskrete Bereiche der Helixauflockerung. – Die zwei-stufige reversible Formänderung von Hämoglobin bei der Sauerstoff-Aufnahme verursacht zwei Viscositätsmaxima und stellt damit ein außergewöhnliches Beispiel für die Umwandlung von chemischer in mechanische Energie dar. – Die unterschiedliche Stabilität von S–S-Brücken ist als Auswirkung von Energiedissipation anzusehen.

In der 3. Generaldiskussion „Nucleinsäuren und die Perspektiven ihrer physikochemischen Untersuchung“ wurden folgende Fragestellungen aufgeworfen:

Ist der T_M -Wert vom Molekulargewicht abhängig? Wie hoch ist maximal das Molekulargewicht von Substanzen, die aus Phagen und aus Zellen isoliert werden können? – Welche Reaktionen erfolgen mit quasitrockener DNA im festen Zustand, die zur bekannten Löslichkeitsverminderung führen? – Welche Methoden eignen sich für Relaxationsmessungen? – Ist der T_M -Wert ein Kriterium für die vollständige Renaturierung (z. B. nach thermischer Vorbehandlung) bei unverändertem Molekulargewicht? – Welche Methoden versprechen die genauesten Aussagen über die Struktur der DNA als isoliertes trockenes Präparat, in der Lösung und in der Zelle (als organisiertem Verband)?

[VB 762]

Konstitution der Rifamycine

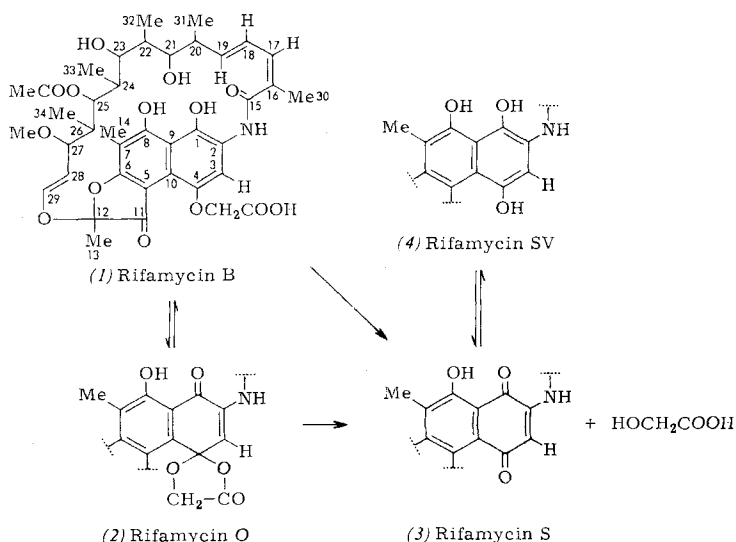
V. Prelog, Zürich (Schweiz)

GDCh-Ortsverband Mannheim-Ludwigshafen,
am 12. Dezember 1963

Rifamycine (früher Rifomycine genannt) sind Stoffwechselprodukte von *Streptomyces mediterranei*. Unter bestimmten Kulturbedingungen ist Rifamycin B das Hauptprodukt. Diese Verbindung ist jedoch instabil und wird in neutraler Lösung bereits durch Luft unter Verlust von zwei Atomen Wasserstoff zum Rifamycin O oxidiert. Dieses gibt mit Säuren in wäßriger Lösung Rifamycin S, wobei ein Molekül Glykolsäure hydrolytisch abgespalten wird. Milde Reduktionsmittel, z. B. Ascorbinsäure, überführen Rifamycin O in Rifamycin B, und Rifamycin S in Rifamycin SV, dessen Natriumsalz unter dem Namen Rifocin® therapeutisch angewendet wird.

Gemeinsam mit W. v. Oppolzer wurden für die genannten vier Rifamycine die Formeln (1) bis (4) abgeleitet. Dies gelang

vor allem durch chemischen Abbau des Rifamycins S (Methanolyse des Iminomethyläthers aus Rifamycin S, Abbau von Rifamycin S mit Ozon und anschließende Behandlung mit Perameisensäure, Oxydation von Tetrahydorrifamycin S mit Salpetersäure) und Analyse der bei diesen und weiteren Reaktionen auftretenden Veränderungen am Molekül und seinen Bruchstücken durch NMR-Spektroskopie.



