

ERICH HECKER

Zur Chemie der *p*-Chinole, II¹⁾

Austausch der Hydroxyl- gegen die Aminogruppe am Benzolring

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 27. Juli 1959)

Oxydiert man *p*-Alkyl-phenole mit Bleitetraacetat zu *p*-Chinolacetaten und setzt diese mit Hydrazinabkömmlingen um, so erhält man Verbindungen, die an Stelle der phenolischen Hydroxylgruppe eine Azogruppierung tragen. Die Azoverbindungen können reduktiv zu den entsprechenden Aminen gespalten werden. Diese Reaktionsfolge wird an Estern und Äthern des Tetralin-*p*-chinols und an Abkömmlingen des Östra-*p*-chinols-(10) untersucht und zur Darstellung des 3-Amino-Analogen des Östradiols angewendet.

Aromatische Aminogruppen können nach bekannten Verfahren leicht in Hydroxylgruppen übergeführt werden. Die Umkehrung dieser Reaktion, also der Austausch einer phenolischen Hydroxylgruppe gegen die Aminogruppe, hat zwar bei den Abkömmlingen des Naphthalins und des Resorcins große praktische Bedeutung erlangt (Bucherer-Reaktion²⁾), gelingt aber bei einwertigen Phenolen der Benzolreihe nur unter extremen Versuchsbedingungen. So liefert die Behandlung von Phenol mit Chlorzinkammoniak und Ammoniumchlorid im Bombenrohr bei 300 bis 350° Anilin neben Diphenylamin³⁾, und aus Phenol und Ammoniak allein über Aluminiumoxyd als Katalysator sind bei 420° 12% Anilin erhalten worden⁴⁾. Wir wurden — erstmals vor zwei Jahren^{5,6)} — auf eine Reaktionsfolge aufmerksam, die den Austausch einer phenolischen Hydroxylgruppe gegen die Aminogruppe ermöglicht, ohne daß dabei Raumtemperatur überschritten wird. Über dieses Verfahren und seine Anwendung soll im folgenden berichtet werden⁷⁾.

Wie bereits BAMBERGER⁸⁾ gezeigt hat, reagiert das 4-Hydroxy-2,4-dimethyl-cyclohexadienon (I) mit Semicarbazid oder *p*-Nitro-phenylhydrazin zu intensiv farbigen Verbindungen, für die zuerst die Struktur bicyclischer Hydrazone (IIa und b) angenommen wurde. Später korrigierte Bamberger seine Ansicht⁹⁾ in einer offenbar wenig beachteten Arbeit dahingehend, daß der Austritt der zweiten Wassermolekel unter Aromatisierung des Dienonsystems zu Derivaten des Azobenzols (IIIa und b)

¹⁾ I. Mitteil.: E. HECKER, Chem. Ber. 92, 1386 [1959]; vgl. auch E. HECKER, Naturwissenschaften 46, 514 [1959].

²⁾ N. L. DRÄKE, Org. Reactions, Vol. I, 105.

³⁾ V. MERZ und P. MÜLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 2901 [1886].

⁴⁾ E. BRINER, P. FERRERO und E. DE LUSERNA, Helv. chim. Acta 7, 282 [1924].

⁵⁾ E. HECKER, Chemiker-Ztg. 82, 588 [1958]; diese Arbeit Fußnote 39, 40.

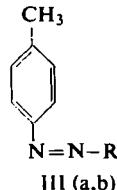
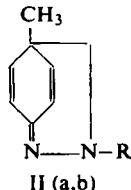
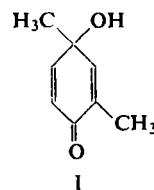
⁶⁾ E. HECKER und G. C. MUELLER, J. biol. Chemistry 233, 991 [1958].

⁷⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der Südwestdeutschen Chemiedozententagung vom 22. bis 25. 4. 1959 in Tübingen, vgl. Angew. Chem. 71, 379 [1959].

⁸⁾ E. BAMBERGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 3600 [1900], dort S. 3620.

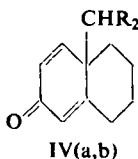
⁹⁾ E. BAMBERGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 1424 [1902].

führt. Im Gegensatz dazu bilden Verbindungen vom Typus der $\Delta^{1,4,3}$ -Ketosteroide (z. B. IVa und b), die unter Säure-¹⁰⁾ und Lichteinwirkung¹¹⁾ ebenfalls aromatisieren (Dienon-Phenol-Umlagerung), mit Hydrazinabkömmlingen und Hydroxylamin unter Erhalt der Dienon-Struktur Hydrazone bzw. Oxime.

