

sie jedoch ohne weiteres aus dem Reaktionsgemisch isoliert und nötigenfalls über die Bisulfit-Verbindungen und durch Destillation gereinigt werden.

Wertvoll ist, daß die Darstellungsweise auch auf viele heterocyclische Nitrile übertragen werden kann, denn gerade hier versagt eine Reihe der klassischen Methoden. Behinderung durch benachbarte Substituenten, die bei der Reduktion von Nitrilen mit Zinn-(II)-chlorid nach *Stephen*⁵ oft auftritt — beispielsweise dem o-Tolunitril —, konnte bisher nicht beobachtet werden.

Säureamide lassen sich in der gleichen Weise reduzieren (Benzamid), jedoch muß man mehr Reduktionsmittel anwenden, da ein Teil durch den aciden Wasserstoff der Amid-Gruppe zerstört wird.

Bei aliphatischen Nitrilen sind die Ausbeuten noch unbefriedigend. So gab Propionitril den zugehörigen Aldehyd mit 25 bis 30 % der Theorie.

Wir danken der Degussa für die Überlassung des Natriumhydroxids, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fond der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Apparaten.

Eingegangen am 23. Mai 1956 [Z 348]

Vitamin B₁₂-Faktor III

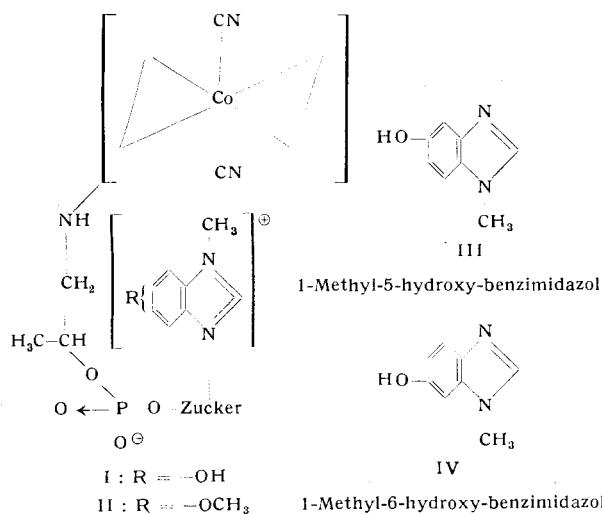
5. Mitteilung. Die Stellung des phenolischen Hydroxyls im Nucleotid-Anteil

Von Dr. W. FRIEDRICH und Prof. Dr. K. BERNHAUER
Aus dem Biochemischen Forschungslaboratorium der Aschaffenburger Zellstoffwerke A.G., Stockstadt a. M.

Faktor III unterscheidet sich vom Vitamin B₁₂ dadurch, daß er als Base statt des 5,6-Dimethylbenzimidazols 5-Hydroxybenzimidazol enthält²⁻³. Ob im Faktor III das phenolische Hydroxyl in 5- oder 6-Stellung zur Zuckerkomponente sich befindet, war bisher unbekannt.

Durch Methylierung von Faktor III mit Dimethylsulfat in wäßriger Lösung in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und CN⁻-Ionen erhielten wir zwei neue Nucleotid-haltige Faktoren, die sich bezüglich elektrophoretischem Verhalten und Farbe (violett in neutralem pH-Gebiet in Gegenwart von CN⁻-Ionen, orangegelb nach Ansäuern, kathodisch wandernd im sauren Bereich) ähnlich dem Ätiocobalamin (Faktor B, Faktor I) verhalten.

Beim Abbau mit 70 %iger Perchlorsäure ergaben die neuen Faktoren je ein Nucleotid, von denen das eine ein pH-unabhängiges Absorptionsspektrum hat. Das andere Nucleotid ändert sein UV-Spektrum nur im pH-Gebiet zwischen 7 und 10 unter Verschiebung des einen Maximums von 291,5 mμ auf 322 mμ beim Übergang ins alkalische Gebiet. Dies kann nur auf die Dissoziation des phenolischen Hydroxyls zurückgeführt werden. Beide Nucleotide sind gemäß ihrem spektroskopischen Verhalten quartäre Ammonium-Ionen⁴). Beim Abbau mit 6n HCl bei 150 °C ergaben beide Nucleotide die gleiche kristallisierte Base.



