

244. Eberhard Schulze und Heinrich Pfeiffer: Über oktahydrierte Allenolsäurederivate¹⁾

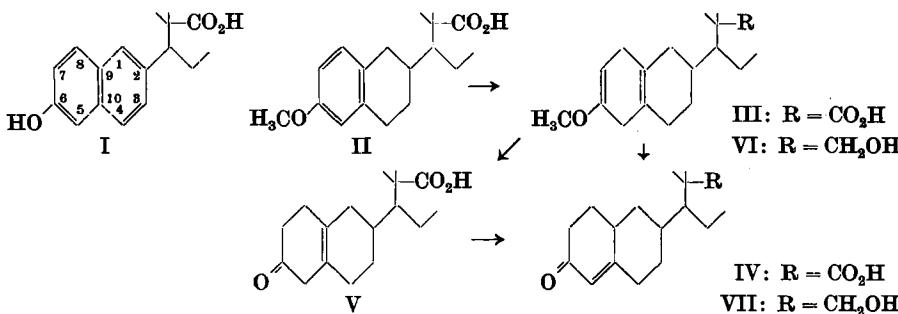
[Aus dem Hauptlaboratorium der Schering AG, Berlin (West)]
(Eingegangen am 6. August 1955)

Durch Anwendung der Birch-Reduktion auf α,α -Dimethyl- β -[6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (II) gelangt man über α,α -Dimethyl- β -[6-methoxy-1.2.3.4.5.8-hexahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (III) zu den oktahydrierten Allenolsäurederivaten IV und V.

In der Reihe der Stilböstrole sind Versuche zur Darstellung perhydrierter Verbindungen durchgeführt worden²⁾; hierbei wurde der Einfluß der Hydrierung auf die hormonale Wirksamkeit dieser Stoffklasse untersucht. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, daß durch Teil- oder Perhydrierung derartiger Verbindungen ein Umschlagen der hormonalen Wirkung eintreten könnte.

Die von A. Horeau und J. Jacques³⁾ dargestellte, östrogen wirksame α,α -Dimethyl- β -äthyl-allenol-säure (I) bot die Möglichkeit zu ähnlichen Versuchen. Die Säure I wurde von P. Wieland und K. Miescher⁴⁾, allerdings in der Absicht, ihre östrogene Wirkung zu steigern, zur α,α -Dimethyl- β -[6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (II) hydriert.

Auf diese Säure wandten wir nun die Birch-Reduktion⁵⁾ an und erhielten den erwarteten Enoläther, die α,α -Dimethyl- β -[6-methoxy-1.2.3.4.5.8-hexahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (III). Die Methoxygruppe wurde durch Hydrolyse mit 2n HCl in Methanol abgespalten und so ein Keton mit konjugierter Doppelbindung gewonnen. Zu dieser α,α -Dimethyl- β -[6-oxo-1.2.3.4.6.-7.8.9-oktahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (IV) gelangt man auch, wenn man die Hydrolyse mit 2n Oxalsäure in Methanol durchführt. Hierbei bleibt die



¹⁾ Auszug aus der Diplomarbeit von E. Schulze, eingereicht im Februar 1955 an der Technischen Universität, Berlin-Charlottenburg, Organisch-Chemisches Institut.

²⁾ H. E. Ungnade u. A. Ludutsky, J. org. Chemistry 10, 307 [1945]; s. auch H. E. Ungnade u. P. W. Tucker, J. Amer. chem. Soc. 71, 1381 [1949].

³⁾ Bull. Soc. chim. France 1948, 707.

⁴⁾ Helv. chim. Acta 31, 1844 [1948].

⁵⁾ A. J. Birch, J. chem. Soc. [London] 1944, 430; A. L. Wilds u. N. A. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 75, 5360, 5366 [1953].

Doppelbindung in 9-10 Stellung zunächst erhalten, und es bildet sich die α,α -Dimethyl- β -[6-oxo-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (V); behandelt man diese wie oben mit 2*n* HCl in Methanol, so erfolgt die Umlagerung zu IV.

Die Konstitution wurde durch Bildung der Phenylhydrazone und Lage der Absorptionsmaxima im UV-Spektrum gesichert. Säure III wurde mit Lithium-aluminiumhydrid zum Alkohol VI reduziert und daraus durch Hydrolyse α,α -Dimethyl- β -[6-oxo-1.2.3.4.6.7.8.9-oktahydro-naphthyl-(2)]-pentanol (VII) gewonnen.