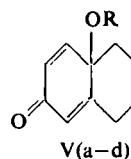


a: R = CO-NH₂
b: R = (p)NO₂-C₆H₄

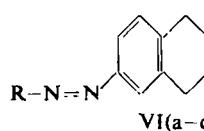
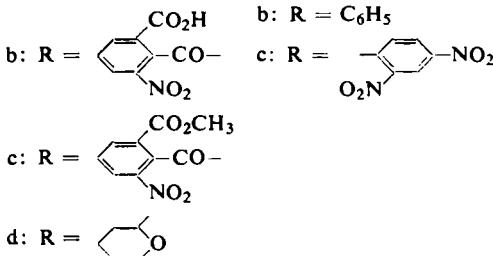
a: R = CO-NH₂
b: R = (p)NO₂-C₆H₄



a: R = H
b: R = Cl



a: R = H



a: R = CO-NH₂
b: R = C₆H₅

c: R =

So ist beispielsweise vom Santonin ein Phenylhydrazon¹²⁾ und ein Oxim¹³⁾ und vom 10-Methyl-2-keto- $\Delta^{1,9;3,4}$ -hexahydronaphthalin (IVa) ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon¹⁴⁾ bekannt, während für Cholestadienon ein Semicarbazon¹⁵⁾ und ein Azin¹⁶⁾ und für $\Delta^{1,4}$ -Androstadien-ol-(17)-on-(3) ein Semicarbazon¹⁷⁾ beschrieben wurde. Vom 1-Methyl-1-dichormethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadien-on-(4) kennt man ein Oxim¹⁸⁾ und vom 4-Methyl-4-dichlor-methyl-1(4H)-naphthalenon ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon¹⁹⁾.

10) Neuere Zusammenfassung der Literatur: Lettré-Inhoffen-Tschesche, Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe, Bd. 2, 2. Auflage, Enke-Verlag Stuttgart 1959, S. 637.

11) H. DUTLER, H. BOSSHARD und O. JEGER, Helv. chim. Acta **40**, 494 [1957].

12) G. GRASSI-CRISTALDI, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, Ref. 708 [1887].

13) P. GUCCI, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, Ref. 731 [1889].

14) R. B. WOODWARD und T. SINGH, J. Amer. chem. Soc. **72**, 494 [1950].

15) H. H. INHOFFEN und HUANG-MINLON, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1720 [1938].

16) H. DANNENBERG, H. SCHEURLEN und I. SIMMER-RÜHLE, Liebigs Ann. Chem. **600**, 68 [1956].

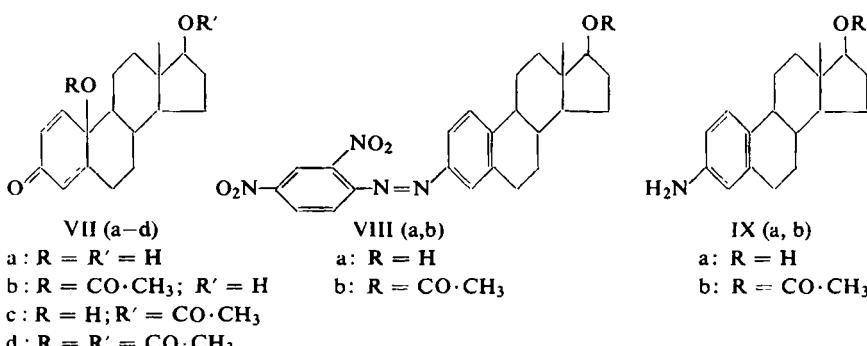
17) H. H. INHOFFEN, G. ZÜHLSDORFF und HUANG-MINLON, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 451 [1940].

18) K. v. AUWERS, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2389 [1916], dort S. 2409; vgl. auch Helv. chim. Acta **41**, 2103 [1958].

19) E. WENKERT und T. E. STEVENS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5627 [1956].

Wird Tetralin-*p*-chinol (**Va**) bei Raumtemperatur in essigsaurer Lösung mit Semicarbazid behandelt, so kann man nach Chromatographie an Aluminiumoxyd das Tetralin-6-azoameisensäure-amid (**VIa**) in 74-proz. Ausbeute isolieren. Mit Phenylhydrazin erhält man unter denselben Bedingungen quantitativ das tiefschmelzende 6-Benzolazo-tetralin (**VIb**). Besonders leicht gewinnen und handhaben lässt sich das Umsetzungsprodukt von **Va** mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin — das [2,4-Dinitrobenzol]-<1-azo-6>-tetralin (**VIc**)^{5,6)}. Es wird nicht nur aus dem Chinol (**Va**), sondern auch aus dessen Estern und Äthern in guten Ausbeuten erhalten. Untersucht wurde die Reaktion mit Tetralin-*p*-chinolacetat¹⁾, -benzoat, den beiden stellungs-isomeren 3-Nitro-phthalsäure-halbestern (z. B. **Vb**) und dem neutralen 3-Nitrophthalsäure-1-methylester-2-[tetralin-*p*-chinolester] (**Vc**), ferner mit Tetralin-*p*-chinol-methyl-, -äthyl- und -[tetrahydropyranyl-(2)]-äther (**Vd**). Zwischenprodukte mit Hydrazonstruktur, die die anguläre Sauerstoff-Funktion noch enthalten, konnten nicht gefaßt werden, und eine Umlagerung der chinoliden Ausgangsverbindungen zu Phenolen^{6,20,21)} tritt unter den gewählten Versuchsbedingungen auch bei Anwendung von *p*-Toluolsulfonsäure an Stelle von Essigsäure nicht ein¹⁾. Verglichen mit der eingangs erwähnten Stabilität der Hydrzone, Azine und Oxime von Dienonen des Typus IV, zeigen die an Tetralin-*p*-chinol und seinen Derivaten erhobenen Be-funde die erheblich größere Aromatisierungstendenz der letzteren.