⁵) E. Mosettig, Org. Reactions 8, 246 [1954].

¹⁾ W. Friedrich u. K. Bernhauer, diese Ztschr. 67, 619 [1955].

²⁾ F. M. Robinson, I. M. Miller, J. F. McPherson u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 77, 5192 [1955].

³⁾ W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch. 11b, 68 [1956].

⁴⁾ Vgl. dazu G. H. Beaven, E. R. Holiday, E. A. Johnson, B. Ellis u. V. Petroff, J. Pharm. Pharmacol. 2, 944 [1950] sowie K. Hofmann, "Imidazole and its derivatives", Interscience Publ., New York, 1953, S. 253.

Diese Befunde zeigen, daß die aus Faktor III in Gegenwart von überschüssigen CN⁻-Ionen erhaltenen Ätiocobalamin-ähnlichen Faktoren die Strukturen I und II besitzen. Die daraus gewonnene Base muß somit eine der Strukturformeln III oder IV haben.

Zwecks Entscheidung zwischen den Formeln III und IV wurden diese Produkte synthetisch hergestellt. Die aus I und II gewonnene Base erwies sich als identisch mit IV (gleicher Fp und Misch-Fp, gleiches UV-Absorptionsspektrum) und ist eindeutig verschieden von III (s. Tabelle).

Substanz	Fp °C		Absorptionsmaxima (mμ)			Absorptionsminima (mμ)		
			in 0,1 n HCl	pH 8	pH 12	in 0,1 n HCl	pH 8	pH 12
III	263—265	288		251 291,5	316	265	232 269	273
IV	246—248	288		252 285	253—258 306	264	235 266	247 275
Base aus I u. II	246—248	288		252 285	253—258 306	264	235 266	247 245

Tabelle 1. Eigenschaften der Substanzen III und IV sowie der Base aus I und II

Aus der Identität der Base der Verbindungen I und II mit Substanz IV ergibt sich eindeutig, daß im Nucleotid des Faktors III das phenolische Hydroxyl in 5-Stellung zur Zuckerkomponente sich befindet.

Mit Hilfe des hier geschilderten einfachen Weges wird es möglichlich sein, die Stellung von Substituenten im Benzimidazol anderer „Cobalamine“ mit einem asymmetrischen Benzimidazol-Anteil aufzuklären.

Gulland und Macrae⁵) ermittelten die Struktur von 1-[Tetraaceto-β-glucosido]-5-methyl-imidazol durch Methylierung am N₃ mit Methyljodid, Umsetzen zum Hydrochlorid und Abspalten des Zuckers durch Hydrolyse mit konz. Salzsäure bei 150 °C, wobei 1,4-Dimethylimidazol erhalten wurde. Der von uns eingeschlagene Weg ist zwar mit diesem verwandt, dadurch aber, daß uns die Methylierung am N₃ des Imidazol-Anteils bereits im nativen Faktor III gelang, erübrigte sich die vorhergehende Isolierung des Nucleotids bzw. Nucleosids. Es sei vermerkt, daß die N₃-Methylierung an Cobalamin eine selektive Reaktion ist und z. B. ohne Überschuß an CN⁻-Ionen versagt.

