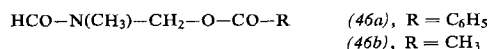


10. Amine und Amide

Versuche, Perester mit aromatischen oder aliphatischen Aminen umzusetzen, blieben bisher erfolglos [28]. Der Perester zersetzt sich schnell unter quantitativer Bildung der entsprechenden Säure. Nur Dimethylanilin liefert in einer vom Katalysator unabhängigen, anomalen Reaktion Bis-(p-dimethylaminophenyl)-methan [10].

Von den Amiden ist nur das Dimethylformamid (mit CuCl [14] oder CuBr [28] als Katalysator) untersucht worden. Mit tert. Butylperbenzoat erhält man N-Benzoyloxymethyl-N-methylformamid (46a) in 35-proz. Ausbeute [14]. Analog entsteht mit Peracetat [28] N-Acetoxy-methyl-N-methylformamid (46b) in 25-proz. Ausbeute ($K_p = 66^\circ\text{C}/0,1\text{ Torr}$; $n_D^{25} = 1,4412$).



IV. Experimentelles

1. Reagentien

Bisher ist die Perester-Reaktion nur mit tert. Butylperacetat und -perbenzoat ausgeführt worden. Das Peracetat kommt gewöhnlich als 75-proz. benzolische Lösung in den Handel, das Perbenzoat als unverdünnte Flüssigkeit. Beide Reagentien sind bei Raumtemperatur beständig; die Halbwertszeiten bei 100°C betragen 12,5 bzw. 18 Stunden. Beide Verbindungen können unter vermindertem Druck destilliert werden (tert. Butylperacetat: $K_p = 35^\circ\text{C}/8\text{ Torr}$; $n_D^{25} = 1,4022$; tert. Butylperbenzoat: $K_p = 75-76^\circ\text{C}/0,2\text{ Torr}$; $n_D^{25} = 1,4978$) [9].

2. Katalysatoren

Kharasch, Sosnovsky und Yang [4] forderten, in Übereinstimmung mit den meisten späteren Autoren, für die Perester-Reaktion einen zu raschen Redox-Reaktionen fähigen Metallsalz-Katalysator. Kupfersalze sind am wirksamsten;

es können sowohl Cu(I)- als auch Cu(II)-Salze verwendet werden. Cobaltsalze sind weniger wirksam; Salze wie ZnCl_2 und MgBr_2 überhaupt nicht [4].

Die Reaktion ist weitgehend unabhängig von der Löslichkeit und dem Anion des Katalysators [4], jedoch sind Perester-Reaktionen in Gegenwart komplexer Kupfersalze (1.10-Phenanthrolin- oder α,α' -Dipyridyl-Komplexe) weniger spezifisch als mit einfachen Kupfersalzen [49]. Am meisten wurden verwendet: CuCl [14], CuBr [4], Cu(II)-2-Äthylcapronat [4] und Cu(II)-3.3.5-Trimethylcapronat [21]. Setzt man anorganische Salze ein, so werden diese im Verlauf der Reaktion allmählich in organische Salze verwandelt, und die Reaktion wird homogen-katalysiert [4].

3. Arbeitsmethode [4]

Der Perester wird im Molverhältnis Perester:Substrat:Cu-Salz = 10:15 (bis 40):0,01 zu einer gerührten Substrat-Kupfersalz-Mischung, wenn erwünscht in Benzol oder einem ähnlichen Lösungsmittel, gegeben. Je nach Substrat und Stabilität des Produkts wird das Reaktionsgemisch bei 65 bis 115°C unter Stickstoff umgesetzt [*].

Der Verlauf der Perester-Reaktion kann durch periodische Aufnahme der IR-Spektren (Peracetat: $\nu_{\text{C=O}} = 1785\text{ cm}^{-1}$; Perbenzoat: $\nu_{\text{C=O}} = 1775\text{ cm}^{-1}$; Acyloxy-Verbindungen absorbieren gewöhnlich bei 1720 bis 1735 cm^{-1}) oder durch Titration des bei NaJ-Zusatz entstehenden Jods verfolgt werden. Wenn die Reaktion ordnungsgemäß zu Acyloxy-Produkten verläuft, wird nur wenig oder gar kein Gas entwickelt.

