

Wir konnten Titanyl-mesoporphyrin-IX-dimethylester wie folgt herstellen: Fester Mesoporphyrin-IX-dimethylester (0,300 g) und festes Diphenyltitan (1,527 g)^[4] (Molverhältnis 1:15) wurden gemeinsam gemahlen und anschließend 1,5 Std. in 100 ml entgastem, gereinigtem Mesitylen (Badtemperatur 240 °C) oder Triäthylbenzol (Badtemperatur 210 °C) unter Argon auf 210 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und an der Luft filtriert. Ein Chloroformextrakt des Niederschlages wurde an einer Säule mit basischem Aluminiumoxid chromatographiert. Aus dem Eluat ließen sich durch Zugabe von 100 ml n-Hexan und anschließendes Zentrifugieren 0,083 g einer purpurroten Substanz $\text{TiC}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ isolieren. Das Absorptionsspektrum der Substanz [$\lambda_{\text{max}} = 407 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 5,60$), 500 Sch. 536 (2,35), 574 (2,46) (Chloroform, Pyridin oder n-Hexan)] ähnelte dem der entsprechenden Vanadylverbindung^[2].

Die Titanverbindung ist diamagnetisch (nach Gouy und NMR-spektroskopisch bestimmt), enthält also Ti^{IV} . Dies wird auf die Oxidation des Ti^{II} zur Titanylgruppe beim Aufarbeiten des Ansatzes an der Luft zurückgeführt.

Im IR-Spektrum fehlt die Bande der NH-Streckschwingung bei 3319 cm^{-1} , was den Metalleinbau beweist. Eine starke, breite Bande bei 1038 cm^{-1} wurde der Titanylstreckschwingung zugeordnet^[5]. Alle anderen IR-Banden ähneln denen der Metallporphyrine oder des freien Porphyrins.

Eine einfache neue Methode zur Herstellung von Vanadylmesoporphyrin-IX-dimethylester besteht im 1,5-stündigen Erhitzen von überschüssigem Vanadiumhexacarbonyl (0,140 g) und Mesoporphyrin-IX-dimethylester (0,028 g) auf 170 °C in 10 ml n-Decan unter Stickstoff. Das Produkt (0,011 g) wurde wie der Chrom-mesoporphyrin-IX-dimethylester^[3] isoliert und gereinigt und durch Vergleich mit authentischen Präparaten identifiziert^[2].

Eingegangen am 15. August 1968 [Z 872]

[*] Prof. Dr. M. Tsutsui, Dr. R. A. Velapoldi, Dr. K. Suzuki und T. Koyano
New York University, University Heights, Bronx,
N.Y. 10453 (USA)

[1] W. Treibs, Liebigs Ann. Chem. 510, 42 (1934); 517, 172 (1935); H. N. Dunning u. N. A. Rabon, Ind. Engng. Chem. 48, 951 (1956).

[2] J. G. Erdman, V. Ramsey, N. Kalenda u. W. Hanson, J. Amer. chem. Soc. 78, 5844 (1956).

[3] J. E. Falk: Porphyrins and Metalloporphyrins. Elsevier, Amsterdam 1964; M. Tsutsui, M. Ichikawa, F. Vohwinkel u. K. Suzuki, J. Amer. chem. Soc. 88, 854 (1966).

[4] V. N. Latjaeva, G. Razuvaev, A. V. Maliseva u. G. A. Kiljakova, J. organometallic Chem. 2, 388 (1964).

[5] J. Weidlein u. K. Dehnicke, Z. anorg. allg. Chem. 348, 278 (1966); M. Cox, J. Lewis u. R. S. Nyholm, J. chem. Soc. (London) 1965, 2840.

Darstellung von stereospezifisch wasserstoffmarkiertem Äthanol im präparativen Maßstab^[***]

Von H. Simon, M. Kellner und H. Günther^[*]

Stereospezifisch wasserstoffmarkierte Verbindungen, z.B. Äthanol^[1-3], sind in der Biochemie^[1] und für das Studium von Reaktionsmechanismen^[2] von Interesse. Nach chemischen Methoden ließ sich bisher nur Äthanol mäßiger optischer Reinheit gewinnen^[2]. Die biochemischen Methoden sind aufgrund der benötigten großen Enzymmengen^[3] für den präparativen Maßstab nicht praktikabel und benötigen außerdem wasserstoffmarkierte Substrate oder Cosubstrate. Überraschend einfach lassen sich (1R)-[1-D]- oder (1R)-[1-T]-Äthanol hoher sterischer Reinheit gewinnen, indem man z.B. die Hefe *Torulopsis utilis*^[4] in D_2O bzw. $\text{H}_2\text{O}/\text{HOT}$ mit 10% Äthanol 50–90 Std. inkubiert.

