

Transformations Involving 6-Ring Transitional Intermediates

The importance of non-bonded interactions in the transition state of transformations involving substituted 1,2-ethanolamines has been extensively demonstrated¹.

Recently STÜHMER and FREY² have applied these considerations in the assignment of configuration to the isomeric 1,3-diphenyl-3-amino 1-propanols. These authors observed that only the β -isomer in the form of its N-acetyl derivative undergoes $N \rightarrow O$ acyl migration under acidic conditions whereas the α -isomer on successive treatment with phosphorous pentachloride and water is converted irreversibly to the β -isomer³. On the basis of these observations and in analogy with the established specificity of these transformations in the case of the *nor*-ephedrine and the 1,2-diphenyl-ethanolamines (l.c.), the α -isomer was assigned the *erythro* (mesoid) and the β -isomer the *threo* (racemoid) configuration.

A consideration of the probable transitional intermediates arising in the transformations of 1,3-propanolamine systems suggests the opposite configurational assignment from that proposed by STÜHMER and FREY. Thus, in contrast to the 5-membered ring transitional intermediates formed in the reactions of 1,2-ethanolamines, the corresponding intermediates arising from the internal transformations of 1,3-propanolamines should be 6-ring in character and consequently subject to steric factors encountered in cyclohexane derivatives⁴. Considered from this point of view, the β -isomer of 1,3-diphenyl-3-amino-1-propanol should possess the *erythro* (mesoid) configuration (I) since the chair form of the 6-ring transition state for acyl migration bears the phenyl groups di-equatorially disposed in contrast to a polar-equatorial arrangement of these same groups required by the α -isomer. The irreversible conversion of

possible conformations, IIIa and IIIb, both of which possess unfavorable phenyl-hydrogen interactions.



The oxazine derived from the *threo* form (II), however, can give rise to either an unfavorable conformation IVa having phenyl-phenyl interaction or a second conformation IVb in which all nonbonded interactions are minimized.



These same considerations likewise provide a satisfactory explanation for the selective formation of a tribenzoyl derivative with the *erythro*-form of 1,3-dihydroxy-2-amino-octadecane in contrast to the *threo*-form which only gives a dibenzoyl derivative as recently reported¹. Only in the case of the *erythro* isomer could an initially formed N, O₁-dibenzoyl derivative give rise to a 6-ring transitional intermediate favorable to O₁ $\rightarrow$ O₃ acyl migration.

N. L. WENDLER

Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, June 16, 1953.

Zusammenfassung

Dem β -Isomer des 1,3-Diphenyl-3-amino-1-propanols, welches in der Literatur als Threo-Verbindung formuliert ist, wird die mesoide Erythro-Konfiguration zugewiesen. Diese Zuweisung erfolgt auf Grund der vorauszuiehenden grösseren Stabilität des bei der $N \rightarrow O$ -Azyliwanderung intermediär auftretenden 6-gliedrigen Ringes.

Die einseitige Umwandlung des α -Isomers des 1,3-Diphenyl-3-amino-1-propanols in die β -Form durch Phosphor-pentachlorid und nachfolgende Hydrolyse wird durch die günstigere Konformation des aus der Threo-Form erhältlichen Oxazins erklärt.

¹ H. E. CARTER, D. SHAPIRO, and J. B. HARRISON, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1007 (1953).

Diabetogene Wirkung des 2,3,4-Triketo-Tetrahydropyridins

Im Rahmen unserer Arbeiten über Polyoxoverbindungen prüften wir die diabetogene Wirkung von Osts Pyromekazon¹, das nach den Untersuchungen von PERATONER² die Struktur des 2,3,4-Triketo-tetrahydro-

the α -isomer $\rightarrow$ β -isomer should correspondingly require the formation, with inversion at C-OH, of a 6-ring oxazine as a transitional intermediate. The oxazine derived from the *erythro*-form (I) could exist in two

¹ P. I. POLLAK and D. Y. CURTIN, J. Amer. Chem. Soc. 72, 961 (1950). – L. H. WELSH, *ibid.* 71, 3500 (1949). – V. BRUCKNER, G. FODOR, J. KISS, and J. KOVACS, J. Chem. Soc. 1948, 885. – J. ATTENBURROW, D. F. ELLIOT, and G. F. PENNY, J. Chem. Soc. 1948, 310. – J. WEILAND, K. PFISTER 3rd, E. F. SWANEZY, C. A. ROBINSON, and M. TISHLER, J. Amer. Chem. Soc. 73, 1216 (1951).

² W. STÜHMER and H. FREY, Arch. Pharm. 286/53, 8, 26 (1953).

³ W. STÜHMER and W. HEINRICH, Chem. Ber. 84, 224 (1951).

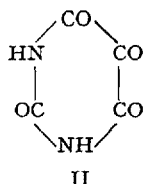
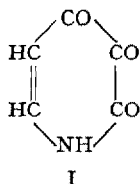
⁴ D. H. R. BARTON, Exper. 6, 315 (1950).

¹ H. OST, J. pr. [2] 23, 442 (1881); 27, 260 (1883).

² A. PERATONER, R. A. L. [5] 11, I., 333 (1902); G. 41, II., 628, 660 (1911).

