

Aus wäbr. Pyridin 1.2 g (25 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 264° (Zers.). Die Substanz ist in Aceton, Dioxan und Pyridin leicht löslich.

$C_{20}H_{20}N_6O_4S_2$ (472.5) Ber. C 50.83 H 4.27 S 13.57 Gef. C 50.81 H 4.18 S 13.56

b) 1.1 g *Phenylglyoxal* ($1/100$ Mol) und 4.5 g *p-Aminosulfonyl-phenylhydrazin-hydrochlorid* ($2/100$ Mol) werden in 25 ccm absol. Äthanol mit 1.6 g Natriumacetat ($2/100$ Mol) und 0.6 ccm Eisessig ($1/100$ Mol) $1/2$ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Der gelbe Kristallbrei wird mit kaltem Äthanol gewaschen und aus wäbr. Pyridin oder Dioxan umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 264° (Zers.). Ausb. quantit. Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz zeigt keine Depression.

2-Amino-4-[p-aminosulfonyl-phenyl]-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin (VI): 2.4 g *I* ($1/100$ Mol) werden mit 1.6 g *ω-Chlor-acetophenon* ($1/100$ Mol) in ca. 80 ccm konz. Salzsäure 15 Min. zum Sieden erhitzt. Bei 0° scheidet sich aus der gelbgefärbten Reaktionslösung eine zähe, bald erstarrende Substanz ab. Man löst in verd. Äthanol oder Aceton und fällt durch Einleiten von Chlorwasserstoff. Farblose Rhomben vom Schmp. 231° (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_4O_2S_2 \cdot HCl$ (382.9) Ber. C 47.05 H 3.95 N 14.63 Gef. C 46.94 H 3.98 N 14.70

Freie Base: Unter den üblichen Bedingungen aus dem Hydrochlorid. Aus verd. Äthanol erhält man farblose Stäbchen vom Schmp. 167° (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_4O_2S_2$ (346.4) Ber. N 16.17 Gef. N 16.02

Triacetylverbindung: Das Hydrochlorid von VI wird ca. 30 Min. mit Acetanhydrid erhitzt und i. Vak. fast bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand kristallisiert aus verd. Äthanol in farblosen, breiten Spießen vom Schmp. 238°.

$C_{21}H_{20}N_4O_5S_2$ (472.5) Ber. N 11.86 $3CH_3CO$ 27.33 Gef. N 12.03 CH_3CO 27.40

WOLFGANG LANGENBECK und HEINZ TKOCZ

Über organische Katalysatoren, LV¹⁾

Apoferment-Modelle, I

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 8. Januar 1959)

Die Autoxydation des *N*-Benzyl-dihydro-nicotinamids wird in Gegenwart von Flavinen durch einige Metall-Chelate des Sulfosalicylaldehyd-äthylendi-imins erheblich beschleunigt.

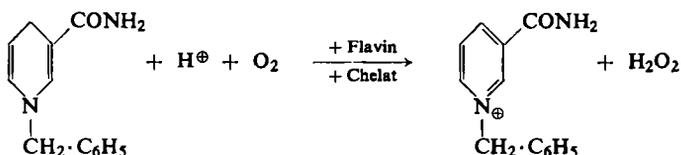
Unseren Untersuchungen über Apoferment-Modelle, die mit dieser Veröffentlichung beginnen, liegt die Arbeitshypothese zugrunde, daß viele Apofermente metallhaltige Proteine mit der Wirkung von Chelatkatalysatoren sind. Dabei ist zu betonen, daß ein spezifischer Metallgehalt durchaus noch nicht für alle Apofermente bewiesen ist. Man hat auch gereinigte Apofermente herstellen können, in denen bisher keine

¹⁾ LIV. Mitteil.: W. LANGENBECK, J. ALM und K. W. KNITSCH, J. prakt. Chem., im Druck.

Metallionen zu finden waren. Unsere Versuche verfolgen deshalb nicht etwa die Absicht, die Allgemeingültigkeit der genannten Arbeitshypothese zu beweisen.

Unter Apoferment-Modellen verstehen wir demgemäß Chelatkatalysatoren, welche natürliche Cofermente oder chemisch ähnliche Stoffe zu aktivieren vermögen. In dieser Definition ist nicht die Forderung enthalten, daß Apoferment-Modelle eiweiß-ähnlich oder überhaupt makromolekular sein müßten. Im Gegenteil wird es zweckmäßig sein, die Versuche mit Chelatkatalysatoren einfacher und niedrigmolekularer Art zu beginnen. Umso eher kann man dann erwarten, auf Beziehungen zwischen Konstitution und Apoferment-Wirkung zu stoßen. Nach solchen Beziehungen zu fahnden, ist ja der Hauptzweck unserer Untersuchungen.

Wir haben mit einem Modell aus der Atmungskette begonnen und folgende Reaktion verwirklicht:



N-Benzyl-dihydro-nicotinamid (BNH) diene als Modell für DPNH, und 9-Methyl- (bzw. Phenyl)-flavin als Modell für Lactoflavinphosphorsäure. Anstelle des natürlichen Apoferments wurden Chelate des Sulfosalicylaldehyd-äthylendiimins (SSAD)²⁾ eingesetzt.