Arbeitsvorschrift:

153 g verarmte, dreimal in 80 ml D_2O suspendierte und abzentrifugierte *Torula*-Hefe wurden in 300 ml D_2O und 18 ml Citratpuffer (0,3 M, pH = 5,6) in D_2O zusammen mit 34 ml Äthanol 50 Std. bei 30 °C unter reiner Sauerstoffatmosphäre

kräftig gerührt. Im ablyophilisierten Überstand befanden sich 22,7 ml Äthanol.

Zur Feststellung des D-Gehalts und der D-Verteilung wurde in mehreren Versuchen der 3,5-Dinitrobenzoesäureäthylester und aus einem Teil nach Kuhn-Roth-Oxidation Silberacetat hergestellt. Zur Bestimmung der Stereospezifität wurde Äthanol mit Hefe-Alkohol-Dehydrogenase zu Acetaldehyd dehydriert^[3,5] und dieser als 2,4-Dinitrophenylhydrazon oder als Dimedonderivat gefällt. Alle Präparate wurden massenspektrometrisch gemessen^[6]. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon wurde ebenfalls nach Kuhn-Roth oxidiert und die Essigsäure analysiert, da unter den Bildungsbedingungen des Hydrazons Wasserstoff zwischen Methylgruppe und dem Medium ausgetauscht wird^[7].

Typische Ergebnisse für 50 Std. Austausch sind z.B. 0,98 Grammatom D pro mol Äthanol, davon 0,085 in der Methylgruppe und weniger als 0,07 in der (1S)-Position sowie für 96 Std. Austausch 1,16 Grammatom D pro mol Äthanol, davon 0,12 in der Methylgruppe und 0,11 in der (1S)-Position. Wasserstoff-markiertes Äthanol der S-Konfiguration kann nach diesem Verfahren durch Einsatz von $\text{CH}_3\text{--CD}_2\text{OH}$ oder nicht stereospezifisch markiertem [1]-Äthanol in H_2O gewonnen werden. Da Hefe-Alkohol-Dehydrogenase auch mit anderen Alkoholen reagiert, können auch diese – nach unseren Versuchen allerdings langsamer – markiert werden.

Eingegangen am 19. August 1968 [Z 874]

[*] Prof. Dr. H. Simon, Dr. M. Kellner und Dr. H. Günther^[**]
Chemisches Institut der Fakultät für Landwirtschaft
und Gartenbau der Technischen Hochschule München
8050 Freising-Weihenstephan

[**] Zur Zeit Purdue University, School of Pharmacy
Lafayette, Indiana 47907, USA

[***] Wir danken dem Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung für finanzielle Unterstützung.

[1] H. R. Levy, P. Talalay u. B. Vennesland in P. B. de la Mare u. W. Klyne: Progress in Stereochemistry. Butterworths, London 1962, Bd. 3, S. 299.

[2] A. Streitwieser jr. u. M. R. Granger, J. org. Chemistry 32, 1528 (1967), und dort zitierte Literatur.

[3] H. R. Levy, F. A. Loewus u. B. Vennesland, J. Amer. chem. Soc. 79, 2949 (1957).

[4] *Torulopsis utilis* Henneberg, Lodder, Schanderl, Staatliche brautechnische Prüf- und Versuchsanstalt der Technischen Hochschule München, Freising-Weihenstephan.

[5] H. Simon u. R. Medina, Z. Naturforsch. 23b, 326 (1968).

[6] H. Simon, H. Günther, M. Kellner u. R. Tykva sowie F. Bertold u. W. Kolbe, Z. analyt. Chem., im Druck.

[7] H. Simon u. W. Moldenhauer, Chem. Ber. 100, 1949 (1967).

Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat während der Oxidation von Thioglykolat mit Brom^[1]

Von Th. Wieland und E. Bäuerlein^[*]

Die Umwandlung von Oxidationsenergie in die Energie der „energiereichen“ Diphosphat-Bindung, z.B. von ATP, gelang uns durch Oxidation von S-Alkylmonothiohydrochinonen^[2], N-Acetylhomocysteinethiolacton^[3], Thiazolidonen^[4], Monoacetyldurohydrochinon^[5], α -Tocopherol^[6] und S-Acetyl-thio-p-kresol^[6] mit Brom in Pyridin in Gegenwart von ADP und Phosphat (P). Wir haben jetzt entdeckt, daß auch Thioglykolat unter diesen Bedingungen aus den Tetra-butylammonium (TBA)-Salzen von ADP und P ATP liefert, und zwar in Ausbeuten von über 30%.

