

aufgearbeitet und unter Stickstoff fraktioniert. Man trennt einen Vorlauf bis zum Sdp_{0.01} 150° ab und destilliert dann das Hauptprodukt aus einer weithalsigen Retorte bei einer Badtemp. von 180–220°/0.01 Torr. Das Destillat ist ein schwach gelb gefärbtes, viscoses Öl (Rob.-Ausb. 8.7 g = 50.5% d.Th.), das zur weiteren Reinigung noch zweimal bei einer Badtemp. von 160°/10⁻⁴ Torr destilliert wurde: n_D^{20} 1.4872, d_4^{20} 0.8715; *MR* ber. für C₃₀H₆₄O₄ 140.1, gef. 142.2, *EMR* + 2.1.

C₃₀H₅₄O (430.7) Ber. C 83.65 H 12.64 Gef. C 83.81 H 12.50

Katalyt. Hydrierung: 18.3 mg Subst. nehmen in Eisessig mit Pt (Adams) 3.87 ccm Wasserstoff auf (ber. 3.81 ccm), entspr. 4.06 Doppelbindungen.

Titration mit Benzopersäure: 99.0 mg Subst. verbrauchen nach 240 Min. 129.5 mg Persäure, entspr. 4.04 Atomen Sauerstoff/Mol.

Als Nebenprodukt der Grignard-Reaktion wird 2.6-Dimethyl-decaen-(6) rein isoliert: Sdp₉ 76°, n_D^{18} 1.4372.

C₁₂H₂₄ (168.3) Ber. C 85.63 H 14.37 Gef. C 85.52 H 14.23

0.25 g Subst. nehmen bei der katalyt. Hydrierung in Eisessig mit Pt (Adams) 37.1 ccm Wasserstoff auf (ber. 35.7 ccm).

22.23 Dihydro-isosqualen (XVIII): 3.8 g Dihydro-isosqualen-alkohol (XVII) werden, in 12 ccm absol. Pyridin gelöst, mit einer Mischung aus 3 ccm Phosphoroxchlorid und 14 ccm absol. Pyridin versetzt. Der Ansatz bleibt 15 Stdn. stehen und wird dann mit Eis zerlegt. Man nimmt den Kohlenwasserstoff in Petroläther (40–60°) auf, wäscht mit 2*n* Essigsäure, 2*n* Na₂CO₃ und Wasser und destilliert aus einer Retorte über metall. Natrium: Sdp_{0.01} 170° (Badtemp.), farbloses, dickliches Öl; Ausb. 2.9 g (79.5% d.Th.). Konstanten: n_D^{18} 1.4886, d_4^{18} 0.8582; *MR* ber. für C₃₀H₅₂F₅ 138.41, gef. 138.96, *EMR* : 0.28.

C₃₀H₅₂ (412.7) Ber. C 87.30 H 12.70 Gef. C 86.94 H 12.68

Katalyt. Hydrierung: 12.7 mg Subst. nehmen in Eisessig mit Pt (Adams) 3.41 ccm Wasserstoff auf (ber. 3.45 ccm), entspr. 4.95 Doppelbindungen.

Titration mit Benzopersäure: 63.6 mg Subst. verbrauchen in 3½ Stdn. 107.9 mg Persäure, entspr. 5.07 Atomen Sauerstoff/Mol.

Pentahydrochlorid: 130 mg Subst. werden, in 5 ccm Aceton gelöst, bei 0° mit HCl gesättigt (45 Min.). Man bewahrt den Ansatz 6 Stdn. im Eisschrank auf, dampft dann das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in Petroläther (40–60°) auf. Die Lösung wird durch eine kleine Säule mit Aluminiumoxyd nach Brockmann filtriert und mit Petroläther nachgewaschen. Der krist. Rückstand des Filtrats liefert aus heißem Aceton hexagonale Blättchen vom Schmp. 111–114°.

C₃₀H₅₂·5 HCl (595.0) Ber. C 60.55 H 9.66 Cl 29.79 Gef. C 60.71 H 9.71 Cl 29.87

Die gleiche Verbindung wird auch aus dem Dihydro-isosqualen-alkohol (XVII) erhalten.