Die Substanzen III, IV und VII wurden pharmakologisch geprüft. Sie zeigten keine östrogene Wirkung mehr, wiesen jedoch zum Teil eine schwache androgene Wirkung auf, wie Teste an der kastrierten männlichen Ratte, bei Gaben von 1 mg täglich während 14 Tage, an einer geringfügigen Steigerung des Samenblasen- und Präputialdrüsengewichtes erkennen ließen.

Beschreibung der Versuche*)

Das Ausgangsmaterial α,α -Dimethyl- β -[6-methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (II) wurde aus 6-Methoxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthoësäure-(2)^{3,6}) nach den Angaben von P. Wieland und K. Miescher⁴⁾ hergestellt und in die beiden Racemate, II A und II B, zerlegt. Mit diesen wurden die beschriebenen Reaktionen durchgeführt.

α,α -Dimethyl- β -[6-methoxy-1.2.3.4.5.8-hexahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (III): Ein Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Stickstoffeinleitungsrohr, wird im Dewar-Gefäß auf -70° abgekühlt, 65 ccm Ammoniak im Kolben kondensiert und unter Röhren im Stickstoffstrom 1.25 g Lithium (0.18 Mol) darin gelöst. 2.5 g II A bzw. II B (0.009 Mol) löst man in 100 ccm trockenem Äther, kühlt auf -60° und gießt zur Reaktionslösung. Nun läßt man unter schnellem Röhren 25 Min. lang reagieren und tropft dann ebenfalls unter Röhren etwa 25 ccm Äthanol innerhalb 30 Min. zu. Nachdem die Blaufärbung der Lösung verschwunden ist, läßt man das Ammoniak verdampfen; wenn die Temperatur -5° beträgt, wird mit 150 ccm Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die alkoholisch wäßrige Phase mit 2*n* HCl angesäuert. Die ausfallende Säure nimmt man mit Äther auf, wascht neutral und engt i. Vak. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert aus Methanol bei -10°. Die Kristalle werden i. Vak. nicht über 40° getrocknet. Die Ausbeute an III A beträgt 50% d. Th., an III B 60% d. Th.; III A: Schmp. 98-100°, III B: Schmp. 124-125°.

$C_{18}H_{28}O_3$ (292.4) Ber. C 73.9 H 9.6 Gef. A C 73.6 H 9.5 Gef. B C 74.1 H 9.8

α,α -Dimethyl- β -[6-oxo-1.2.3.4.6.7.8.9-oktahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (IV): Zu einer Lösung von 500 mg III A bzw. III B (1.7 mMol) in 30 ccm Methanol gibt man 10 ccm 2*n* HCl, beläßt 3 Stdn. bei Zimmertemperatur, erwärmt kurz auf 40° und kühlt sofort wieder ab. Nun engt man i. Vak. auf die Hälfte ein, versetzt mit der zehnfachen Menge Wasser, nimmt die ausgefallene Säure mit Äther auf und arbeitet wie üblich auf. Der verbleibende ölige Rückstand kristallisiert aus Aceton bei -10°. Die Kristalle werden i. Vak. nicht über 40° getrocknet. Die Ausbeute an IV A beträgt 25% d. Th., an IV B 45% d. Th.; IV A: Schmp. 129, 131-132°; IV B: Schmp. 148, 150-151°.

$C_{17}H_{26}O_3$ (278.4) Ber. C 73.3 H 9.4 Gef. A C 73.3 H 9.7 Gef. B C 72.9 H 9.4

$\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu, \epsilon = 18130$.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von IV A: Schmp. 100° (Zers.).

$C_{23}H_{30}O_6N_4$ (458.5) Ber. N 12.3 Gef. N 12.5

*) Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*) A. Horeau u. J. Jacques, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 228, 1873 [1949].

α,α -Dimethyl- β -[6-oxo-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-naphthyl-(2)]-valeriansäure (V): Zu einer Lösung von 500 mg III (1.7 mMol) in 30 ccm Methanol gibt man eine Lösung von 650 mg Oxalsäure in 10 ccm Wasser, läßt 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehen und engt i. Vak. auf die Hälfte ein. Die Aufarbeitung erfolgt dann analog IV. Die Ausbeute an VA beträgt 40% d. Th.; VB wurde nicht rein erhalten. Schmp. VA 120–121°.