Die gekühlte Reaktionsmischung wäscht man mit einer Na_2CO_3 - oder NaOH-Lösung; die verbliebene organische Phase wäscht und trocknet man. Überschüssiges Substrat und Lösungsmittel entfernt man im Vakuum; das Produkt wird dann gewöhnlich durch Destillation gereinigt.

Eingegangen am 1. Juli 1963 [A 351]

Übersetzt von Dr. W. Jung, Heidelberg

[49] J. K. Kochi, J. Amer. chem. Soc. 84, 3271 (1962).

[*] Vor kurzem wurde gefunden [24b], daß die Reaktion auch schon bei 35°C ausgeführt werden kann, wenn man das Reaktionsgemisch mit UV-Licht bestrahlt.

ZUSCHRIFTEN

Cocarcinogen A 1 — der erste reine, hochaktive Wirkstoff aus Crotonöl

Von Doz. Dr. E. Hecker, Dipl.-Chem. H. Bresch und Dipl.-Chem. Ch. v. Szczepanski

Max-Planck-Institut für Biochemie, München

Das pharmakologisch wirksame Prinzip des Crotonöls [1, 2] enthält die Substanzgruppen A und B, welche die toxische, entzündliche und cocarcinogene Wirkung [3] des Öls hervorrufen. Substanzgruppe A kann durch multiplikative Verteilung weiter zerlegt werden in die unwirksame Komponente A 2, $\text{Fp} = 72^\circ\text{C}$, und die reine, hochwirksame Komponente A 1.

Das reine Cocarcinogen A 1 [*] ($\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_8$) ist ein farbloses Harz, das in Wasser unlöslich ist, sich aber in fast allen organischen Lösungsmitteln löst; $[\alpha]_D^{25} = +49^\circ$ (1 % in Dioxan); $\lambda_{\text{max}} = 232,333\text{ m}\mu$, $\epsilon_{\text{max}} = 5400,73$ (in Äthanol); IR-Spektrum (in KBr): Hydroxyl-(2,96 μ), Estercarbonyl-(5,75 μ), Ketoncarbonyl-(5,80–5,85 μ), C=C-Doppelbindungen-(6,15 μ); NMR-Spektrum: $\delta = 0,9$; 1,3; 1,7; 2,1; 2,5;

3,2; 3,9, 4,3; 5,2; 5,4; 5,6; 7,5 ppm (in CCl_4 , Standard: Tetramethylsilan).

Cocarcinogen A 1 ist nicht aromatisch, enthält eine α,β -ungesättigte Carbonylgruppierung, die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und Semicarbazid nicht reagiert, sowie drei freie und zwei veresterte Hydroxylgruppen. Die letzteren tragen einen Essig- bzw. Myristinsäurerest [2]. Eine der freien Hydroxylgruppen läßt sich mit 4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäure-chlorid [4] praktisch quantitativ verestern. Spaltung des Esters, ($\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{O}_{11}\text{N}_3$), $\text{Fp} = 86-87^\circ\text{C}$ [2], mit KMnO_4 liefert den entsprechenden Ester der Glykolsäure. Das veresterbare Hydroxyl ist daher primär und allylständig, die beiden übrigen freien Hydroxylgruppen sind tertiär.