405. Leopold Horner und Harry Müller¹⁾: Sterisch behindertes Buttergelb und cancerogene Wirkung

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz]

(Eingegangen am 29. September 1956)

4-Dimethylamino-3.5-dimethyl-azobenzol (sterisch behindertes Buttergelb) unterscheidet sich in seiner cancerogenen Wirkung und in der Lichtabsorption in charakteristischer Weise vom Buttergelb.

In jüngerer Zeit wurden von verschiedenen Seiten theoretische Vorstellungen über „Konstitution und Wirkung cancerogener Substanzen“ entwickelt²⁾.

¹⁾ Diplomarb., Frankfurt a. M. 1953.

²⁾ H. Druckrey, *Arzneimittel-Forsch.* **2**, 503 [1952]; N. P. Buu-Hoi, ebenda **5**, 251 [1956].

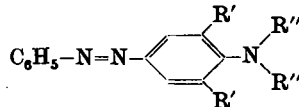
Diese Anschauungen müssen naturgemäß sehr allgemein gehalten sein, um für die Vielzahl der heute bekannten cancerogenen Verbindungen Gültigkeit zu haben.

H. Druckrey unterscheidet zwei große Klassen organischer, cancerogener Substanzen: 1. Aromatische Kohlenwasserstoffe, Heterocyklen und Amine; 2. bi- und polyfunktionelle Substanzen.

Die cancerogene Wirkung der 1. Gruppe soll an folgende Merkmale geknüpft sein:

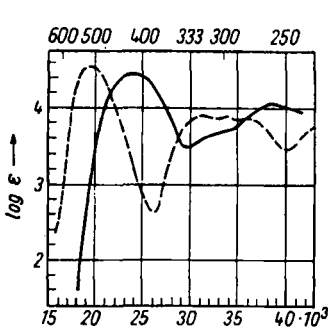
1. Ausreichende Anellierung; 2. eine (zumindest fakultative) coplanare Anordnung der Ringe; 3. das Vorhandensein eines resonanzfähigen Systems von konjugierten Doppelbindungen; 4. gestreckte lange Form der Moleküle; 5. die Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen zu geben; 6. einen optimalen Abstand zwischen den bindungsfähigen Gruppen, bzw. eine bestimmte Länge des Moleküls und 7. ein Minimum an solubilisierenden Gruppen³⁾.

Am Beispiel des „Buttergelbs“ (I) können die Postulate 2 und 3 in einfacher Weise durch das Experiment geprüft werden.

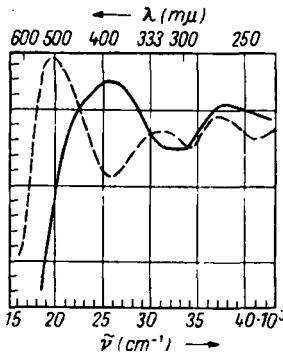


I: R' = H; R'' = CH₃ II: R' = CH₃; R'' = H III: R' = CH₃; R'' = CH₃

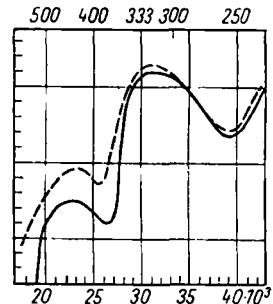
Baut man nämlich in die *o,o'*-Stellung zur Dimethylaminogruppe 2 Methylgruppen ein, so verliert das einsame Elektronenpaar der Dimethylaminogruppe die Fähigkeit, mit dem übrigen Teil der Molekel in Resonanz zu treten. Die Veränderung des Resonanzsystems durch sterische Behinderung zeigt sich in den UV-Spektren an⁴⁾. Bei der Salzbildung wird die Hauptabsorption von



Abbild. 1. UV-Spektren von *p*-Dimethylamino-azobenzol (Buttergelb) (I). — in Äthanol*), ---- in 2*n* HCl



Abbild. 2. UV-Spektren von 4-Amino-3,5-dimethyl-azobenzol (II). — in Äthanol, ---- in 2*n* HCl



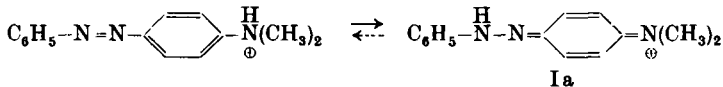
Abbild. 3. UV-Spektren. — Azobenzol in Äthanol*), ---- 4-Dimethylamino-3,5-dimethyl-azobenzol (III) in 2*n* HCl

³⁾ Die Punkte 1–7 wurden wörtlich zitiert.

