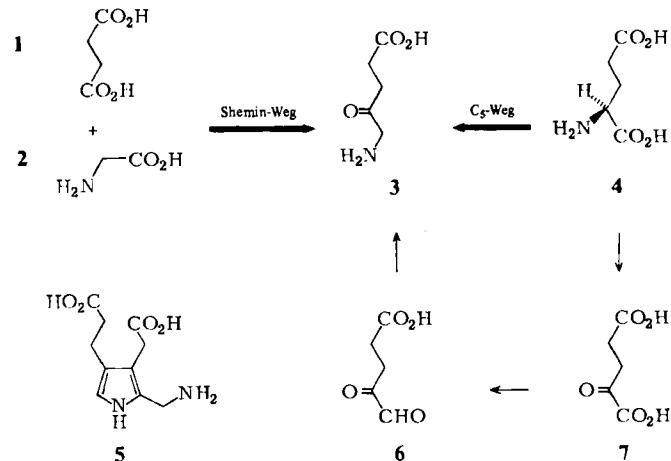


und nicht nur über C-2 und C-4 verteilt. Demnach ist für die Biosynthese von 1 eine äquilibrierende Zwischenstufe 10a–10c mit vier Sauerstoff-Substituenten anzunehmen.

Wegen der uniformen Radioaktivitätsverteilung des nach Verfütterung von $[2-^{14}\text{C}]$ Acetat erhaltenen Moniliformins 1* könnte eingewendet werden, daß die Acetateinheiten nicht direkt, sondern auf einem Umweg inkorporiert werden. In diesem Falle würde die spezifische Einbaurate jedoch weit unter der gefundenen (0.18%) liegen. Eine ähnliche Gleichverteilung der Radioaktivität beobachteten wir auch bei einer in Anlehnung an die Biosynthese durchgeföhrten Totalsynthese von 1* aus $[1-^{14}\text{C}]$ Acetat^[8].

Eingegangen am 8. Juni 1984 [Z 870]

- [1] P. I. Cole, J. W. Kirksey, H. G. Culter, B. L. Doupnik, J. C. Peckham, *Science* 1979 (1973) 1324; J. P. Springer, J. Clardy, R. J. Cole, J. W. Kirksey, R. K. Hill, R. M. Carlson, J. L. Isidor, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2267.
 [2] C. J. Rabie, W. F. O. Marasas, P. G. Thiel, A. Lübben, R. Vleggaar, *App. Environ. Microbiol.* 43 (1982) 517.
 [3] LD₅₀ (Hähnchen oral) 4 mg/kg, R. J. Cole, R. H. Cox: *Handbook of Toxic Fungal Metabolites*, Academic Press, New York 1981.
 [4] H.-D. Scharf, H. Frauenrath, W. Panske, *Chem. Ber.* 111 (1978) 168.
 [5] Da 3 und 4 durch mikrobiologische Oxidation von 7 gewonnen wurden, sind sie als Naturstoffe anzusehen. A. J. Klugver, T. Hof, A. G. J. Boenzaardt, *Enzymologia* 7 (1939) 257; *Chem. Abstr.* 34 (1940) 6322.
 [6] O. Gelormini, N. E. Arzt, *J. Am. Chem. Soc.* 52 (1930) 2483; A. W. Burgstahler, R. C. Barkhurst, *Trans. Kans. Acad. Sci.* 71 (1968) 150.
 [7] 7 dpm bedeutet Zerfälle pro Minute („decompositions per minute“).
 [8] A. Löbberding, Dissertation, Universität Münster 1983.



2) Ausschluß der Möglichkeit, daß ein Einbau von 4 durch dessen Abbau zu 1 vorgetäuscht wird: Verwendung von $[1-^{14}\text{C}]$ L-Glutaminsäure 4*, deren Markierung bei Decarboxylierung zu 1 aufgehoben würde.

3) Nachweis, daß 4 direkt inkorporiert wird: Bestimmung der Markierungspositionen im Biosyntheseprodukt Häm 8 durch chemischen Abbau.