Da die Acetate von *o*- und *p*-Chinolen neuerdings durch Oxydation entsprechender Alkylphenole mit Bleitetraacetat zugänglich sind^{1,20,22,23,24)}, wird durch deren Reaktion mit Hydrazinabkömmlingen der Austausch der phenolischen Hydroxylgruppe gegen die Azo- und, nach reduktiver Spaltung, gegen die Aminogruppe ermöglicht. Diese unter milden Bedingungen ablaufende Reaktionsfolge ist von präparativem Wert, wenn die entsprechende Nitroverbindung als Ausgangsmaterial für das darzustellende Amin nicht oder nur schwer zugänglich ist. So ist beispielsweise das



20) S. GOODWIN und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **79**, 179 [1957].

21) Y. ASAHINA und T. MOMOSE, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1421 [1938].

22) F. WESSELY, G. LAUTERBACH-KEIL und F. SINWEL, Mh. Chem. **81**, 811 [1950], und spätere Arbeiten.

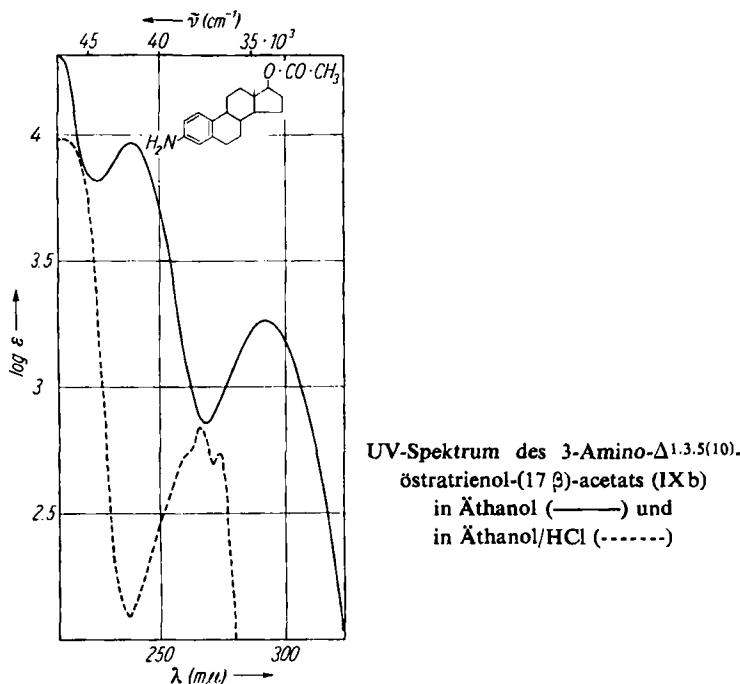
23) G. W. K. CAVILL, E. R. COLE, P. T. GILHAM und D. S. McHUGH, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2785.

24) A. M. GOLD und E. SCHWENK, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5683 [1958].

3-Aminoanaloge des Östradiols bisher nicht beschrieben worden, obwohl es für Problemstellungen der experimentellen Krebsforschung von hohem Interesse ist²⁵⁾. Dagegen konnte das Aminoanaloge des Equilenins mittels der Bucherer-Reaktion aus Equilenin erhalten werden²⁶⁾.

Entsprechend dem Tetralin-*p*-chinol und seinen Derivaten reagieren auch das 17β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (VIIa) und seine Acetate, deren Darstellung in der I. Mitteil. dieser Reihe¹⁾ beschrieben wurde, mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in guten Ausbeuten. Aus VIIa und seinem 10-Monoacetat VIIb wird dasselbe [2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (VIIIa) erhalten. Die Umsetzung von 17β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (VIIc) und des entsprechenden Diacetats VIId führt erwartungsgemäß zum [2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (VIIIb). Größere Mengen von VIIIb lassen sich leicht darstellen, indem man das bei der Oxydation von Östradiol-17-monoacetat mit Bleitetraacetat¹⁾ erhaltenen Harz mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin versetzt, ohne VIId zu isolieren. VIIIb kann mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol praktisch quantitativ zu VIIIa umgesetzt werden.

