

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-PO₃H⁻, 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).

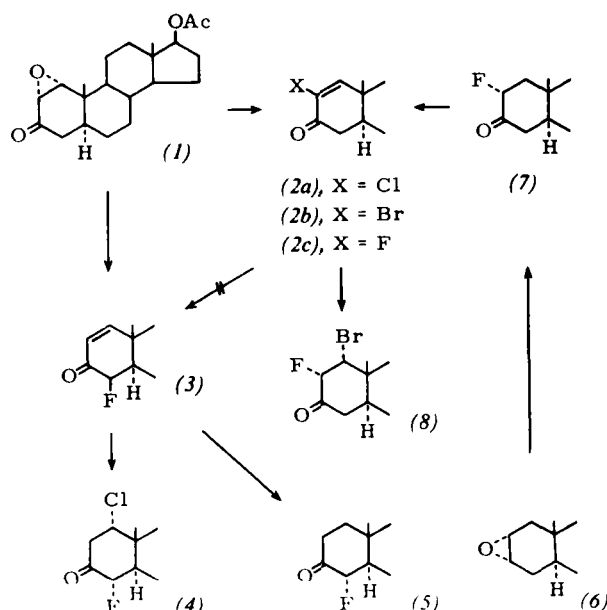
[6] E. Bäuerlein u. Th. Wieland, Chem. Ber., im Druck.

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: ϵ_{234} = 10960)^[4]. Das NMR-Spektrum von (3) zeigt als charakteristische Signale die Dubletts von zwei olefinischen Protonen (δ = 7,33 und 6,00), das Doppeldublett des Protons an C-4 (δ = 4,50) und das Signal der 19-CH₃-Gruppe (δ = 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: ϵ_{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).