$C_{17}H_{26}O_3$ (278.4) Ber. C 73.3 H 9.4 Gef. A C 73.5 H 9.5

Keine UV-Absorption, somit Doppelbindung in 9–10-Stellung erhalten geblieben.

Darstellung der 2.4-Dinitro-phenylhydrazone gelang nicht, da sofort Umlagerung zu IV und Bildung des oben beschriebenen 2.4-Dinitro-phenylhydrazons von IV erfolgte.

α,α -Dimethyl- β -[6-oxo-1.2.3.4.6.7.8.9-oktahydro-naphthyl-(2)]-pentanol (VII): 500 mg Lithiumaluminimumhydrid werden in 30 ccm Äther gelöst und unter Röhren bis zum Rückfluß erhitzt. In die siedende Lösung tropft man eine Lösung von 1 g III (3.5 mMol) in 30 ccm Äther. Nach beendeter Reaktion erhitzt man noch etwa 20 Min. zum Sieden, läßt abkühlen, fügt nun vorsichtig 18 ccm Wasser zu und zersetzt mit 34 ccm 10-proz. Schwefelsäure. Nach Phasentrennung wird die äther. Schicht gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das verbleibende Öl wird wie bei IV hydrolysiert und aufgearbeitet. Die Ausbeute an VIIA beträgt 20% d. Th., an VIIIB 25% d. Th.; VIIA: Öl; VIIIB: Schmp. 85–87°.

$C_{17}H_{28}O_2$ (284.4) Ber. C 77.2 H 10.7 Gef. B C 76.9 H 10.5

$\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu, \epsilon = 18130$.

2.4-Dinitro-phenylhydrazone von VIIA: Schmp. 120, 134–135°.

$C_{28}H_{32}O_5N_4$ (444.5) Ber. N 12.6 Gef. N 12.3

245. Richard Kuhn, Hans Helmut Baer und Adeline Gauhe: Chemische und enzymatische Synthese des 6- β -D-Galaktosido-N-acetyl-D-glucosamins; enzymatische Synthese der Allolactose

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]
(Eingegangen am 8. August 1955)

1.3.4-Tri-O-acetyl-N-acetyl-D-glucosamin und Acetobromgalaktose lieferten nach Königa-Knorr ein Disaccharid $C_{14}H_{25}O_{11}N$, dessen Osazon der Erwartung gemäß mit Allolactosazon identisch ist. Die 2-Acetamino-allolactose (6- β -D-Galaktopyranosyl-N-acetyl-D-glucosamin) konnte auch mit Hilfe eines Fermentes von *E. coli* aus N-Acetyl-D-glucosamin und β -Phenyl-D-galaktosid erhalten werden. Daselbe Ferment bildete, wenn man es auf D-Glucose + β -Phenyl-D-galaktosid einwirken ließ, Allolactose. In normaler Frauenmilch kommt Allolactose nicht vor.

In einer Untersuchung über den Einfluß von Substituenten auf die Farbreaktion von N-Acetyl-D-glucosamin mit p -Dimethylamino-benzaldehyd haben wir einen auffallenden Unterschied zwischen 3 isomeren Disacchariden, nämlich 3-, 4- und 6- β -D-Galaktosido-N-acetyl-D-glucosamin festgestellt¹⁾: die 3-Verbindung^{2,3)} gab schon in der Kälte mit verd. Alkali das bekannte Chromogen plus D-Galaktose, die 4-Verbindung⁴⁾ lieferte auch in der Hitze kein

¹⁾ R. Kuhn, A. Gauhe u. H. H. Baer, Chem. Ber. 87, 1138 [1954].

²⁾ R. Kuhn, A. Gauhe u. H. H. Baer, Chem. Ber. 87, 289 [1954].

³⁾ R. Kuhn, H. H. Baer u. A. Gauhe, Chem. Ber. 87, 1553 [1954].

⁴⁾ R. Kuhn u. W. Kirschenlohr, Chem. Ber. 87, 560, 1547 [1954].