Die reduktive Spaltung der Azobenzolderivate VIc⁶⁾ und VIIIa gelingt mit Dithionit in wässriger Lösung, wobei man Glykolmonomethyläther als Lösungsver-



²⁵⁾ Zusammenfassung: H. DANNENBERG, Folia clin. internacional 6, 32 [1956]; H. DRUCKREY, D. SCHMÄHL und P. DANNEBERG, Naturwissenschaften 39, 393 [1952].

²⁶⁾ W. E. BACHMANN und A. S. DREIDING, J. Amer. chem. Soc. 72, 1329 [1950].

mittler verwendet. Auch die hydrierende Spaltung mit Raney-Nickel in Tetrahydrofuran/Methanol liefert die erwarteten Amine in guten Ausbeuten. In Übereinstimmung mit ähnlichen Beobachtungen anderer Autoren erhöht der Alkoholzusatz zum Lösungsmittel die Geschwindigkeit der Wasserstoff-Aufnahme²⁷⁾ und lässt auch die Bildung von Nebenprodukten zurücktreten. Das bereits auf anderem Wege dargestellte, sauerstoffempfindliche und bei 38–39° schmelzende 6-Amino-tetralin²⁸⁾ wird aus dem Hydriergemisch abdestilliert und als *N*-Tetralyl-(6)-phthalamidsäure isoliert und charakterisiert. Weniger empfindlich ist das 3-Amino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (IXa) und das entsprechende 17-Monoacetat IXb, die nach Chromatographie des jeweiligen Hydriergemisches an Aluminiumoxyd als vollkommen farblose Substanzen erhalten werden. UV- (Abbild.) und IR-Spektren der Verbindungen stimmen mit den Erwartungen für disubstituierte Anilinabkömmlinge überein. IXa und IXb geben mit Pyridin/Acetanhydrid das gleiche 3,17-Diacetat, IXb liefert nach Diazotierung und Verkochung des Diazoniumsalzes Östradiol-17-monoacetat.

A. M. GOLD und E. SCHWENK²⁹⁾ konnten in einer soeben erschienenen Arbeit zeigen, daß 17 β -Hydroxy-östra-p-chinol-(10 ξ)-acetat (VIIb) und 17-Oxo-östra-p-chinol-(10 ξ)-acetat auch beim Erhitzen mit Benzylamin unter Aromatisierung reagieren. Aus den dabei erhaltenen Schiffsschen Basen des Benzaldehyds konnten durch Erwärmen mit Säure die aromatischen Amine in mäßigen Ausbeuten freigesetzt werden.

Nach neueren Untersuchungen von A. RIECHE und H. SEEBOTH³⁰⁾ läuft die reversible Bucherer-Reaktion in der Naphthalinreihe wahrscheinlich über Tetralonsulfonsäuren als Zwischenstufen ab. Diese sollen sich durch direkte Addition von Hydrogensulfit z.B. an α -Naphthol bilden, eine Möglichkeit, die in modifizierter Weise auch von anderen Autoren in Betracht gezogen wurde³¹⁾. In den älteren, zuerst von N. WOROSZOW³²⁾ diskutierten und auch durch kinetische Messungen nicht widerlegten³¹⁾ Vorstellungen werden dagegen Additionsverbindungen von Hydrogensulfit an die tautomere Ketoform des reagierenden Phenols als Zwischenstufen diskutiert²⁾. Solche Ketoformen können nur beim Anthranol und höher kondensierten Aromaten in Substanz gefaßt werden³³⁾ und lassen sich bei einfachen, einwertigen Phenolen, deren Enolisierungsenergie zu –18 Kcal/Mol berechnet wurde³⁴⁾, nur in Ausnahmefällen isolieren³⁵⁾. Man kann sie aber bei *o*- und *p*-Alkylphenolen durch Substitution des beweglichen Wasserstoffs festlegen. Geschieht dies durch den Dichlormethyl- (Reimer-Tiemann-Reaktion³⁶⁾) oder den Methylrest, so läßt sich eine Aromatisierung der gebildeten Dienone nur unter forcierten Bedingungen erzielen: Verbindungen vom Typus IV geben Hydrazone bzw. Oxime^{12–19)} und können

²⁷⁾ W. F. WHITMORE und A. J. REVUKAS, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1687 [1940].

²⁸⁾ G. SCHROETER, Liebigs Ann. Chem. **426**, 17 [1922], dort S. 57.

²⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **81**, 2198 [1959]. ³⁰⁾ Angew. Chem. **70**, 52, 312 [1958].

³¹⁾ W. A. COWDREY und C. N. HINSHELWOOD, J. chem. Soc. [London] **1946**, 1036; W. A. COWDREY, ebenda **1946**, 1041, 1044, 1046.

³²⁾ J. russ. physik. chem. Ges. **47**, 1669 [1915]; C. **1916** II, 256.

³³⁾ Zusammenfassung: R. H. THOMSON, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **10**, 27 [1956].

³⁴⁾ J. B. CONANT und G. B. KISTIAKOWSKI, Chem. Reviews **20**, 181 [1937].

