α-Addition von Dichlorcarben an Cyclohexyl-isonitril

Von Dr. A. Halleux

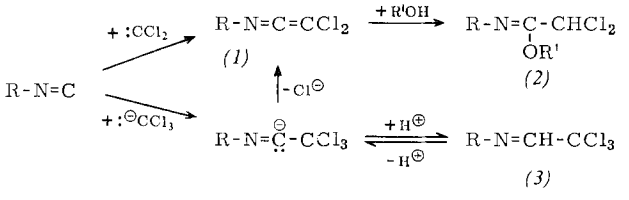
Union Carbide European Research Associates, Brüssel

Auf Grund ihrer elektronischen Struktur sollten Isonitrile in nucleophiler Reaktion mit Dichlorcarbenen über eine α-Addition N-substituierte Dichlorketenimine *(1)* liefern.

Cyclohexyl-isonitril wurde in Hexan gelöst, eine Suspension von wasserfreiem Kaliumalkoholat R'OK (R' = CH_3, C_2H_5, $(CH_3)_3C$) in Hexan zugegeben und unter starkem Rühren Chloroform oder Trichloressigester zugetropft. Aus dem Reaktionsgemisch wurde in bis zu 75-proz. Ausbeute N-Cyclohexyl-dichloracetimidat *(2)* [R=C_6H_{11}] isoliert, jedoch keine Spur von Dichlorketenimin *(1)* und Trichloräthyliden-cyclohexylamin *(3)*.

Die Imidate *(2)* (R = CH_3: Kp = 65 °C/10^{-1} Torr; n_D^{25} = 1,4889; R = C_2H_5: Kp ≈ 50 °C/10^{-2} Torr; R = $(CH_3)_3C$: Kp = 60–65 °/10^{-2} Torr, zersetzt sich bei längerem Stehen zu N-Cyclohexyl-dichloracetamid vom Fp = 140 °C [1]) wurden durch Vakuumdestillation oder präparative Gaschromatographie rein dargestellt und durch Elementaranalyse, IR-Spektren und saure Hydrolyse charakterisiert.

Als Reaktionsmechanismus kommt eine nucleophile Reaktion des Isonitrils mit Dichlorcarben oder eine elektrophile Reaktion [2] mit dem Trichlormethyl-Carbanion in Frage:



[*(2)* bildet sich auch aus Trichloräthyliden-imin *(3)*, welches aus Amin und Chloral dargestellt wurde].

Konkurrenzversuche in Gegenwart von Cyclohexen zeigten, daß das Produktverhältnis von der Konzentration des zugesetzten Cyclohexens charakteristisch abhängt [3]. Die Konkurrenzkonstante Cyclohexen/Cyclohexyl-isonitril beträgt 1/6. Die Produktverhältnisse wurden gaschromatographisch quantitativ bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Reaktion ausschließlich über Carbene verläuft. Daher ist eine Formulierung der von *Aumüller* [4] beschriebenen Reaktion des Cyclohexyl-isonitrils mit Chloramin T über Nitrene nicht auszuschließen.

Eingegangen am 25. Mai 1964 [Z 829]
Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht.

[1] *B. J. Heywood*, Chem. Abstr. *50*, 1083d (1956).

[2] *A. Treibs* u. *A. Dietl*, Chem. Ber. *94*, 298 (1961).

[3] *H. Reimlinger*, Chem. Ber. *97*, 339 (1964).

[4] *W. Aumüller*, Angew. Chem. *75*, 857 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. *2*, 616 (1963).

Eine neue Gruppe von Cocarcinogenen aus Crotonöl [*]

Von Prof. Dr. E. Hecker, H. Kubinyi und Dr. H. Bresch

Max-Planck-Institut für Biochemie, München, und Biochemisches Institut am Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg

In einem übersichtlichen Trennungsgang [1], kombiniert mit biologischen Testen auf toxische, entzündliche und cocarcinogene Wirkung [2], läßt sich aus Crotonöl neben einer Substanzgruppe A [3] eine Substanzgruppe B [3a] chromatographisch abtrennen, die im Dünnschichtchromatogramm einheitlich erscheint. Durch multiplikative Verteilung wird B in mindestens drei Komponenten (B1, B2 und B_X) zerlegt, von denen B1 und B2 rein erhalten wurden.

