

## Modelluntersuchungen zum Mechanismus der mikrosomalen Hydroxylierung

Hj. Staudinger und V. Ullrich, Gießen

GDCh-Ortsverband Saar, Saarbrücken am 21. Mai 1965

Im Stoffwechsel der Steroide und der Aminosäuren sowie beim Abbau von Fremdstoffen kommen Reaktionen vor, die als Substitutionen eines Wasserstoffatoms durch eine Hydroxygruppe aufzufassen sind. Diese Reaktionen benötigen molekularen Sauerstoff und ein Reduktionsmittel. Gleichartige Reaktionen liegen der oxydativen Desaminierung, den Desalkylierungen, den N-Oxydationen und anderen oxydativen Entgiftungsreaktionen zugrunde. Die Enzyme, die solche Reaktionen katalysieren, nennt man „mischfunktionelle Oxygenasen“. Sie kommen vorwiegend im endoplasmatischen Retikulum (Mikrosomen) der Leberzellen vor.

Zur Klärung des Oxygenierungsmechanismus wurden Modellsysteme herangezogen. Diesen Systemen ist gemeinsam, daß das  $O_2$ -Molekül mit Eielektronendonatoren, z. B. Schwermetallionen ( $Fe^{2+}/P_2O_7^{4-}$ ;  $Fe^{2+}/EDTA$ ;  $Cu^+$ ;  $Ti^{3+}$ ;  $Sn^{2+}$ ) oder auch mit organischen Reduktionsmitteln (reduziertes Flavin, Leukomethylenblau, Dihydroxyfumarat-Radikal) schrittweise reduziert wird [1,2]. Durch die Untersuchung der Hydroxylierungsprodukte verschiedener Substrate läßt sich nachweisen, daß bei der Reduktion des molekularen Sauerstoffs zwei Hydroxylierungsmechanismen nebeneinander auftreten können [3,4]. Einer von ihnen verläuft über OH-Radikale [5]. Beim zweiten Mechanismus entsteht aus dem primär gebildeten  $O_2H$ -Radikal ein Sauerstoffatom als hydroxylierendes Agens, das direkt in die C-H-Bindungen eines Substrates eingebaut wird. Wegen weitgehender Analogie zu den Carben-Reaktionen wird der Begriff „Oxen-Hydroxylierungen“ vorgeschlagen. Auf diesem Weg wird z. B. Cyclohexan zu Cyclohexanol, Naphthalin vorwiegend zum 1,2-Dihydrodiol hydroxyliert.

Typisch für einen Angriff der O-Atome sind ferner die oxydative Desaminierung von Phenäthylamin oder die Desalkylierung von Phenacetin. Diese Reaktionen verlaufen nicht mit OH-Radikalen. Dagegen entstehen die gleichen Produkte beim Abbau der genannten Verbindungen durch die mischfunktionellen Oxygenasen in Lebermikrosomen. Diese und weitere Parallelen machen es wahrscheinlich, daß die mikrosomalen mischfunktionellen Oxygenierungen in der Zelle ähnlich ablaufen wie die Oxen-Hydroxylierungen in den Modellsystemen. Allerdings muß für die enzymatischen Reaktionen eine Stabilisierung der reaktionsfähigen Stufe des

Sauerstoffatoms an Eisen(III) oder Kupfer(II) angenommen werden. [VB 936]

[1] V. Ullrich, Dissertation, Universität Gießen, 1964.

[2] Hj. Staudinger u. V. Ullrich, Biochem. Z. 339, 491 (1964).

[3] Hj. Staudinger u. V. Ullrich, Z. Naturforsch. 19b, 409 (1964).

[4] Hj. Staudinger u. V. Ullrich, Z. Naturforsch. 19b, 877 (1964).

[5] R. O. C. Norman u. G. K. Radda, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 138.

## Beweglichkeit adsorbierter Moleküle an Festkörper-Oberflächen

R. Haul, Hannover

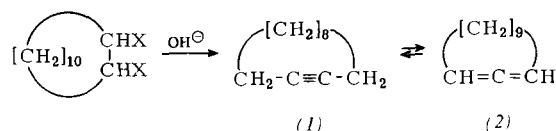
GDCh-Ortsverband Braunschweig, am 28. Juni 1965

Eine wichtige Größe zur Kennzeichnung der Wechselwirkung zwischen Festkörperoberflächen und adsorbierten Molekülen ist deren Verweilzeit an der Oberfläche. Die Verweilzeit kann aus der Verzögerung des Anlaufvorganges einer Molekular- (Knudsen-) Strömung ermittelt werden. Hierzu wurde beispielsweise die nicht-stationäre Strömung von Argon, Krypton und Xenon durch eine Pyrex-Glaskapillare zwischen 80 °K und Zimmertemperatur mit Ionisationsmanometern registriert. Die Messungen wurden unter Ultrahochvakuum ausgeführt, um Verweilzeiten physisorbierter Moleküle gerade auch bei relativ geringen Oberflächenbedeckungsgraden ( $\Theta = 10^{-3}$  bis  $10^{-1}$ ) zu erfassen.

