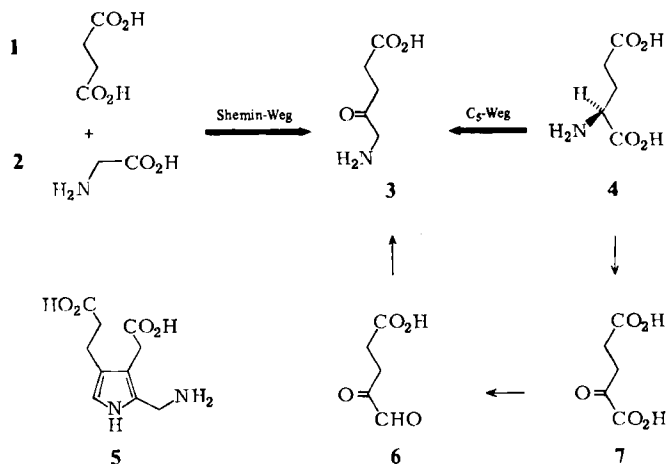


und nicht nur über C-2 und C-4 verteilt. Demnach ist für die Biosynthese von **1** eine äquilibrierende Zwischenstufe **10a–10c** mit vier Sauerstoff-Substituenten anzunehmen.

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 durchgeführten Totalsynthese von **1\*** aus  $[1-^{14}\text{C}]$ Acetat<sup>[8]</sup>.

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] LD<sub>50</sub> (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. Pinske, *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. Boezaardt, *Enzymologia* 7 (1939) 257; *Chem. Abstr.* 34 (1940) 6322.  
 [6] O. Gelormini, N. E. Artz, *J. Am. Chem. Soc.* 52 (1930) 2483; A. W. Burgstahler, R. C. Barkhurst, *Trans. Kans. Acad. Sci.* 71 (1968) 150.  
 [7] dpm bedeutet Zerfälle pro Minute („decompositions per minute“).  
 [8] A. Löffberding, 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<sup>[4]</sup> wurden mit 1 µmol der radioaktiven Vorstufen 24 h inkubiert; das anschließend isolierte Hämin **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<sup>[1]</sup>. Alternativ zu diesem *Shemin-Weg*<sup>[2]</sup> entsteht in Pflanzen die zum Aufbau der Chlorophylle in großer Menge gebrauchte 5-Aminolävulinsäure **3** hauptsächlich auf einem *C<sub>5</sub>-Weg* aus L-Glutaminsäure **4**<sup>[3]</sup> über 2-Oxoglutarinsäure **7** und 4,5-Dioxovaleriansäure **6**. Wir berichten nun über Inkorporationsversuche, die zeigen, daß auch in tierischen Organismen der *C<sub>5</sub>-Weg* in erheblichem Ausmaß an der Häm-Biosynthese beteiligt ist.

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

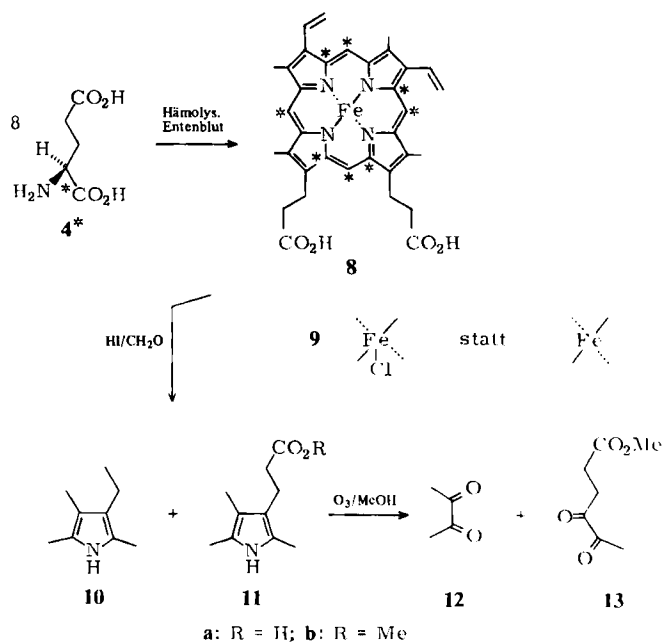
1) *Reproduzierbarkeit:* Die Inkorporationsversuche mit hämolysiertem Entenblut<sup>[4]</sup> wurden unter systematischer Variation von Jahreszeit der Entnahme, Konzentration und Inkubationszeit während drei Jahren mehrfach wiederholt.

[\*] 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.

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

Vorstufe	Vorstufe		Isoliertes Häm <b>9</b>	
	Menge [µmol]	Gesamt- radioakt. [µCi]	Gesamt- radioakt. [nCi]	Absolute Einbaurate [%] [%] × 10 <sup>3</sup>
$[2-^{14}\text{C}]$ Glycin <b>2</b>	0.96	50	14.7	29.5
$[1,4-^{14}\text{C}_2]$ Bernsteinsäure <b>1</b>	0.86	100	8.04	8.04
$[1-^{14}\text{C}]$ L-Glutaminsäure <b>4*</b>	1.01	50	3.74	7.49



nisse zusammengefaßt. Die absoluten Einbauraten<sup>[5]</sup> erwiesen sich als unabhängig von Verlängerungen der Inkubationszeit.