Jeweils 75 mL hämolysiertes Entenblut^[4] wurden mit 1 μmol der radioaktiven Vorstufen 24 h inkubiert; das anschließend isolierte Häm 9 wurde durch Umkristallisieren bis zur konstanten Radioaktivität gereinigt. In Tabelle 1 sind die aus zahlreichen Ansätzen ermittelten Meßergeb-

Häm-Biosynthese aus L-Glutaminsäure**

Von Burchard Franck*, Manfred Bruse und Jürgen Dahmer

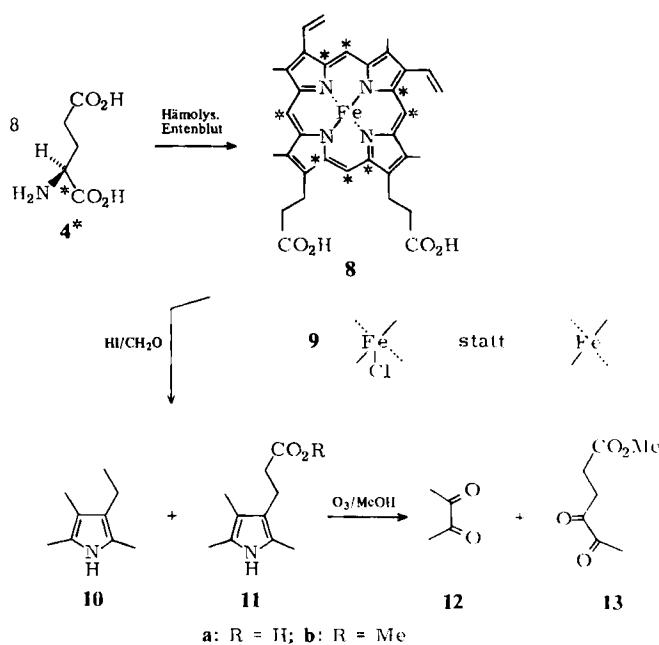
Lehrbücher der Chemie und Biochemie geben an, daß der rote Blutfarbstoff Häm 8 in den höheren Organismen aus Bernsteinsäure 1 und Glycin 2 synthetisiert wird, 1 und 2 bilden zunächst 5-Aminolävulinsäure 3, von der zwei Moleküle zum Häm-Baustein Porphobilinogen 5 kondensieren^[1]. Alternativ zu diesem *Shemin-Weg*^[2] entsteht in Pflanzen die zum Aufbau der Chlorophylle in großer Menge gebrauchte 5-Aminolävulinsäure 3 hauptsächlich auf einem *C₅-Weg* aus L-Glutaminsäure 4^[3] über 2-Oxoglutaräure 7 und 4,5-Dioxovaleriansäure 6. Wir berichten nun über Inkorporationsversuche, die zeigen, daß auch in tierischen Organismen der *C₅-Weg* in erheblichem Ausmaß an der Häm-Biosynthese beteiligt ist.

Für diese Versuche verwendeten wir das Enzymsystem aus Entenblut^[4] (mit dem auch die Häm-Biosynthese nach dem Shemin-Weg nachgewiesen worden war). Dabei waren drei wichtige Voraussetzungen zu erfüllen:

1) Reproduzierbarkeit: Die Inkorporationsversuche mit hämolysiertem Entenblut^[4] wurden unter systematischer Variation von Jahreszeit der Entnahme, Konzentration und Inkubationszeit während drei Jahren mehrfach wiederholt.

Tabelle 1. Vergleichende Inkorporationsversuche zur Biosynthese des roten Blutfarbstoffs Häm 8.

Vorstufe	Vorstufe		Isoliertes Häm 9	
	Menge [μmol]	Gesamt- radioakt. [μCi]	Gesamt- radioakt. [nCi]	Absolute Einbaurate [5] [%] $\times 10^3$
$[2-^{14}\text{C}]$ Glycin 2	0.96	50	14.7	29.5
$[1,4-^{14}\text{C}]$ Bernsteinsäure 1	0.86	100	8.04	8.04
$[1-^{14}\text{C}]$ L-Glutaminsäure 4*	1.01	50	3.74	7.49



[*] Prof. Dr. B. Franck, Dr. M. Bruse, Dipl.-Chem. J. Dahmer
Organisch-chemisches Institut der Universität
Orléansring 23, D-4400 Münster

[**] Tetrapyrrol-Biosynthese. 17. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – Als 16. Mitteilung zählt [1]. 15. Mitteilung: B. Franck, W. Bock, U. Wolters, *Angew. Chem.* 94 (1982) 226; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 215.

nisse zusammengefaßt. Die absoluten Einbauraten^[5] erwiesen sich als unabhängig von Verlängerungen der Inkubationszeit.