In mehreren Ansätzen wurden 13,33 ml 0,1 N (TBA)-OH-Lösung in Isopropanol/Methanol (Merck, Darmstadt) mit 0,67 ml einer 1 N Lösung von ca. 90-proz. Phosphorsäure in Dioxan versetzt; darin wurden 0,107 g ADP $\text{H}_3\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (C.F. Boehringer und Söhne, Zweigwerk Tübingen) aufgelöst und dann 0,016 ml frisch destillierte Thioglykolsäure zugegeben. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand 20 min bei 0,1 Torr über P_4O_{10} getrocknet und dann unter

Tabelle 1. ATP-Ausbeuten (bezogen auf das verwendete 84-proz. ADP) bei der gleichzeitigen Oxidation äquivalenter Mengen (TBA)₂HPO₄, (TBA)₃ADP und TBA-thioglykolat mit 1,2, 2,0 und 5,0 Äquivalenten Brom.

Br ₂ (Äquiv.)	1,2		2,0		5,0		0	
Thiogly- kolat	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne	mit	ohne
Ausb. ATP (%)	5,8	0	12,2 10,0	0	36,4 37,6	3,2 1,6	0	0
			11,2	0	37,0	2,4		
Netto- ausb. ATP (%)	5,8		11,2		34,6		0	

Rühren in 9 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, wobei eine tiefgelbe Farbe auftrat. (Die Lösung des TBA-Salzes von Thioglykolsäure in wasserfreiem Pyridin ist farblos.) Man ließ jetzt innerhalb weniger Minuten die Lösung von 5/9 mmol (0,028 ml), 2/9 mmol (0,011 ml) oder 0,133 mmol (0,12/9 mmol) (0,007 ml) Brom in jeweils 1 ml wasserfreiem Pyridin zutropfen. Dabei trat ein Farbwechsel von tiefgelb über tiefrot nach hellgelb auf; nach wenigen Minuten fiel ein Niederschlag aus. Nach 1 Std. wurde jeder Ansatz (mehrmals wiederholt) zur ATP-Analyse aufgearbeitet^[2-5] (Ergebnisse s. Tabelle 1).

Zum Mechanismus dieser gekoppelten Reaktion können vorerst nur Vermutungen geäußert werden. Vielleicht entsteht durch Bromierung des Thiols zunächst ein Sulfenylbromid, das mit dem Phosphat zum gemischten Sulfensäure-Phosphorsäure-Anhydrid $R-S-O-PO_3H^-$, dem eigentlichen phosphorylierenden Agens, reagiert.

Eingegangen am 18. September 1968 [Z 876]

[*] Prof. Dr. Th. Wieland und Dr. E. Bäuerlein
Institut für Organische Chemie der Universität
6 Frankfurt/M., Robert-Mayer-Straße 7-9
Neue Adresse: Institut für Chemie im Max-Planck-Institut
für medizinische Forschung
69 Heidelberg, Jahnstraße 29

[1] Modellversuche zur oxidativen Phosphorylierung, 10. Mitteilung. - 9. Mitteilung: [4].

[2] Th. Wieland u. E. Bäuerlein, Mh. Chem. 98, 1381 (1967).

[3] Th. Wieland u. E. Bäuerlein, Chem. Ber. 100, 3869 (1967).

[4] Th. Wieland u. H. Aquila, Chem. Ber. 101, 3031 (1968).

[5] Th. Wieland u. H. Aquila, Angew. Chem. 80, 190 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 213 (1968).

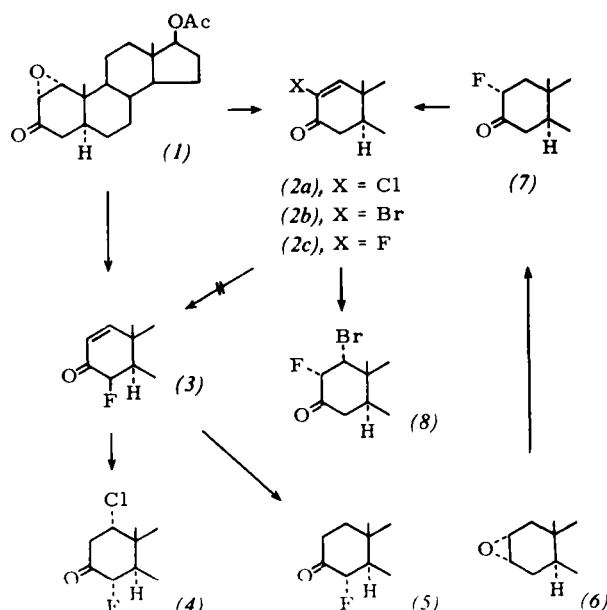
[6] E. Bäuerlein u. Th. Wieland, Chem. Ber., im Druck.