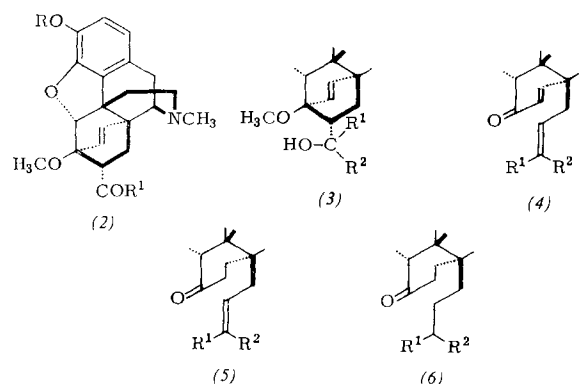
Entsprechend den Formeln (1) bis (4) sind die Rifamycine natürlich vorkommende Ansa-Verbindungen, in denen die aliphatische Brücke ein aromatisches System überspannt. Als Folge dieser Konstitution befinden sich die Methylgruppen an der aliphatischen Brücke im magnetischen Feld des Ringstromes der aromatischen π -Elektronen und sind daher für die NMR-Spektroskopie mehr oder weniger stark abgeschirmt. So kommt es, daß die Dublette für zwei der vier CH_3CH -Gruppen im Rifamycin O und S bei ungewöhnlich hohen magnetischen Feldstärken ($\delta = 0,22$ und $0,67$ ppm) liegen.

Biosynthetisch werden die Rifamycine wahrscheinlich zum großen Teil aus Acetat und Propionat (oder ihren biogenetischen Äquivalenten) aufgebaut.

[VB 773]

RUNDSCHAU

Analgetica der Morphin-Reihe von unerwartet hoher Wirksamkeit erhielten K. W. Bentley und D. G. Hardy. Addition von α,β -ungesättigten Ketonen an Thebain (1) und, in schlechter Ausbeute, Reaktion von Aryl-Mg-Halogeniden mit dem (1)-Acrylnitril-Addukt oder von Alkyl-Mg-Halo-

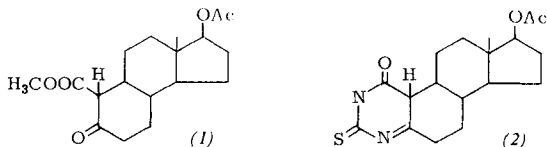


geniden mit dem (1)-Acrylsäure-äthylester-Addukt gibt Ketone der Tetrahydro-6.14-äthenothebain-Reihe (2) ($R = \text{CH}_3$). Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf solche Addukte (2) ($R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{OC}_2\text{H}_5$) liefert sek. und tert. Alkohole (3) ($R^1 = \text{CH}_3$), die alkalisch zu den Phenolen (3) ($R = \text{H}$) entmethylierbar sind. Die Alkohole (3) werden von Säure leicht in 14-Alkenylcodeinone und -morphinone (4) umgelagert, die zu Dihydro- (5) und Tetrahydro-Derivaten (6) reduziert werden können. NaBH_4 -Reduktion der Ketone (4)–(6) liefert die Morphin- und Codein-Derivate. Die Aktivität von (4)–(6) liegt zwischen fast Null und nahezu dem 10000-fachen der von Morphin (Ratte, s.c.). Der therapeutische Index der wirksamsten Verbindungen ist 25000. / Proc. chem. Soc. (London) 1963, 220 / –Ma.