⁴⁾ Herrn Dr. W. Kirmse danken wir für die UV-Aufnahmen.

*) Die Werte sind dem Tabellenwerk Landolt-Börnstein entnommen.

p-Dimethylamino-azobenzol (Buttergelb) um 100 m μ nach längeren Wellen verschoben (Abbild. 1)⁵). Dies wird dadurch erklärt, daß das Salz ganz oder teilweise in einer prototropen, chinoiden Form Ia vorliegt.



Diese Verschiebung findet sich in gleicher Weise beim 4-Amino-3.5-dimethyl-azobenzol (Abbild. 2). Das Spektrum dieser Verbindung deckt sich nahezu vollkommen mit dem des 4-Amino-azobenzols; ein Einfluß der Methylgruppen ist nicht zu erkennen.

Beim 4-Dimethylamino-3.5-dimethyl-azobenzol (III) dagegen ist die Ia entsprechende chinoiden Form nicht möglich, weil die *o*-ständigen Methylgruppen die Einstellung der Dimethylaminogruppe in die Ringebene verhindern. Das Salz dieser Verbindung kann daher nur in der Azostruktur vorliegen, und sein Spektrum entspricht – bis auf geringe Verschiedenheiten in der Extinktion – dem des Azobenzols (Abbild. 3).

Hand in Hand mit der Störung der Resonanz läuft die Schwächung (vielleicht auch der völlige Verlust) der cancerogenen Aktivität.

H. Druckrey⁶) schreibt hierzu: „Die Versuche mit dem sterisch behinderten 4-Dimethylamino-3.5-dimethyl-azobenzol laufen seit einem Jahr. Bisher ist noch kein Tumor aufgetreten. Man kann also sicher sagen, daß die Substanz mindestens schwächer wirksam ist als das Buttergelb“.

Darstellung von 4-Dimethylamino-3.5-dimethyl-azobenzol (III). Durch die Untersuchungen von P. Friedländer⁷) weiß man, daß *N*-dimethyliertes *vic.m*-Xylidin weder mit Salpetriger Säure noch mit Aldehyden noch mit Diazoniumsalzen zu reagieren vermag. Ursache dieser Reaktionshemmung ist die Verhinderung der coplanaren Einstellung der Dimethylaminogruppe in die Ringebene durch die beiden *o*-ständigen Methylgruppen. Schließlich führte die Methylierung des 4-Amino-3.5-dimethyl-azobenzols zum Ziele. Die Bildung quartärer Ammoniumsalze wurde in Übereinstimmung mit den Erfahrungen beim *vic.m*-Xylidin bzw. Mesidin nicht beobachtet.

Den Farbwerken Hoechst danken wir für die gewährte Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

4-Amino-3.5-dimethyl-azobenzol (II): 30 g *vic.m*-Xylidin in 50 ccm Äthanol werden bei 10–15° mit einer Phenyldiazoniumchlorid-Lösung umgesetzt, die aus 23 g Anilin, 60 ccm konz. Salzsäure und 15 g Natriumnitrit in 120 ccm Wasser bereitet wurde. Durch Zugabe von verd. Ammoniak erhält man die Azoverbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 101° schmilzt. Ausb. je nach Ansatz um 60%.

Methylierung: 10 g 4-Amino-3.5-dimethyl-azobenzol werden in 120–150 ccm Methanol mit 15 g Methyljodid in Gegenwart von 5 g Natriumcarbonat in 25 ccm

⁵) Die gelbe Lösung des Buttergelbs färbt sich bei Zugabe von Mineralsäure violett.

⁶) Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Druckrey für die bereitwillige Durchführung der Fütterungsversuche.