Behandlung	Gesamt- zahl der Ratten	Blutzuckerwerte	Zahl der Ratten			
			Nüchtern	Nach der Behandlung		
				24 h	48 h	72 h
Alloxan 40 mg pro kg Körpergewicht	9	< 70 mg/100 cm ³ 70–140 mg/100 cm ³ 140–200 mg/100 cm ³ > 200 mg/100 cm ³	6 3 0 0	0 4 3 2	0 5 3 1	0 4 2 3
Alloxan 80 mg pro kg Körpergewicht	3	< 70 mg/100 cm ³ 70–140 mg/100 cm ³ 140–200 mg/100 cm ³ > 200 mg/100 cm ³	3 0 0 0	0 0 1 2	0 0 0 2	– – – –
Pyromekazon 40 mg pro kg Körpergewicht	9	< 70 mg/100 cm ³ 70–140 mg/100 cm ³ 140–200 mg/100 cm ³ > 200 mg/100 cm ³	8 1 0 0	6 3 0 0	1 8 0 0	4 3 1 0
Pyromekazon 80 mg pro kg Körpergewicht	9	< 70 mg/100 cm ³ 70–140 mg/100 cm ³ 140–200 mg/100 cm ³ > 200 mg/100 cm ³	2 7 0 0	0 4 3 2	0 4 3 2	0 3 3 3

pyridins (I) hat und damit dem Alloxan (II) sehr ähnlich ist.



Wir haben die diabetogene Wirkung des Pyromekazons geprüft und mit dem bekannten Effekt des Alloxans verglichen. Beide Substanzen wurden männlichen Ratten in Mengen von 40 und 80 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

Bei allen Ratten, die 80 mg Pyromekazon pro Kilogramm Körpergewicht bekommen haben, trat Apnoe ein, die aber leicht durch künstliche Atmung zu entfernen war. Dieser Effekt fehlte bei derselben Alloxandosis. Ratten, bei denen Diabetes mit Pyromekazon hervorgerufen wurde, gingen nach etwa vier Tagen zugrunde, obwohl die Blutzuckerwerte diejenigen der alloxandiatetischen Tiere nicht überschritten. Histologische Befunde werden in der ausführlichen Arbeit veröffentlicht.

Da viele in struktureller Hinsicht dem Alloxan sehr ähnliche Verbindungen nicht diabetogen sind, ist die diabetogene Wirkung des (I) bemerkenswert. Aus dieser Tatsache und zusammen mit dem Befund, dass Monoalkylalloxane diabetogen sind, Dialkylalloxane aber nicht¹, kann der Schluss gezogen werden, dass für die diabetogene Wirkung die Teilstruktur – NHCOCOCO – besonders wichtig ist. Wir beabsichtigen des weiteren, azyklische Verbindungen mit dieser Teilstruktur auf diabetogene Wirkung zu prüfen.

N. ALLEGRETTI, K. BALENOVIĆ,
V. FIŠTER und R. MUNK.

Chemisches Institut und Physiologisches Institut der Universität Zagreb, Jugoslawien, den 6. Juli 1953.

Summary

It is shown that 2,3,4-triketo-tetrahydropyridine (I) exercises a diabetogenic activity on white rats when

¹ Vergleiche zum Beispiel G. BRÜCKMANN und E. WERTHEIMER, J. Biol. Chem. 168, 241 (1947).

given in a dose of 80 mg/kg body weight. It is suggested that the group –COCOCNH– is responsible for this activity. This is in accordance with the observation that monoalkyl derivatives of alloxane show diabetogenic activity, while dialkyl derivatives show none.

Der Einfluss minimaler Mengen Sauerstoff auf die Vergärung der Glukose durch die Kulturweihenfe "Fendant"

Seit der Entdeckung PASTEURS¹, dass sich gewisse Hefen in Abwesenheit der Luft vermehren können, ist die Korrelation zwischen dem Wachstum bzw. der Vermehrung und der Atmung bzw. Gärung (Dissimilation des Zuckers mit bzw. ohne O₂-Aufnahme) der Hefezellen in ihrer Abhängigkeit von der Konzentration bzw. Zufuhr des gasförmigen Sauerstoffs der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Es konnte dabei festgestellt werden, dass die Assimilation der Glukose in Gegenwart geeigneter Stickstoffverbindungen unter Bildung von Plasma und Zellwandsubstanz (Wachstum bzw. Vermehrung der Hefe) sowie die Speicherung des Zuckers in Abwesenheit verwertbarer Stickstoffquellen unter Synthese von höheren Kohlehydraten (Trockensubstanzzunahme ohne Erhöhung der Zellenzahl der Hefe) durch reichliche Sauerstoffzufuhr gefördert werden². Bekanntlich gewinnt man heutzutage sowohl die Bäckerei- als auch die Futterhefe durch Züchtung nach dem Lüftungs- und Zulaufverfahren, wobei allerdings der günstige Einfluss der Lüftung auf die Vermehrungsgeschwindigkeit der Hefe nicht nur auf die reichliche Zufuhr von fein und gleichmäßig verteiltem Sauerstoff zurückzuführen ist, sondern auch dadurch bedingt ist,

¹ L. PASTEUR, C. r. Acad. Sci. Paris 52, 1260 (1861); *Etudes sur la bière* (Gauthier-Villars, Paris 1876); *Œuvres de Pasteur*, Bd. 5 (Masson et Cie, Paris 1928), S. 206.

² H. EULER und P. LINDNER, *Chemie der Hefe und der alkoholischen Gärung* (Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1915). – H. LUNDIN, *Biochem. Z.* 141, 310, 342 (1923); 142, 454, 463 (1923). – H. LÜERS, *Die wissenschaftlichen Grundlagen von Mälzerei und Brauerei* (Verlag Hans Carl, Nürnberg 1950). – H. HAEHN, *Biochemie der Gärungen* (Walter de Gruyter & Co., Berlin 1952). – A. RIPPENBALDES, *Grundriss der Mikrobiologie* (Verlag Springer, Berlin 1952).