Die absolute Einbaurate von [2-<sup>14</sup>C]Glycin **2** bildet ein Maß für die Biosynthese der 5-Aminolävulinsäure **3** nach dem Shemin-Weg. Der Anteil des C<sub>5</sub>-Weges ergibt sich aus der Einbaurate der [1-<sup>14</sup>C]L-Glutaminsäure **4\*** zu 25,4%. Bezogen auf den Einbau der [1,4-<sup>14</sup>C<sub>2</sub>]Bernsteinsäure **1** (Shemin-Weg) ist der Anteil von Glutaminsäure-Einbau und C<sub>5</sub>-Weg noch erheblich größer.

Tabelle 2. Radioaktivitätsverteilung des nach Inkorporation von [1-<sup>14</sup>C]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 direkte Inkorporation	Ber. für Gleichverteilung
<b>9</b>	3.29	8	8	8
<b>10</b>	0.761	1.87	2	1.88
<b>11b</b>	0.745	1.82	2	2.12
<b>12</b>	0.190	0.46	0.5	0.82
<b>13</b>	0.610	1.48	1.5	1.29

[a] Mittelwerte aus zwei unabhängig voneinander durchgeführten Abbaureaktionsfolgen, bei denen die relativen Abweichungen vom Mittelwert weniger als 1% betrugen. [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 Häms **8** verteilen. Um dies zu prüfen, wurde das erhaltene radioaktive Hämin **9** zweistufig abgebaut<sup>[6]</sup>. Spaltung mit HI/CH<sub>2</sub>O gab Phyllopyrrol **10** und Phyllopyrrolcarbonsäure **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 <sup>14</sup>C-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. J. 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 <sup>14</sup>C-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 >10fach über der Signifikanzgrenze.

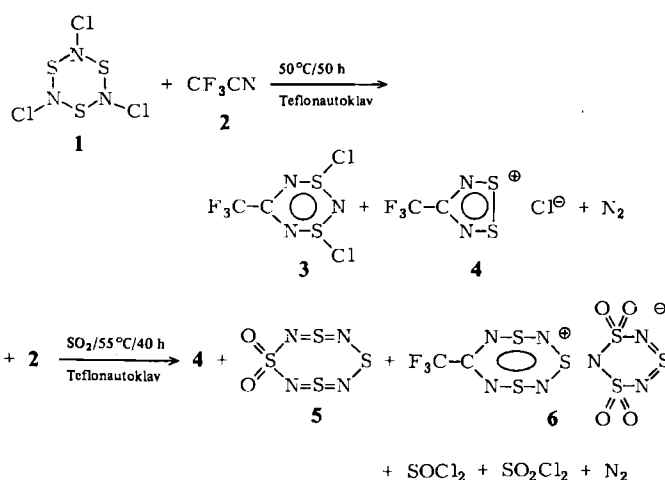
[6] Vgl. [4b,c], dort weitere Lit. Daß **12** und **13** im Molverhältnis 1:1 isoliert wurden, ist der Induktion der 2H-Pyrrolstruktur beim elektrophilen Ozonangriff zuzuschreiben.

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

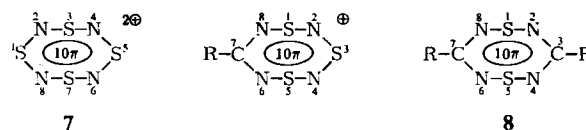
Von Hans-Ulrich Höfs, Gabriele Hartmann, Rüdiger Mews\* und George M. Sheldrick

Professor Wolfgang Lüttke zum 65. Geburtstag gewidmet

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



Das Kation in **6** ist das fehlende Zwischenglied in der Reihe der isovalenzelektronischen Heterocyclen S<sub>4</sub>N<sub>4</sub><sup>2+</sup> **7**<sup>[8]</sup>, RCS<sub>3</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup> und 3,7-(RC)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>N<sub>4</sub> **8**<sup>[9-11]</sup>, die in den letzten Jahren sowohl präparatives<sup>[9,10]</sup> als auch theoretisches Interesse<sup>[9-11]</sup> 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 S<sub>4</sub>N<sub>4</sub><sup>2+</sup> **7**, herstellbar durch Oxidation des 12π-S<sub>4</sub>N<sub>4</sub>-Käfigs, ist, wie nach der Hückel-Regel erwartet, planar und zeigt nahezu gleiche SN-Abstände (Mittelwert 155.2 pm). Der formale Ersatz von „S<sup>2+</sup>“ in 1,5-Position durch den isolobalen sp<sup>2</sup>-Kohlen-

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

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