Eingegangen am 30. April 1956 [Z 340]

Nachtrag:

K. Folkers und Mitarbb. (Privatmitteilung)⁶) konnten zeigen, daß das Nucleosid von Faktor III 5-Hydroxy-1-(α-D-ribofuranosyl)-benzimidazol ist. Der Beweis für die Stellung des phenolischen Hydroxyls besteht in einer schrittweisen Behandlung des Nucleosides mit Diazomethan und Methyljodid. Die anschließende alkalische Hydrolyse gibt ein Monomethyl-o-phenylen-diamin, das durch Umladung in 1-Methyl-6-methoxy-benzimidazol identifiziert wurde. Eingegangen am 22. Mai 1956 [Z 340]

Zur Symptomatik der Toxikologie von HN₃ beim Menschen

Von Dr. med. G. RENTSCH, Halle/Saale

Bei eigenen Arbeiten mit Stickstoffwasserstoffsaure bestand Gelegenheit, das Vergiftungsbild beim Menschen kennen zu lernen. Da die spärliche, meist medizinisch-pharmakologische Literatur über HN₃ weit verstreut ist, sei an dieser Stelle auf die Symptomatik beim Menschen eingegangen. Die bei unseren Untersuchungen verwendeten Säuren waren 5—10 %ige Lösungen von HN₃ in Chloroform, hergestellt nach der Vorschrift J. v. Brauns¹). Schon Th. Curtius²), der Entdecker der Verbindung, hatte festgestellt, daß die ätherischen und alkoholischen Lösungen von HN₃ den eigentümlichen, unerträglichen Geruch, welcher dem Gas eigen ist, in weit höherem Maße besitzen, als die wässrige HN₃. Dasselbe scheint für die Lösung von HN₃ in Chloroform zuzutreffen. Ihm³) und nachfolgenden Autoren waren Kopfschmerzen, Schwindel und Entzündung der Nasenschleimhaut aufgefallen. Nach eigenen Beobachtungen genügen Spuren von HN₃ in der Luft, um

⁵⁾ J. M. Gulland u. T. F. Macrae, J. chem. Soc. [London] 1933, 662.

⁶⁾ C. H. Shunk, F. M. Robinson, J. E. McPherson, M. M. Gasser u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

¹⁾ J. v. Braun, Liebigs Ann. Chem. 490, 126 [1931].

²⁾ Th. Curtius u. R. Radenhausen, J. prakt. Chemie II, 43, 207 [1891].

³⁾ Th. Curtius, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 3026 [1890].

eine auch objektiv faßbare Schwellung der Nasenschleimhäute mit typisch „verschnupfter“ Sprache und geringfügigem Druck in den Ohren zu erzeugen. Nur wenig größere Mengen bewirken unerträgliche Drucksymptome im Kopf, die als sogenannte „Ballongefühl“ im medizinischen Schrifttum bekannt sind, hochrote Verfärbung des Kopfes und Pulsbeschleunigungen von 72/min auf 112 bis 120/min. In diesem Zustand soll der Experimentator unbedingt das Laboratorium verlassen und sich an die frische Luft begeben, wenn er einen Ohnmachtsanfall⁴⁾ vermeiden will. Dann klingt dieses Stadium im Verlauf der nächsten Stunden ohne Komplikationen ab.

Die Konzentrationen, die von den einzelnen Personen vertragen werden, sind unterschiedlich. Es tritt jedoch, ähnlich wie beim Diazomethan, eine zunehmende Überempfindlichkeit gegen HN_3 ein, so daß nunmehr Spuren der Verbindung die Symptome auslösen können. Alle Reaktionen mit Azoimid müssen somit unter sehr sorgfältigen Sicherheitsbedingungen in einem gut funktionierenden Abzug ausgeführt werden.

Die Behandlung der Vergiftung besteht nach unseren Erfahrungen in erster Linie darin, frische Luft aufzusuchen. Da im Tierexperiment der Tod durch Lähmung der Vasomotoren eintritt^{5,6)}, ist bei schweren Vergiftungsbildern ein Nutzen zentraler und peripherer Kreislaufanaleptika zu erwarten. Das von *J. v. Braun*¹⁾ inaugurierte Trinken einiger ml 95 %igen Alkohols erscheint wegen der Wirkung auf den Kreislauf kontraindiziert. Außerdem setzt Alkohol bekanntlich die Verträglichkeit für viele Gifte herab.