Die aus den Strömungsversuchen erhaltenen Adsorptionsisothermen sind infolge der energetischen Heterogenität der Oberfläche nicht-linear und genügen der Gleichung von Radushkevich-Dubin. Unter Zugrundelegung dieser Adsorptionsisotherme gelingt es, differentielle Verweilzeiten  $\tau = \tau_0 \cdot e^{E/RT}$  zu ermitteln. Beispielsweise wurde bei  $\Theta = 0,01$  für  $\tau_0$  [sec] und  $E$  [kcal/Mol] gefunden: Argon  $3 \cdot 10^{-14}$  bzw. 3,6; Krypton  $1 \cdot 10^{-13}$  bzw. 4,4 sowie Xenon  $1 \cdot 10^{-13}$  bzw. 5,5. Mit zunehmendem Bedeckungsgrad nimmt der präexponentielle Faktor  $\tau_0 = 1/\nu_0$  um mehrere Zehnerpotenzen zu. Zwischen  $\nu_0$  und der Aktivierungsenergie  $E$  besteht also ein Zusammenhang im Sinne des Kompensationseffektes. Diese Erscheinung wird dadurch erklärt, daß die Moleküle nicht nur unmittelbar, sondern zum Teil erst nach wiederholtem Platzwechsel auf der Oberfläche desorbiert werden. Dies ergibt sich ebenfalls aus Entropiebetrachtungen. Die Oberflächenbeweglichkeit physisorbierter Moleküle kann man auch aus Untersuchungen über den Stofftransport in porösen Medien ableiten. [VB 943]

## RUNDSCHAU

Vorteilhafte Synthesen von Cyclododecin, cis-Cyclododecen, 1,2-Cyclododecadien und 1,3-cis,trans-Cyclododecadien geben W. Ziegenbein und W. M. Schneider an. 1,2-Dichlorcyclododecan und alkoholisches Alkalihydroxyd liefern bei 120 bis 150 °C im Autoklaven in > 70% Ausbeute Cyclododecin (1). Bei höherer Temperatur entsteht zunehmend 1,2-Cyclododecadien (2). Hydrierung von (1) mit Diisobutylaluminiumhydrid führt selektiv zu cis-Cyclododecen. 1,3-cis,trans-Cyclododecadien wird in guter Ausbeute durch Pyrolyse von 1,2-Bis-(acetoxy)-cyclododecan bei 500 °C und 20 Torr erhalten.



Es entsteht ferner aus 1,2-Dibromcyclododecan und Chinolin (Nebenprodukte: cis- und trans-Cyclodecen). / Chem. Ber. 98, 824 (1965) / -Ma. [Rd 286]

Das selektive Reduktionsvermögen von Boran - Carbonyl-Derivaten untersuchten R. D. Shoup und J. C. Carter.  $[\text{NH}_3\text{CH}_3]^\oplus [\text{H}_3\text{BCONHCH}_3]^\ominus$  kann Aldehyde, Ketone, Säurechloride, Pyridiniumsalze und Oxyde reduzieren. Als Lösungsmittel dienen Wasser, Tetrahydrofuran und 1,2-Dimethoxyäthan, in dem die Reduktionen etwas weniger intensiv, aber selektiver verlaufen. Bei der Reduktion sind die drei H-Atome am Bor wirksam. Interessant sind die Reduktion des Pyridiniumringes in 1,4- und 1,2-Stellung, die stereoselektive von 3,3,5-Trimethylcyclohexanon unter Bildung von 3- bis 4mal mehr trans- als cis-Alkohol und die zu 90–95% selektive Reduktion eines Aldehyds in Gegenwart eines Ketons.  $[\text{NH}_2(\text{CH}_3)_2]^\oplus [\text{H}_3\text{BCON}(\text{CH}_3)_2]^\ominus$  reduziert schwächer als das erste Reagens, zeigt aber in Gegenwart von Ketonen stark selektives Reduktionsvermögen für Aldehyde. 3,3,5-Trimethylcyclohexanon wird bevorzugt in den trans-Alkohol übergeführt. Nitril-, Olefin- oder Estergruppen werden von diesen Reagentien nicht reduziert. / 149. Meeting Amer. chem. Soc. 1965, 49 P / -Ma. [Rd 328]