³⁵⁾ W. EISENHUT und H. SCHMID, Helv. chim. Acta **41**, 2021 [1958]; dort S. 2033.

³⁶⁾ K. v. AUWERS und F. WINTERNITZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 465 [1902], und spätere Arbeiten; R. B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1208 [1940].

auch zu den entsprechenden Dienolen reduziert werden³⁷⁾. Erst diese lassen sich unter milden Bedingungen zu Kohlenwasserstoffen aromatisieren (Dienol-Benzol-Umlagerung³⁷⁾). Bei Substitution des beweglichen Wasserstoffs durch eine Hydroxyl-, *O*-Acyl- (Bleitetraacetat-Oxydation) oder *O*-Alkyl-Gruppe zu chinolinen Verbindungen dagegen tritt die Aromatisierung bereits bei der Reaktion mit Hydrazin-abkömmlingen und mit Benzylamin ein, und auch die Reduktion der Carbonylgruppe^{1,38)} verläuft stets unter Aromatisierung zu den entsprechenden Phenolen.

Für die Förderung der Arbeit danke ich Herrn Professor BUTENANDT sehr herzlich. Fräulein E. WALK hat die Ausführung der Versuche durch geschickte Hilfe unterstützt, die Messung der Spektren verdanke ich Fräulein G. SCHILD (UV) und Fräulein I. KÖHLER (IR). Herrn Professor Dr. K. JUNKMANN, Schering AG, Berlin, sei auch an dieser Stelle für das zur Verfügung gestellte Östradiol gedankt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Mikroanalysen sind, wenn nicht anders angegeben, von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Obfr. und von A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zur Chromatographie wird standardisiertes Aluminiumoxyd der Firma WOELM, Eschwege, verwendet.

Tetralin-6-azoameisensäure-amid (VIa): 6 mMol *Tetralin-p-chinol* (*Va*) werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 20 ccm einer Lösung von *Semicarbazid* in Äthanol (etwa 18 mMol Semicarbazid) versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit Äther, Hydrogencarbonat und Wasser aufgearbeitet und der Trockenrückstand mit Chloroform über Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. II, 1.5 × 100 cm) chromatographiert. Die erste, rote Bande wird aufgefangen, Ausb. 894 mg (74% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat Schmp. 126–127°, *R*_F-Wert (System B¹⁾) 0.26. UV-Spektrum: λ_{max} 234, 310, 440 m μ , ϵ_{max} 9400, 12420, 160 (i. Äthanol); IR-Spektrum (i. KBr): $\nu_{(\text{NH})}$ 2.90, 3.10; $\nu_{(\text{CO})}$ 5.81 μ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (203.2) Ber. C 65.01 H 6.45 N 20.67 Gef. C 65.18 H 6.47 N 20.38

6-Benzolazo-tetralin (VIb): 5 mMol *Va* werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 15 mMol *Phenylhydrazin*, in einem Gemisch aus 13 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser gelöst, versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur hat sich das Reaktionsprodukt als rotes Öl abgeschieden. Aufarbeitung und Chromatographie wie oben, letztere jedoch mit Benzol als Elutionsmittel, Ausb. 1.15 g (98% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 32–33°, *R*_F-Wert (System B¹⁾) 0.91. UV-Spektrum: λ_{max} 233, 330, 440 m μ , ϵ_{max} 12360, 22550, 745 (i. Äthanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (236.2) Ber. C 81.32 H 6.83 N 11.85 Gef. C 81.48 H 6.79 N 11.69

Reaktion der Chinole und ihrer Derivate mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin

Als DNPH-Reagenz wird eine gesätt. Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Glykolomonomethyläther (20 mg/ccm) bezeichnet. *p*-Toluolsulfonsäure wird stets wasserfrei (Schmp. 104–105°) angewendet. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die Ausgangs- und Endprodukte der Umsetzungen.

³⁷⁾ H. PLIENINGER und G. KEILICH, Chem. Ber. 91, 1891 [1958]; H. DANNENBERG und C. H. DOERING, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 311, 84 [1958]; M. J. GENTLES, J. B. MOSS, H. L. HERZOG und E. B. HERSHBERG, J. Amer. chem. Soc. 80, 3702 [1958].

³⁸⁾ K. v. AUWERS, Ber. dtsc. chem. Ges. 35, 443 [1902].