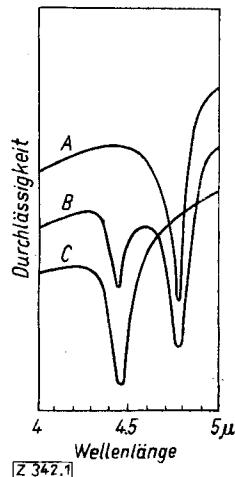
Eingegangen am 23. Mai 1956 [Z 341]

Zur Molekelform der Alkalicyanide

Von Dr. W. BRÜGEL, Dr. G. DAUMILLER
und Dr. O. ROMMEL, Ludwigshafen

Aus dem Hauplaboratorium der BASF, Ludwigshafen

Die IR-Spektren der Alkalicyanide, gewonnen an den festen, aus Wasser kristallisierten Salzen, weisen bei etwa 2100 cm^{-1} ($4,75\mu$) eine starke Absorptionsbande auf, die der Valenzschwingung der Cyan-Gruppe zuzuordnen ist¹⁾. Wir haben beobachtet, daß diese Bande bei Salzen, die einem Sinter- oder Schmelzprozeß unterworfen wurden, je nach Höhe und Einwirkungsduauer der Temperatur mehr und mehr zurücktritt und daß dafür eine neue starke Bande bei etwa 2250 cm^{-1} ($4,45\mu$) auftritt (Bild 1). Durch



IR-Spektrum von NaCN im Bereich von 4 bis 5μ . A: aus Wasser kristallisiertes Salz. B: durch Sintern teilweise umgewandeltes Salz. C: aus der Schmelze kristallisiertes, völlig umgewandeltes Salz. Perkin-Elmer Spektrophotometer Mod. 21, NaCl -Prisma, Paraffinöl-Mull.

geeignete Führung des Temperaturprozesses kann die ursprüngliche Bande praktisch völlig zum Verschwinden gebracht werden, so daß jetzt ein Alkalicyanid mit kennzeichnender Absorption bei etwa 2250 cm^{-1} vorliegt. Es werden also an den einfachen Cyaniden Effekte beobachtet, wie sie im Bereich der organischen Derivate der Blausäure als Nitrit-Isonitrit-Tautomerie schon lange bekannt sind.

⁴⁾ Z. Köcher, Klin. Wschr. 9, 2160 [1930].

⁵⁾ F. Hildebrandt u. K. F. Schmidt, Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol. 187, 155 [1937].

⁶⁾ Pravdin N. S. u. Shakhnovskaya, J. pharmakol. Toxikol. USSR No. 5, 50 [1945].

¹⁾ F. A. Miller u. C. H. Wilkins, Analytic Chem. 24, 1253 [1952].

Offenbar ist auch im vorliegenden Fall die Tautomeriedeutung heranzuziehen²⁾.

Die durch Erhitzen von (aus Wasser) kristallisierten Salzen gewonnene neue Molekelform der Alkalicyanide, die unseres Wissens bislang nicht bekannt war, ist in bestimmten organischen Lösungsmitteln wie Methylglykol und Äthylenglykol stabil. Lösungseinflüsse machen sich im Spektrum durch eine Verschiebung der neu beobachteten Bande um maximal etwa 50 cm^{-1} nach kleineren Wellenzahlen bemerkbar. Aus Äthylenglykol ist die neue Molekelform umkristallisierbar. Im Gegensatz dazu wird beim Umkristallisieren aus Wasser immer und offenbar allein die bisher übliche, nach unseren Befunden nunmehr als Isocyanid-Form anzusprechende Molekelform erhalten. Die in der geschilderten Weise erhaltenen Alkalicyanide unterscheiden sich von den entsprechenden Isocyaniden röntgenographisch nicht, wohl aber in den Lösungswärmen und – soweit bis jetzt untersucht – in chemischen Reaktionen.