[Rd 719]

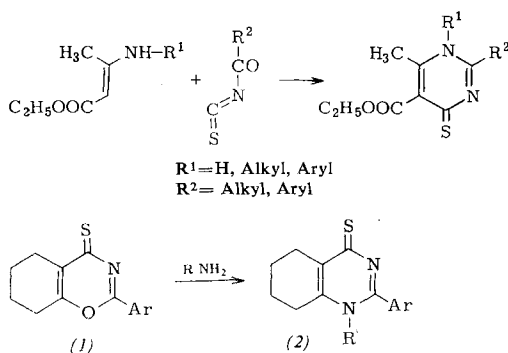
Heterocyclische Steroide, in denen Ring A zum Pyrimidinring umgewandelt ist, wurden erstmalig von E. Caspi und D. M. Piatak dargestellt. Abbau von 19-Nor-testosteron durch Kondensation mit Äthylformiat und folgende Acetylierung zu 17 β -Acetoxy-2-acetoxymethylen-östr-4-en-3-on, dessen

Ozonolyse zur γ -Ketosäure, Überführung in ein Diphenylenketosteroid und $\text{RuO}_4/\text{NaIO}_4$ -Spaltung des Diphenylenketals führen zu (1), das als Schlüsselsubstanz dient. (1) kann mit



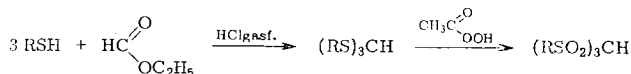
Thioharnstoff zu 17 β -Acetoxy-2,4-diaza-östr-4-en-1-on-3-thion, (2), kondensiert werden [$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, Fp > 300 °C, λ_{max} (ϵ) = 219 (12000) und 280 m μ (21000) in Methanol]. / Experientia (Basel) 19, 465 (1963) / -De. [Rd 779]

Die Synthese von Pyrimidinen und 5.6.7.8-Tetrahydrochinazolin über Enamine beschreiben G. deStevens, B. Smolinsky, J. Wojtkunski und R. W. J. Carney. Enamine werden in siedendem Tetrahydrofuran ohne Katalysator mit Acyl- oder Aroylthiocyanaten kondensiert. Die Methode ermöglicht ferner die Synthese 1,2-disubstituierter Pyrimidinthion-(4)-Verbindungen, die bisher nicht auf den üblichen Wegen herstellbar waren. Ein elektrophiler Substituent am Aryl R^2 erleichtert die Reaktion. Die durch Kondensation von Aroylthiocyanaten mit 1-Morpholino-cyclohexen erhältlichen



1,3-Benzoxazine (1) [1] reagieren mit primären Aminen leicht zu 1,2-disubstituierten 5.6.7.8-Tetrahydrochinazolin (2). / 145. Meeting Amer. chem. Soc. 1963, 59 Q / -Ma. [Rd 733]

Tris-(alkylsulfonyl)-methane sind neuartige, oberflächenaktive Substanzen, die nach C. S. Scanelly aus Alkylmercaptanen und Ameisensäureäthylester bei 0 °C und anschließende Oxydation der erhaltenen Tris-(alkylmercapto)-methane mit überschüssiger Peressigsäure bei -20 bis -30 °C entstehen:

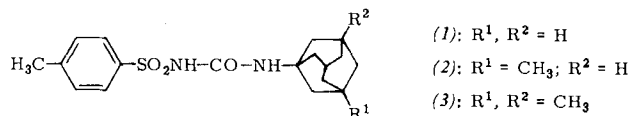


Infolge der drei am Methankohlenstoff gebundenen Sulfongruppen ist das H-Atom sehr beweglich; die Verbindungen sind daher stark sauer. Die Tris-(alkylsulfonyl)-methane und ihre Salze sind außergewöhnlich oberflächenaktiv; sie bewirken z. B., verglichen mit allen anderen von aliphatischen Grundsubstanzen abgeleiteten oberflächenaktiven Verbindungen, die größte Erniedrigung der Oberflächenspannung bei Wasser. Sie sind zur Herstellung von Emulgiermitteln, Waschmitteln, Netzmitteln und Korrosionsverhütungsmitteln geeignet. / 145. Meeting Amer. chem. Soc. 1963, 71 / -R. [Rd 818]

N-Arylsulfonyl-N'-adamantyl-harnstoffe mit blutzuckersenkender Wirkung wurden von F. J. Marshall und Mitarbeitern hergestellt. Die am stärksten wirksame Verbindung war der N-p-Methylphenylsulfonyl-N'-1-adamantyl-harnstoff (1), der