Tab. 1. Umsetzung einiger Chinole und ihrer Derivate mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin

Ausgangsprodukt	Ausb. in % d. Th.		Reaktionsprodukt
	mit Eisessig	mit <i>p</i> -Toluolsulfonsäure	
Tetralin- <i>p</i> -chinol (Va)	97	100	
Tetralin- <i>p</i> -chinolacetat	100	100	
Tetralin- <i>p</i> -chinolbenzoat	96	100	
3-Nitro-phthalsäure-1-ester von Va	—	100	[2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-6>-tetralin (Vlc), Schmp. 154 bis 155°, <i>R</i> _F -Wert (System B ¹⁾) 0.88 UV-Spektrum: λ_{max} (260), 360, (460) m μ , ϵ_{max} (8700), 21300 (1087) (i. Äthanol), $\nu(\text{NO}_2)$ 6.55, 7.48 μ . $C_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (326.3)
3-Nitro-phthalsäure-2-ester von Va (Vb)	—	100	1R-Spektrum (in KBr): $\nu(\text{OH})$ 2.90 μ $\nu(\text{NO}_2)$ 6.50, 7.42 μ . $C_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (326.3)
3-Nitro-phthalsäure-1-methylester-2-[tetralin- <i>p</i> -chinolester] (Vc)	—	100	Ber. C 58.89 H 4.32 N 17.17
Tetralin- <i>p</i> -chinol-methyläther	—	43 *)	Gef. C 58.86 H 4.34 N 17.23
Tetralin- <i>p</i> -chinol-äthyläther	—	50 *)	
Tetralin- <i>p</i> -chinol-[tetrahydropyranyl-(2)-äther] (Vd)	—	100	
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (VIIa)	81	—	[2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β) (VIIIa), Schmp. 208–209°; UV-Spektrum: λ_{max} (260 bis 265), 360, (460) m μ , ϵ_{max} (8860), 22800, (1180) (in Äthanol), 1R-Spektrum (in KBr): $\nu(\text{OH})$ 2.90 μ $\nu(\text{NO}_2)$ 6.50, 7.42 μ . $C_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ (450.5)
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (VIIb)	99	100	Ber. C 63.98 H 5.82 N 12.44 Gef. C 63.72 H 5.88 N 12.39
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (VIIc)	91	94	[2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- $\Delta^{1.3.5(10)}$ -östratrienol-(17 β)-acetat (VIIIb), Schmp. 213 bis 214°; UV-Spektrum: λ_{max} (260–265), 360, (460) m μ , ϵ_{max} (8670), 22500, (1200) (in Äthanol), 1R-Spektrum (in KBr): $\nu(\text{C=O Ester})$ 5.77 μ . $\nu(\text{NO}_2)$ 6.50, 7.43 μ . $C_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ (492.5)
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (VId)	94	97	Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.41 H 5.84 N 11.48

*) Die relativ niedrige Ausbeute ist wahrscheinlich auf nicht chinolide Verunreinigungen des Äthers zurückzuführen.

Umsetzung in Eisessig: 0.5 mMol chinolide Verbindung werden in 15 ccm Eisessig gelöst und mit 10 ccm DNPH-Reagenz versetzt. Je nach Löslichkeit der entstehenden Azoverbindung scheidet sich diese innerhalb von 24 Std. mehr oder weniger quantitativ ab. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Aus Filtrat und Waschmethanol kann durch Chromatographie (vgl. unten) noch weiteres Reaktionsprodukt gewonnen werden.

*Umsetzung in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure:* 0.5 mMol chinolide Verbindung werden in 10 ccm DNPH-Reagenz evtl. unter schwachem Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten mit der Lösung von 1 mMol *p*-Toluolsulfonsäure in 1 ccm Methanol versetzt. Bereits nach 2 Stdn. (Raumtemperatur) beginnt die Abscheidung der Kristalle. Nach 24 Stdn. saugt man ab und wäscht die Kristalle wie oben. Filtrat und Waschmethanol werden vereinigt und mit Äther und Wasser aufgearbeitet. Aus dem Trockenrückstand lässt sich chromatographisch noch eine geringe Menge des Reaktionsproduktes gewinnen.

Chromatographie: Die Trockenrückstände aus den Ansätzen zur Darstellung von VIc werden, wie bereits beschrieben¹⁾, chromatographiert, wobei man VIc als erste, intensiv rote Bande von der Säule eluiert. Die danach folgende, intensiv gelbe Bande besteht aus mindestens 3 Komponenten, die im Papierchromatogramm (System B¹⁾) mit den *R*_F-Werten 0.66, 0.77 und 0.86 wandern, während VIc in demselben System in der Lösungsmittelfront läuft. Die drei Verbindungen treten unabhängig von der eingesetzten chinoliden Verbindung und der verwendeten Säure auf und können auch dann nachgewiesen werden, wenn man DNPH-Reagenz allein mit Eisessig oder *p*-Toluolsulfonsäure behandelt.

Die Rückstände aus den Ansätzen zur Darstellung von VIIIa werden in möglichst wenig Benzol/Chloroform (1:1) aufgenommen und an Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. III, 1.5 × 100 cm) chromatographiert. Mit Benzol wird zuerst die gelbe Bande eluiert, die die oben erwähnten drei Verbindungen mit den *R*_F-Werten 0.66, 0.77 und 0.86 (System B¹⁾) enthält. Das rote VIIIa wird am Kopf der Säule festgehalten. Durch längeres Bespülen der Säule mit Benzol werden weitere Begleitstoffe entfernt und schließlich auch VIIIa als 4. Bande eluiert. Man kristallisiert aus Aceton oder Glykolmonomethyläther um.