Die absolute Einbaurate von [2-¹⁴C]Glycin 2 bildet ein Maß für die Biosynthese der 5-Aminolävulinsäure 3 nach dem Shemin-Weg. Der Anteil des C₅-Weges ergibt sich aus der Einbaurate der [1-¹⁴C]L-Glutaminsäure 4* zu 25.4%. Bezogen auf den Einbau der [1,4-¹⁴C]Bernsteinsäure 1 (Shemin-Weg) ist der Anteil von Glutaminsäure-Einbau und C₅-Weg noch erheblich größer.

Tabelle 2. Radioaktivitätsverteilung des nach Inkorporation von [1-¹⁴C]L-Glutaminsäure 4* erhaltenen radioaktiven Hämins 9 und seiner Abbauprodukte 10-13.

Produkte	Spez. Radioakt. [a] [nCi/mmol]	Gef. Ber. für direkte Inkorporation	Radioaktive C-Atome [b] Ber. für Gleichverteilung
9	3.29	8	8
10	0.761	1.87	2
11b	0.745	1.82	2
12	0.190	0.46	0.5
13	0.610	1.48	1.5

[a] Mittelwerte aus zwei unabhängig voneinander durchgeführten Abbaureaktionsfolgen, bei denen die relativen Abweichungen vom Mittelwert weniger als 1% betragen. [b] Zur Ermittlung der gefundenen Anzahl radioaktiver C-Atome wurden die spezifischen Radioaktivitäten aller Produkte durch die des Hämins 9 dividiert und mit 8 multipliziert.

Bei direkter Inkorporation von 4* sollten sich dessen radioaktive C-Atome auf die acht angekreuzten C-Atome des Häm 8 verteilen. Um dies zu prüfen, wurde das erhaltene radioaktive Hämin 9 zweistufig abgebaut^[6]. Spaltung mit HI/CH₃O gab Phyllopyrrol 10 und Phyllopyrrolcarbonäure 11a; letztere wurde mit Diazomethan zu 11b verestert und lieferte bei der Ozonolyse 2,3-Butandion 12 (analysiert als Dioxim) sowie Methyl-4,5-dioxohexanoat 13. Die spezifischen Radioaktivitäten der Abbauprodukte (Tabelle 2) entsprechen den für direkte Inkorporation von 4* berechneten Werten und unterscheiden sich signifikant von denen für die Gleichverteilung der ¹⁴C-Atome über das Häm-Molekül.

Nach den mitgeteilten Ergebnissen für die Häm-Biosynthese existiert somit in tierischen Organismen ein besonders einfacher Zweitweg, der von acht Molekülen der ubiquitären L-Glutaminsäure 4 ausgeht.

Eingegangen am 29. Juni 1984 [Z 909]

CAS-Registry-Nummern:

1: 110-15-6 / 2: 56-40-6 / 3: 106-60-5 / 4: 56-86-0 / 8: 14875-96-8 / 9: 16009-13-5.