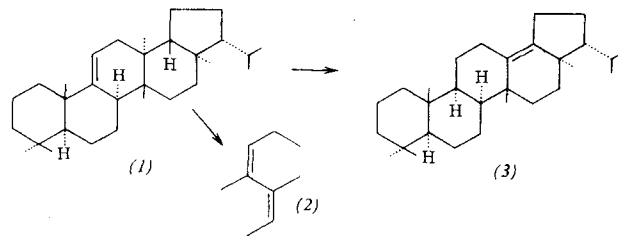
[1] Vgl. S. Hünig u. K. Hübner, Chem. Ber. 95, 937 (1962).

sich als 15-mal stärker und auch etwas länger wirksam als Tolbutamid-(N-p-Methylphenylsulfonyl-N'-n-butyl-harnstoff) erwies. Bei Variation des p-Substituenten im Phenylkern, z. B. durch Einführung von CH_3S -, Cl -, $\text{iso-C}_3\text{H}_7$ - oder CH_3CO -Gruppen, wurde der blutzuckersenkende Effekt etwas vermindert. Ein größerer Wirkungsverlust ergab sich durch Änderungen am Adamantyl-Ring; beim 3-Methyl-Derivat (2) ging die hypoglykämische Wirkung um 20 %,



beim 3,5-Dimethyl-Derivat (3) vollständig zurück; der N-p-Methylphenylsulfonyl-N'-2-adamantyl-harnstoff besaß nur 25 % der Wirkung von (1). / 145. Meeting Amer. chem. Soc. 1963, 340 / -R. [Rd 819]

Fernen, ein triterpenoider Kohlenwasserstoff eines neuen Typs, wurde von H. Ageta, K. Iwata und S. Natori aus dem Farn *Dryopteris crassirhizoma* Nakai (*Aspidiaceae*) isoliert und als (1), $\text{C}_{30}\text{H}_{50}$, Fp = 170–171 °C, $[\alpha]_D^{25} = -16,5^\circ$ (CHCl_3), erkannt. SeO_2 -Oxydation gibt Ferna-7,9(11)-dien (2), $\text{C}_{30}\text{H}_{48}$, CrO_3 -Oxydation 12-Ketofern-9(11)-en, $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}$, Fp = 221



bis 223 °C; siedende HCl-Essigsäure führt (1) in einen Kohlenwasserstoff (3), Fp = 196,5–196 °C, über (daneben Bildung von Isofernen), der mit Hopen-II identisch ist. In Verbindung mit den spektroskopischen Daten ergibt sich hieraus Konstitution (1). / Tetrahedron Letters 1963, 1447 / -Ma. [Rd 728]

Die Überführung von Alkyl- und Arylhydroxylverbindungen in die Halogenide mit Dihalogenphosphoranen beschreiben R. L. Hershkowitz, B. M. Rein und B. C. Chung. Dihalogenphosphorane, R_3PX_2 , sind leicht durch Reaktion von tert. Phosphinen mit Halogenen herstellbar. Eingesetzt wurden meist Dibrom-tri-n-butyl- und -triphenylphosphoran. Die Reaktionstemperatur für Alkylbromide ist 50 °C, für Halogenbenzole ca. 200 °C. Als Lösungsmittel eignet sich besonders Dimethylformamid, in manchen Fällen auch Acetonitril. Das Halogen wird langsam in ein Gemisch von Tributyl- oder Triphenylphosphin und Alkohol in Dimethylformamid eingetragen und das Reaktionsprodukt mit dem Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Alkylbromide werden in hoher Ausbeute und praktisch frei von Nebenprodukten erhalten. $\text{R}_3\text{P} \text{Cl}_2$ und ROH geben in Gegenwart von Br^- oder J^- -Ionen ausschließlich RBr oder RJ.



Beispiele: n-Butylbromid, Ausbeute 91 %; Isobutylbromid, 89 %; Neopentylbromid, 91 %; sek. Butylbromid, 90 %; Cyclohexylbromid, 88 %; tert. Butylbromid, 49 %; Phenäthylbromid, 79 %; Brombenzol, 92 %; p-Bromchlorbenzol, 90 %; p-Methoxybrombenzol, 59 %. / 145. Meeting Amer. chem. Soc. 1963, 34 Q / -Ma. [Rd 727]