Cocarcinogen A 1 läßt sich durch Spaltung der Esterbindungen auf einen kristallinen „Grundalkohol“ zurückführen; ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6$), $\text{Fp} = 238-240^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = +116^\circ$ (0,4 % Dioxan); $\lambda_{\text{max}} = 234,335\text{ m}\mu$, $\epsilon_{\text{max}} = 5000,75$ in Äthanol; IR-Spektrum (in KBr): Hydroxyl-(2,87 und 3,05 μ), Carbonyl-(5,88 μ), C=C-Doppelbindungen (6,10 μ); NMR-Spektrum: $\delta = 0,52$; 0,88; 1,10; 1,67; 2,32; 2,91; 3,77; 4,17; 5,44; 7,52 ppm (in D_6 -Dimethylsulfoxyd, Standard Tetramethylsilan). Durch Acetylierung wird ein Triacetat erhalten, ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_9$), $[\alpha]_D^{25} =$

+68° (1 % in Dioxan). Spektren und chemische Eigenschaften des Grundalkohols zeigen, daß er nicht aromatisch ist und eine Carbonyl- sowie fünf Hydroxylgruppen enthält, von denen eine primär allylständig ist und zwei tertiär sind.

Tabelle 1. Biologische Wirksamkeit des reinen Cocarcinogens A 1, seines Grundalkohols (1) und dessen Triacetats (2). Test nach [3].

Substanz	LD ₅₀ [µg/50 g]	E. E. [µg/Ohr]	Cocarcinogentest [a]	
			µg/Applikation [b]	Papillom/Maus [c]
A 1	10	0,009	10	9
(1)	5000	2,4	500	0
(2)	150	1,5	50	0,1

[a] Carcinogen: 1 µMol 9.10-Dimethylbenzanthracen.

[b] Applikation: zweimal wöchentlich während 12 Wochen.

[c] Nach 12 Wochen.

Der Naturstoff A 1 erweist sich im Toxizitätstest an Fröschen (LD₅₀), im Entzündungstest am Mäuseohr (E.E.) und im Cocarcinogentest an der Rückenhaut der Maus als hochwirksam, vermag aber – ohne Vorbehandlung mit unterschwelligen Dosen eines Carcinogens – in 12 Wochen keine Papillome zu erzeugen. Durch Säuren oder Alkalien verliert die Substanz ihre biologische Wirksamkeit. Der Grundalkohol (1) ist in den applizierten Mengen (Tabelle 1) nicht wirksam. Das Triacetat (2) zeigt dagegen eine gegenüber A 1 stark abgeschwächte, aber signifikante Wirkung. Andere chemische und auch biologische Daten wurden an Substanzen gewonnen [5], für die keinerlei Reinheitskriterien bekannt sind.

Eingegangen am 27. Dezember 1963 [Z 654]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[*] Früher (vgl. [2]) mit a bezeichnet.

[1] E. Hecker, Chemiker-Ztg. 86, 272 (1962).

[2] E. Hecker, Angew. Chem. 74, 722 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 602 (1962).

[3] E. Hecker, Z. Krebsforsch. 65, 325 (1963).

[4] E. Hecker, Chem. Ber. 88, 1666 (1955).

[5] B. L. van Duuren, E. Arroyo u. L. Orris, J. med. pharmac. Chem. 6, 616 (1963); Nature (London) 200, 1115 (1963).

Ringschlußreaktionen durch Autoxydation von Bis-triphenyl-phosphinalkylenen

Von Priv.-Doz. Dr. H. J. Bestmann, Dipl.-Chem. H. Häberlein und Dr. O. Kratzer

Institut für Organische Chemie
der Technischen Hochschule München

Bei der Einwirkung von Sauerstoff auf Phosphinalkylene der Struktur R-CH=P(C₆H₅)₃ entstehen Olefine R-CH=HC-R [1]. Unter den gleichen Bedingungen kann die Autoxydation von Bis-phosphinalkylenen (1) zu Cycloolefinen (2) führen. Tabelle 1 zeigt Beispiele.