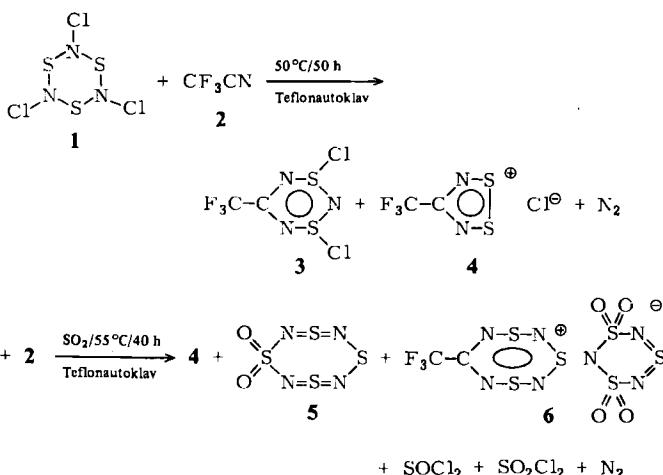
- [1] B. Franck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 343.
 [2] D. Shemin, D. Rittenberg, *J. Biol. Chem.* 166 (1946) 621; N. S. Radin, D. Rittenberg, D. Shemin, *ibid.* 184 (1950) 745.
 [3] S. I. Beale, *Phil. Trans. R. Soc. Ser. B* 273 (1976) 99; J. D. Weinstein, I. S. Beale, *Plant Physiol.* 74 (1984) 146.
 [4] a) S. Granick, *J. Biol. Chem.* 232 (1958) 1101; b) B. Franck, D. Gantz, F.-P. Montforts, F. Schmidtchen, *Angew. Chem.* 84 (1972) 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 421; c) M. Bruse, Dissertation, Universität Münster 1983.
 [5] Gesamtradioaktivität des isolierten, radioaktiven Hämins 9 dividiert durch die der ¹⁴C-markierten Vorstufe $\times 100$. Infolge Aufnahme dieser Vorstufen in konkurrierende Stoffwechselbereiche, insbesondere der Proteinbiosynthese, liegen deren Einbauraten relativ niedrig, wie von ähnlichen Versuchen bekannt [2], jedoch in unserem Fall > 10 fach über der Signifikanzgrenze.
 [6] Vgl. [4b,c], dort weitere Lit. Daß 12 und 13 im Molverhältnis 1:1 isoliert wurden, ist der Induktion der 2H-Pyrrolstruktur beim elektrophilen Ozonangriff zuzuschreiben.

Synthese und Struktur des 7-Trifluormethyl-1,3,5,2,4,6,8-trithiatetrazocin-Kations**

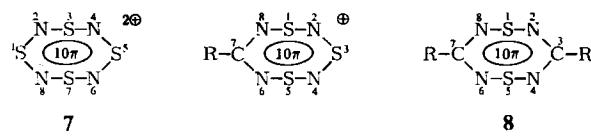
Von Hans-Ulrich Höfs, Gabriele Hartmann,
 Rüdiger Mews* und George M. Sheldrick

Professor Wolfgang Lüttke zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Umsetzungen von 1,3,5-Trichlor-1,3,5,2,4,6-trithiatetrazocin 1 mit Trifluoracetonitril verlaufen sehr komplex; je nach Reaktionsbedingungen, Lösungsmittel und Material des Reaktionsgefäßes^[1] können unterschiedliche Produkte erhalten werden. Bei der Umsetzung ohne Lösungsmittel werden das Dithiatetrazocin 3 (21%)^[2] und das Dithiadiazoliumchlorid 4 (45%)^[3] isoliert, bei Verwendung von SO₂ als Solvens greift dieses in die Reaktion ein: Neben 4 entsteht das auf anderem Wege gut zugängliche S,S-Dioxid 5^[4] sowie in etwa 4proz. Ausbeute das Salz 6^[5], das neben dem cyclischen, achtgliedrigen 7-Trifluormethyl-1,3,5,2,4,6,8-trithiatetrazocin-Kation das bekannte 1,1,3,3-Tetraoxo-1,3,5,2,4,6-trithiatetrazocin-Anion enthält^[6,7].



Das Kation in 6 ist das fehlende Zwischenglied in der Reihe der isovalenzelektronischen Heterocyclen S₄N₄²⁺ 7^[8], RCS₃N₄²⁺ und 3,7-(RC)₂S₂N₄ 8^[9-11], die in den letzten Jahren sowohl präparatives^[9,10] als auch theoretisches Interesse^[9-11] gefunden haben. Die allgemeine Anwendbarkeit der für die organische Chemie entwickelten theoretischen Modelle läßt sich besonders gut an Systemen wie diesen überprüfen.



Das „elektronenreiche“ 10π-Dikation S₄N₄²⁺ 7, herstellbar durch Oxidation des 12π-S₄N₄-Käfigs, ist, wie nach der Hückel-Regel erwartet, planar und zeigt nahezu gleiche SN-Abstände (Mittelwert 155.2 pm). Der formale Ersatz von „S²⁻“ in 1,5-Position durch den isolobalen sp²-Kohlen-

[*] Prof. Dr. R. Mews, Dr. H.-U. Höfs, Dr. G. Hartmann,
 Prof. G. M. Sheldrick
 Institut für Anorganische Chemie der Universität
 Tammanstraße 4, D-3400 Göttingen

[**] Diese Arbeit wurde vom Land Niedersachsen und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.