B1 und B2 sind farblose, in Wasser unlösliche und in fast allen organischen Lösungsmitteln lösliche, optisch aktive Harze von gleichem R_F-Wert. B1: $C_{37}H_{58}O_8$; $[\alpha]_{578}^{26}$ = 54° (1,76 % in $CHCl_3$); λ_{max} = 232 und 335 mμ, ε_{max} = 7000 und 80 (in Äthanol); IR-Spektrum (in KBr): Hydroxyl (2,95 μ), Carbonyl (5,84 μ), C=C-Doppelbindungen (6,09; 6,14 μ); NMR-Spektrum: δ = 0,9; 1,3; 1,8; 2,3; 3,2; 3,9; 5,3; 5,6; 7,5 ppm (in CCl_4, Standard Tetramethylsilan). B2: $C_{35}H_{54}O_8$; $[\alpha]_{578}^{26}$ = 50° (3,08 % in $CHCl_3$); die übrigen spektralen Daten stimmen innerhalb der Fehlergrenze mit denen von B1 überein.

Die beiden Naturstoffe sind nicht aromatisch, enthalten je eine α.β-ungesättigte Carbonylgruppe, die mit den üblichen Reagentien nicht nachweisbar ist, sowie jeweils drei freie und zwei veresterte Hydroxylgruppen. Eine davon ist mit (+)-*(S)*-2-Methylbuttersäure verestert, die andere bei B1 mit Laurinsäure und bei B2 mit Caprinsäure. Die dritte freie Hydroxylgruppe von B1 und B2 ist mit Pyridin/Acetanhydrid veresterbar und kann auf Grund der NMR-Spektren sowie der Oxydation mit MnO_2 als primär und allylständig nachgewiesen werden. Der bei der Oxydation erhaltene harzartige Aldehyd läßt sich als 2.4-Dinitrophenylhydrazon charakterisieren (B1: $C_{43}H_{60}O_{11}N_4$, Fp = 108,5–109,5 °C; B2: $C_{41}H_{56}O_{11}N_4$, Fp = 119,5–120,5 °C). Die beiden nicht veresterbaren Hydroxylgruppen in B1 und B2 sind tertiär. Die Naturstoffe B1 und B2 sind Ester des diterpenoiden Grundalkohols $C_{20}H_{28}O_6$ [3].

Tabelle 1. Biologische Wirksamkeit der reinen Cocarcinogene B1 und B2. Teste nach [2].

Substanz	E. E. (μg/Ohr)	Cocarcinogentest [a] μg/Applikation[b]	Papillom/Maus[c]
B 1	0,009	10	5
B 2	0,009	10	7
A 1	0,009	10	9

[a] Carcinogen: 1 μMol 9.10-Dimethylbenzanthracen.

[b] Applikation: zweimal wöchentlich während 12 Wochen.

[c] Nach 12 Wochen.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, zeigen die beiden Substanzen im Entzündungstest am Mäuseohr (EE) und im Cocarcinogentest an der Rückenhaut der Maus hohe, mit der des Cocarcinogens A1 [3] vergleichbare biologische Wirksamkeit. Im Anschluß an unsere ersten Mitteilungen [1,2] ist ein biologisch aktiver Naturstoff aus Crotonöl ohne Angabe von Reinheitskriterien beschrieben worden [4], dessen Hydrierung einen Aromaten liefern soll, der neben Caprin- und Laurinsäure auch 2-Methylbuttersäure enthält. Dabei handelt es sich möglicherweise um ein Gemisch der von uns erstmals isolierten reinen Naturstoffe B1 und B2.

Eingegangen am 17. Juli 1964 [Z 828]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[*] Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

[1] *E. Hecker*, Angew. Chem. *74*, 722 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. *1*, 602 (1962); vgl. auch Chemiker-Ztg. *86*, 272 (1962).

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

[3] *E. Hecker*, *H. Bresch* u. *Ch. v. Szczepanski*, Angew. Chem. *76*, 225 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. *3*, 227 (1964).

[3a] Früher (vgl. [1]) mit b bezeichnet.

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