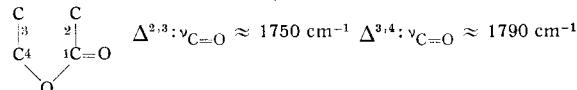
Eingegangen am 29. Mai 1956 [Z 342]

Zur Carbonyl-Frequenz substituierter ungesättigter 5-Ringlactone

Von Dr. W. BRÜGEL, Dr. K. DURY, Dr. G. STENGEL
und Dr. H. SUTER, Ludwigshafen

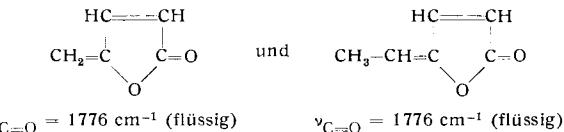
Aus dem Hauplaboratorium der BASF, Ludwigshafen

In der Literatur¹⁾ werden, je nach Lage der Doppelbindung im 5-Ringlacton, die folgenden Werte für die Carbonyl-Valenzschwingung angegeben:



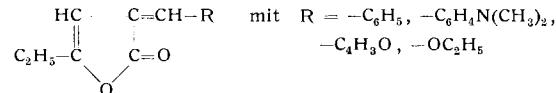
Das gilt auch für substituierte Lactone, sofern die Substituenten, wie insbesondere Alkyle, keinen Einfluß auf die Carbonyl-Frequenz ausüben. Bei der Untersuchung von Methylen-Derivaten ungesättigter 5-Ringlactone konnte jedoch beobachtet werden, daß die semicyclische Doppelbindung je nach ihrer Lage am Ring die obigen Werte geradezu umkehren kann.

Eine semicyclische Doppelbindung am 4-Kohlenstoffatom des Ringes liefert trotz der $\Delta^{2,3}$ die Carbonyl-Frequenz im Bereich 1775 – 1800 cm^{-1} . Diese von *Grove* und *Willis*²⁾ bereits am 3-Methylenphthalid und Phthalidylidenessigsäure gefundene Verschiebung konnte neuerdings am Beispiel Protoanemonin³⁾ und Homoprotprotoanemonin:



bestätigt werden.

Die entsprechenden Gegenbeispiele mit einer semicyclischen Doppelbindung am 2-Kohlenstoffatom eines $\Delta^{3,4}$ -ungesättigten 5-Ringlactons, nämlich 2-Benzyliden-, 2-(*p*-Dimethylaminobenzyliden)-, 2-Furylidien- und 2-Äthoxymethylenhexen-3-olid-1,4:



wurden kürzlich hergestellt und spektroskopiert. Mit ihrer Carbonyl-Frequenz von $1750 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$ (flüssig bzw. fest) zeigt sich auch hier wieder der steuernde Einfluß der semicyclischen Doppelbindung, der demnach für das Schwingungsspektrum des ungesättigten 5-Ringlactons von allgemeiner Gültigkeit sein dürfte.

Eingegangen am 29. Mai 1956 [Z 343]

²⁾ W. Gordy u. D. Williams, J. chem. Physics 3, 664 (1935) beobachteten in – von uns bislang nicht untersuchten – wäßrigen Lösungen von Alkalicyaniden neben der Hauptbande bei etwa 2100 cm^{-1} eine schwache Nebenbande bei etwa 2250 cm^{-1} und ordneten sie versuchsweise dem freien Cyan-Ion zu. Diese Deutung dürfte heute nicht mehr haltbar sein, nachdem durch unsere Versuche diese Bande auch im festen Zustand, und zwar bei geeigneter Vorbehandlung sogar als charakteristisches Kennzeichen erwiesen ist.

³⁾ L. J. Bellamy: Ultrarotspektrum u. chemische Konstitution, Darmstadt 1955, S. 150.

²⁾ Grove u. Willis, J. chem. Soc. [London] 1951, 877.

³⁾ Hergestellt nach Grundmann u. Kober, J. Amer. chem. Soc. 77, 2332 [1955].