Die Rückstände aus den Ansätzen zur Darstellung von VIIIb werden in wenig Benzol/Tetrachlorkohlenstoff (2:1) auf die Aluminiumoxydsäule (anionotrop, Akt.-St. III, 1.5 × 100 cm) gebracht und mit demselben Lösungsmittelgemisch eluiert. Die gelbe Bande mit den drei oben erwähnten Komponenten trennt sich von dem unmittelbar folgenden VIIIb nicht immer quantitativ ab. In solchen Fällen kann man durch Umkristallisieren des Eluates aus Aceton reines VIIIb gewinnen und die Mutterlauge durch Rechromatographie von den gelben Komponenten befreien.

Gemische von VIIIa und VIIIb lassen sich an Aluminiumoxyd leicht trennen, wie man der obigen Beschreibung entnehmen kann.

Die beiden Verbindungen können ferner papierchromatographisch differenziert werden: Acetylspapier (Schleicher & Schüll 2043 b, acetyliert) wird 2 Stdn. bei 110° getrocknet, dann trägt man 20 bis 80γ der Substanzen, gelöst in Chloroform/Methanol (1:1) auf (mit Chloroform allein quillt das Papier) und entwickelt aufsteigend mit einem Gemisch Decan/wasserfreies Pyridin (3:2). Vor dem Entwickeln soll der Streifen ca. 1 Stde. im Dampf des Systems hängen. Die Flecken sind visuell und im durchfallenden UV-Licht (hauptsächlich 254 mμ) gut zu erkennen. Die *R*_F-Werte (VIIIa 0.2, VIIIb 0.3) schwanken etwas, je nach Alter des Systems.

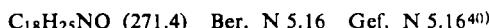
Präparative Darstellung von VIIIb: 943 mg (3 mMol) Östradiol-17-monoacetat werden in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 95 ccm einer Lösung von Bleitetraacetat (4 Äquivv. aktives Acetoxyl) innerhalb von 3 Stdn. unter Röhren versetzt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt und der Rückstand mit Äther, Wasser und Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Harz wird in 40 ccm Eisessig aufgenommen und die Lösung mit 16 ccm DPNH-Reagenz versetzt. Nach 48 Stdn. werden die abgeschiedenen Kristalle gesammelt und aus Aceton umkristallisiert: 190 mg, Schmp. 212–213°. Durch Chromatographie der vereinigten

Trockenrückstände der Reaktionslösung und der Acetonmutterlauge (wie oben beschrieben) werden noch weitere 210 mg *VIIIb* gewonnen. Ausb. 400 mg (27 % d. Th.).

Überführung von VIIIb in VIIa: 1 mMol *VIIIb* wird in einem Gemisch aus 20 ccm peroxydfreiem Dioxan und 20 ccm Methanol zusammen mit 300 ccm *p-Toluolsulfinsäure* gelöst. Nach 24 und 48 Stdn. bei Raumtemperatur wird jeweils ohne äußere Erwärmung auf etwa die Hälfte des Vol. eingeeengt. Dann gibt man 20 ccm Methanol zu, bringt ungelöste Substanz durch Zusatz von peroxydfreiem Tetrahydrofuran (evtl. schwach erwärmen, 40°) in Lösung und lässt weitere 24 Stdn. stehen. Nach Ablauf von 72 Stdn. lässt sich papierchromatographisch (Decan/Pyridin (3:2)) neben *VIIa* praktisch kein *VIIIb* mehr nachweisen. Man engt ohne zu erwärmen auf ca. 1/3 des Vol. ein, arbeitet mit Chloroform und Wasser auf und kann zur Abtrennung von Spuren von *VIIIb* an Aluminiumoxyd chromatographieren, wie oben beschrieben.

Reduktive Spaltung der Azoverbindungen

Mit Dithionit: Die Spaltung mit Natriumdithionit wurde für *VIc* bereits beschrieben⁶⁾ und analog dazu auch zur Gewinnung von *IXa* aus *VIIa* angewendet. Das bei der Spaltung von 240 mg *VIIa* nach 1.c.⁶⁾ erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Methylchlorid aufgearbeitet und der Trockenrückstand, wie unten beschrieben, chromatographiert. Ausb. 100 mg (70% d. Th.) *IXa*, Schmp. 142–143°. IR-Spektrum (10-proz., in Chloroform): $\nu_{(NH_2OH)}$ 2.96 μ mit Schulter bei 3.05 μ ³⁹⁾.