Über eine anomale Öffnung von 1 α ,2 α -Epoxy-3-ketosteroiden mit Fluorwasserstoff

Von U. Kerb, G. Schulz und R. Wiechert^[*]

Durch Umsetzung von 17 β -Acetoxy-1 α ,2 α -epoxy-5 α -androstan-3-on (1)^[1] mit Chlorwasserstoff bzw. Bromwasserstoff wird 2-Chlor- (2a) bzw. 2-Brom-5 α -androst-1-en-3-on (2b) erhalten^[2,3]. Mit Fluorwasserstoff bildet sich dagegen aus (1) unter Umlagerung das 17 β -Acetoxy-4 β -fluor-5 α -androst-1-en-3-on (3) (Fp = 173–174 °C, UV: $\epsilon_{234} = 10960$)^[4]. Das NMR-Spektrum von (3) zeigt als charakteristische Signale die Dubletts von zwei olefinischen Protonen ($\delta = 7,33$ und 6,00), das Doppeldublett des Protons an C-4 ($\delta = 4,50$) und das Signal der 19-CH₃-Gruppe ($\delta = 1,20$), das durch die 1,3-diaxiale Wechselwirkung mit dem 4 β -Fluoratom in ein Dublett^[5] aufgespalten ist.

Unter Isomerisierung an C-4 und Addition von HCl wird aus (3) mit Chlorwasserstoff in Eisessig das 1 α -Chlor-4 α -fluor-keton (4) (Fp = 173 °C, Zers.) erhalten. Hydrierung von (3) mit Pd/C in Methanol und anschließende Epimerisierung mit



Chlorwasserstoff in Eisessig führen zum 4 α -Fluor-keton (5) (Fp = 187,5–188 °C). In den NMR-Spektren von (4) und (5) erscheint das Signal der 19-CH₃-Gruppe als Singulett, woraus folgt, daß das Fluor sich in 4 α -Stellung befindet.

Zur weiteren Sicherung der Struktur von (3) wird aus dem 2 α ,3 α -Epoxid (6)^[6] das 17 β -Acetoxy-2 β -fluor-5 α -androst-3 α -ol (Fp = 205–206 °C) hergestellt, das zum 2 β -Fluor-keton (Fp = 158–160 °C) oxidiert und durch saure Isomerisierung in die bekannte 2 α -Fluor-Verbindung (7)^[4] (Fp = 189 bis 190,5 °C) umgewandelt wird. Die Doppelbindung läßt sich durch Bromierung und Bromwasserstoffabspaltung einführen. Das auf diesem Wege synthetisierte 17 β -Acetoxy-2-fluor-5 α -androst-1-en-3-on (2c) (Fp = 160,5–161,5 °C, UV: $\epsilon_{238} = 10100$) ergibt im Gemisch mit (3) eine Schmelzpunktdepression. Das NMR-Spektrum von (2c) enthält nur das Signal eines olefinischen Protons.

Die Umlagerung von (2c) in (3) mit Fluorwasserstoff unter den Bedingungen der Epoxidöffnung, wie sie Djerassi und Scholz^[7] am 17 α -Benzoyl-2-brom-5 α -androst-1-en-3-on beobachteten, das in das 4-Brom-Isomere übergeht, gelingt nicht. (2c) addiert Bromwasserstoff zu (8) (Fp = 159,5 bis 160,5 °C).

17 β -Acetoxy-4 β -fluor-5 α -androst-1-en-3-on (3):

1 g (1) wird in eine Mischung: a) aus 5 ml Dimethylformamid und 5 ml Fluorwasserstoff bzw. b) aus 40 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Fluorwasserstoff portionsweise eingetragen und 22 Std. bzw. 48 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser eingegossen, mit K₂CO₃ neutralisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Dichlormethan/Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 60%.

Eingegangen am 16. September 1968 [Z 875]

[*] Dr. U. Kerb, Dr. G. Schulz und Dr. R. Wiechert
Hauptlaborium der Schering AG
1 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

[1] W. M. Hoehn, J. org. Chemistry 23, 929 (1958).

[2] R. Wiechert, E. Kaspar u. M. Schenck, DBP 1076127 (30. Aug. 1958), Schering AG.

[3] R. E. Counsell u. P. D. Klimstra, J. med. pharmac. Chem. 5, 477 (1962).

[4] Bei der von P. D. Klimstra u. R. E. Counsell, J. med. pharmac. Chem. 5, 1216 (1962), aus (1) mit Fluorwasserstoff in Eisessig hergestellten Fluorverbindung dürfte es sich nicht um (2c), sondern ebenfalls um (3) handeln.

[5] A. D. Cross u. P. W. Landis, J. Amer. chem. Soc. 86, 4005 (1964).

[6] J. Fajkos u. F. Šorm, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 3115 (1959).

[7] C. Djerassi u. C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. 69, 2404 (1947).