⁷) Mh. Chem. 19, 627 [1898].

Wasser 20 Stdn. im Bombenrohr auf 75° erhitzt. Aus der meist homogenen Reaktionslösung werden mit verd. Ammoniak die Basen ausgefällt und in Äther übergeführt. Das nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende rote Öl wird mit 30 g Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach sinngemäßer Aufarbeitung erhält man 3,5 g eines rohen Acetylderivates, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bei 112° schmilzt. Es handelt sich um das acetylierte Monomethylderivat von II.

$C_{17}H_{19}ON_3$ (281.3) Ber. C 72.66 H 6.76 N 14.95 Gef. C 72.91 H 6.89 N 14.44

Aus der nach Entfernung des Acetylderivates verbleibenden salzsauren wäßrigen Lösung wird die tertiäre Base III mit Lauge in Äther übergeführt und hieraus nach dem Trocknen durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid abgeschieden (5 g). Dieses schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 151°.

$C_{16}H_{19}N_3 \cdot HCl$ (289.8) Ber. C 66.32 H 6.96 N 14.49 Gef. C 65.85 H 7.12 N 14.48

Das Pikrat schmilzt nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 151°.

$C_{16}H_{19}N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (482.4) Ber. C 54.77 H 4.60 N 17.42

Gef. C 55.11 H 4.79 N 17.67

Bei Durchführung der Methylierung im Bombenrohr scheiden sich gelegentlich dunkel gefärbte Perjodide ab. Methylierungsversuche mit Dimethylsulfat bei Wasserbadtemperatur führten nur zu einem Gemisch aus Ausgangsmaterial und Monomethylprodukt. Die acetylierte Base II löst sich in konz. Salzsäure und scheidet sich bei Zusatz von Wasser amorph ab; Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 192°.

$C_{16}H_{17}ON_3$ (267.3) Ber. C 71.91 H 6.36 N 15.73 akt. H 0.37

Gef. C 71.76 H 6.47 N 16.02 akt. H 0.52

Mol.-Gew. 278 (kryoskop. in Benzol)

Durch Titration kann gezeigt werden, daß die Monoacetylverbindung von II 2 Moll. Salzsäure binden kann.

Die Methylierung mit Methyljodid (bei 100°) läßt sich nicht im Eisenautoklaven durchführen, da der Azofarbstoff unter diesen Bedingungen durch das Gefäßmaterial reduziert wird.

Physiologische Prüfung von III: III wurde wie bei den Versuchen mit Buttergelb in Brot eingebacken und in Tagesdosen von 6 mg/Tier an Ratten des erbreinen Stammes BD III verfüttert. Diese Tiere entwickeln regelmäßig nach einer Gesamtdosis ab 300 mg Buttergelb im Laufe von 150–500 Tagen nach Abschluß des Versuches Hepatome und Gallengangs-Carcinome. Die verfütterten Dosen an III betragen 675–842 mg pro Ratte. Die behandelten Ratten ließen keinerlei toxische Wirkungen von III erkennen.

406. Wolfgang Kirmse und Leopold Horner: Über Lichtreaktionen V¹⁾: Synthese von β -Lactamen

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz]

(Eingegangen am 29. September 1956)

Die bei der Photolyse von Diazoketonen intermediär auftretenden Ketene lassen sich an Azomethine (Schiffsche Basen) zu β -Lactamen anlagern. Auch die in Substanz nicht zugänglichen Aldoketene können so zur Reaktion gebracht werden; die Bildung von Piperindionien („Ketenbasen“) wird vermieden. Ketene mit elektrophilen Substituenten zeigen geringe oder keine Reaktionsbereitschaft.

In früheren Arbeiten wurde gezeigt²⁾, daß bei der Photolyse von Diazoketonen in guter Ausbeute Ketene gebildet werden (Wolffsche Umlagerung):

¹⁾ IV. Mitteil.: L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 88, 934 [1955].

²⁾ a) L. Horner, E. Spietschka u. A. Gross, Liebigs Ann. Chem. 578, 17 [1951];

b) L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 85, 225 [1952].