BNH ist für sich nicht merklich autoxydabel, wohl aber bei Gegenwart der Flavine. Dieser Blindwert der Autoxydation kann durch Zusatz von Metallionen erhöht oder auch erniedrigt werden. Der Chelatligand (SSAD) verändert dann die Autoxydationsgeschwindigkeit in manchen Fällen nochmals beträchtlich, aber nur bei Gegenwart der Metallionen, wie es ja auch zu erwarten ist. Am interessantesten sind natürlich diejenigen Fälle, bei denen die Wirkung der Metallionen durch den Chelatliganden verstärkt wird. Wir fanden solche Aktivierungen (bis über 1:3) beim Zink, Cadmium und Molybdän(VI). Alle Zahlenwerte sind im Versuchsteil zusammengestellt. Dagegen war der Sauerstoffverbrauch des BNH mit Metallsalzen und Chelaten ohne Flavine immer nur sehr gering. Es ist sehr bemerkenswert, daß die Zinkionen, die ja in Apofermenten häufig auftreten, schon in einfachen Modellreaktionen so charakteristische Wirkungen entfalten, obgleich ein Wertigkeitswechsel bei ihnen nicht in Frage kommt.

Wir sind zur Zeit damit beschäftigt, wasserlösliche Derivate des BNH und der Flavine herzustellen, um in rein wäßriger Lösung arbeiten zu können. Auch soll die Kinetik der Reaktion noch gründlich studiert werden.

²⁾ W. LANGENBECK und K. OEHLER, Chem. Ber. 89, 2455 [1956].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung von N-Benzyl-dihydro-nicotinamid nach D. MAUERZAHN und F. H. WESTHEIMER³⁾.

Darstellung von 9-Methyl- und 9-Phenyl-flavin aus N-Methyl-⁴⁾ bzw. N-Phenyl-o-phenylen-diamin⁵⁾ nach R. KUHN und F. WEYGAND⁶⁾.

Meßverfahren: Der Sauerstoffverbrauch des Substrat-Katalysatoren-Gemisches wurde im Warburg-Apparat bei 30° gemessen. Die Atmungströge enthielten jedesmal 3.4 ccm Lösung, die sich folgendermaßen zusammensetzte:

1. 1.8 ccm wäßrige Pufferlösung, und zwar entweder 0.1*M* Veronalpuffer (p_H 6.8 und 7.0) oder 0.5*M* Phosphatpuffer (p_H 6.15 und 5.7) oder 0.5*M* Acetatpuffer (p_H 6.0).

Die Meßwerte hingen stark von der Natur des Puffers ab. Acetatpuffer gab stets die niedrigsten Werte.

2. $0.5 \cdot 10^{-4}$ Mol BNH in 1 ccm 96-proz. Alkohol,

3. 10^{-7} Mol Methyl(bzw. Phenyl)-flavin in 0.4 ccm 96-proz. Alkohol,

4. $2 \cdot 10^{-6}$ Mol Metallsalz bzw. Chelat in 0.2 ccm Wasser.

Die Meßwerte sind Mittelwerte aus mindestens zwei Messungen, die innerhalb von 10% übereinstimmten. Bei der Berechnung wurde als Bunsenscher Absorptionskoeffizient der des Wassers eingesetzt.

Meßwerte (mm³) nach 20 Min. bei 30°

Flavin	Metallion	Chelat- ligand	p_H des zugesetzten Puffers				
			5.7	6.0	6.15	6.8	7.0
9-Methyl-	ohne	ohne	175	120	170	243	268
9-Phenyl-	ohne	ohne	194	136	210	336	304
9-Methyl-	Fe ^{III}	ohne	467	179	537	357	352
9-Methyl-	Fe ^{III}	SSAD	377	46	407	194	179
9-Phenyl-	Fe ^{III}	ohne	388	80	392	243	220
9-Phenyl-	Fe ^{III}	SSAD	295	88	415	227	231
9-Methyl-	Co ^{II}	ohne	335	95	358	180	211
9-Methyl-	Co ^{II}	SSAD	113	103	151	127	125
9-Methyl-	Cu ^{II}	ohne	141	97	166	271	311
9-Methyl-	Cu ^{II}	SSAD	228	174	289	266	292
9-Phenyl-	Cu ^{II}	ohne	109	60	94	254	312
9-Phenyl-	Cu ^{II}	SSAD	191	123	228	222	224
9-Methyl-	Mn ^{II}	ohne	116	64	127	135	138
9-Methyl-	Mn ^{II}	SSAD	308	149	318	174	183
9-Phenyl-	Mn ^{II}	ohne	112	76	139	142	146
9-Phenyl-	Mn ^{II}	SSAD	332	150	248	164	192
9-Methyl-	Zn ^{II} (ZnSO ₄)	ohne	174	100	153	225	214
9-Methyl-	Zn ^{II}	SSAD	576	275	576	309	360
9-Phenyl-	Zn ^{II}	ohne	255	113	215	110	115
9-Phenyl-	Zn ^{II}	SSAD	461	387	430	230	189
9-Methyl-	Cd ^{II} (CdSO ₄)	ohne	276	122	350	320	285
9-Methyl-	Cd ^{II}	SSAD	385	255	500	420	424
9-Phenyl-	Cd ^{II}	ohne	231	112	262	286	296
9-Phenyl-	Cd ^{II}	SSAD	580	395	570	425	502
9-Methyl-	Mo ^{VI} (NH ₄) ₂ MoO ₄	ohne	212	92	226	369	350
9-Methyl-	Mo ^{VI}	SSAD	464	346	541	500	516
9-Phenyl-	Mo ^{VI}	ohne	255	113	215	110	115
9-Phenyl-	Mo ^{VI}	SSAD	461	387	430	230	189

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 2261 [1955].

⁴⁾ M. A. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1929, 2824.

⁵⁾ H. KEHRMANN und B. HAVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 341 [1913].

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 1409, 1459 [1934].