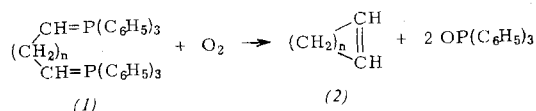
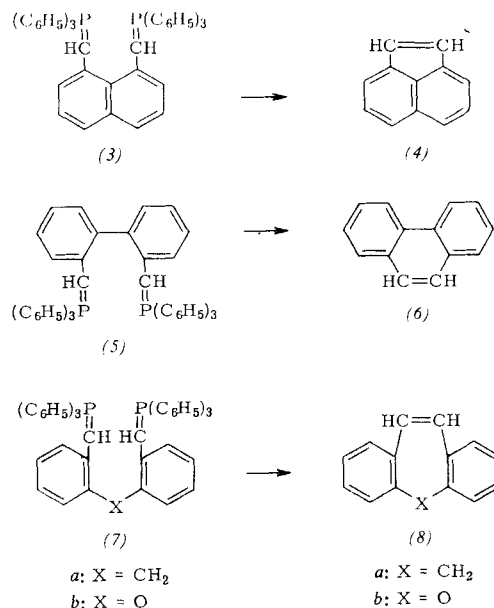


Tabelle 1. Cycloolefine (2) durch Autoxydation von Bis-phosphinalkylenen (1).

n	Cycloolefin (2)	Ausb. an (2) [%]
5	Cyclohepten	61
4	Cyclohexen	60
3	Cyclopenten	68
2	Cycloocta-1.5-dien	52

Bei n = 2 erfolgt eine cyclisierende Dimerisierung zum Achte-ring. Analog kann man polycyclische Ringe aufbauen.



Aus dem Naphthalin-Derivat (3) erhält man Acenaphthylen (4) (30 %) und aus dem Biphenyl-Derivat (5) Phenanthren (6) (45 %). (7a) ergibt bei der Autoxydation Dibenzocycloheptatrien (8a) vom Fp = 133 °C (45 %) und (7b) Dibenzoxepin (8b) vom Fp = 111 °C (52 %).

Eingegangen am 18. Dezember 1963 [Z 643]

[1] H. J. Bestmann u. O. Kratzer, Chem. Ber. 96, 1899 (1963).

Desaminothiamin-pyrophosphat, ein starker Hemmstoff der Carboxylase [1]

Von Dr. habil. A. Schellenberger und Dr. W. Rödel

Institut für Organische Chemie
der Universität Halle-Wittenberg

Desaminothiamin ließ sich wie folgt synthetisieren: 4-Chlor-2-methylpyrimidin-5-essigsäureäthylester [2] wurde mit NaSH in 91-proz. Ausbeute in die 4-Mercapto-Verbindung (Fp = 185 °C) übergeführt, diese mit Raney-Nickel in siedendem Wasser zum 2-Methylpyrimidin-5-essigsäureäthylester entschweifelt (Kp = 104 °C/3 Torr, Ausbeute 34 %) und über das Hydrazid (Fp = 160 °C, Ausbeute 98 %) sowie durch zweimalige Behandlung mit NaNO₂ in das 2-Methyl-5-hydroxymethylpyrimidin (Fp = 105 °C, Ausbeute 31 %) übergeführt. Erhitzen mit HBr/Eisessig auf 100 °C ergab das 5-Brommethyl-Derivat, das sich roh mit 4-Methyl-5-(β-hydroxyäthyl)-thiazol zum Desaminothiamin-bromid (Hydrobromid?) vereinigen ließ. Aus dem Bromid wurde durch Schütteln mit einer methanolischen AgCl-Suspension das Chlorid (Hydrochlorid?) dargestellt und dieses durch Chromatographie an einer Cellulose-Säule (Schleicher & Schüll Nr. 123a) gereinigt. Das Produkt kristallisierte nach mehrwöchigem Stehen. Analysenrein läßt sich Desaminothiamin als gut kristallisierendes Perchlorat (Fp = 204 °C, Zers.) erhalten.

Die Phosphorylierung mit entwässelter Orthophosphorsäure [3] ergab ein aus Mono-, Di- und Triphosphorsäureester sowie Phosphat bestehendes Gemisch, das papier- oder dünn-schicht-elektrophoretisch getrennt wurde. Die Fraktionen ließen sich mit Wasser eluieren.