Mit Raney-Nickel und Wasserstoff: Die im folgenden für 1 mMol Azoverbindung angegebene allgemeine Vorschrift kann sinngemäß auch zur Spaltung von kleineren und größeren Mengen der Ausgangsstoffen angewendet werden. Die Versuchsergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Hydrierende Spaltung der Azoverbindungen

Azoverbindung	eingesetzt mMol	Reaktionsprodukt	Ausb. in % d. Th.
Tetralin-6-azoameisensäureamid (<i>VIa</i>)	1	<i>N</i> -Tetralyl-(6)-phthalamidsäure	48
6-Benzolazo-tetralin (<i>VIb</i>)	1	<i>N</i> -Tetralyl-(6)-phthalamidsäure, Phthalsäure-anilid	100 *)
[2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-6>-tetralin (<i>VIc</i>)	1	<i>N</i> -Tetralyl-(6)-phthalamidsäure	75
[2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- Δ 1.3.5(10)-östratrienol-(17 β) (<i>VIIIa</i>)	0.5	3-Amino- Δ 1.3.5(10)-östra-trienol-(17 β) (<i>IXa</i>)	85
[2,4-Dinitro-benzol]-<1-azo-3>- Δ 1.3.5(10)-östratrienol-(17 β)-acetat (<i>VIIIb</i>)	3	3-Amino- Δ 1.3.5(10)-östra-trienol-(17 β)-acetat (<i>IXb</i>)	89

*) Anilin ist unter den Bedingungen der Destillation ebenfalls flüchtig. Die Ausbeute bezieht sich daher auf die Summe der durch Umsetzung mit 2 mMol Phthalsäure-anhydrid erhaltenen Phthalamidsäuren.

³⁹⁾ Das Spektrum wurde am 31. 5. 1957 auf dem Baird IR-Spektrophotometer mit NaCl-Prisma von Frau G. HECKER-FAHRNER im Dept. of Organic Chemistry, University of Wisconsin, Madison, Wis. USA, aufgenommen.

⁴⁰⁾ Analyse ausgeführt am 7. 6. 1957 von den Huffman Laboratories, Wheatridge, Colorado, USA.

1 mMol *Azoverbindung* wird in 40 ccm peroxydsfreiem Tetrahydrofuran gelöst, mit 8 ccm Methanol versetzt und mit 4 g (wasserfeuchtem) Raney-Nickel hydriert. Wenn die Wasserstoff-Aufnahme beendet ist, gibt man nochmals 2 g Katalysator zu und schüttelt mit Wasserstoff. Man filtriert die farblose, stark blau fluoreszierende Lösung vom Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel, ohne zu erwärmen. Den Rückstand nimmt man in 150 ccm Methylenechlorid auf und schüttelt mit Wasser aus. Bei der Spaltung von 2,4-Dinitro-benzol-abkömmlingen muß so lange geschüttelt werden, bis das gebildete 1,2,4-Triamino-benzol in der wäßr. Phase nicht mehr durch seine weinrote FeCl_3 -Reaktion⁴¹⁾ nachgewiesen werden kann.

Im Falle der Azotetraline wird der Verdampfungsrückstand der Methylenchlorid-Phase bei 0.01 Torr destilliert. Bei *Vla* kristallisiert im Destillationsrückstand *Harnstoff*. Das Destillat löst man in 0.5 ccm Methylenchlorid und gibt dazu eine Lösung von 1 mMol *Phthaläsäure-anhydrid* in 0.8 ccm Aceton. Die sich nach einiger Zeit abscheidenden Kristalle werden abgesaugt und sind nach Schmp. (151–154°), Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit *N-Tetrayl-(6)-phthalamidsäure*^{2s}.

Zur Gewinnung der Steroide *IXa* und *IXb* wird der Verdampfungsrückstand der Methylenchlorid-Phase in wenig Benzol aufgenommen und über Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV, $1.5 \times 100 \text{ cm}$) chromatographiert. *IXa* wird mit Benzol/Chloroform (3:1), *IXb* mit Benzol eluiert. R_F -Werte in System B nach Anfärbung mit Folins-Reagenz¹¹⁾: *IXa* 0.41, *IXb* 0.87.

IXa, Schmp. 143° (aus wenig Methanol); $[\alpha]_D^{25}:$ +71° (2-proz. i. Dioxan); UV-Spektren: λ_{\max} 238, 291–292 μm , ϵ_{\max} 8600, 1712 (i. Äthanol); λ_{\max} 212, 266, 274 μm , ϵ_{\max} 9240, 621, 638 (i. Äthanol/HCl), IR-Spektrum (i. KBr): $\nu_{(\text{NH},\text{OH})}$ 2.94 mit Schulter bei 3.00 und 3.08 μ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$ (271.4) Ber. C 79.66 H 9.29 N 5.16 Gef. C 79.37 H 9.10 N 5.29

IXa zeigt im Uteruswachstumstest an der kastrierten Maus mit 10 γ /Tier keine östrogene Wirksamkeit⁴²⁾.

IXb, Schmp. 183° (aus Methanol und Tetrachlorkohlenstoff); $[\alpha]_D^{25}:$ +45° (2-proz. i. Dioxan); UV-Spektrum: λ_{\max} 239, 292 μm , ϵ_{\max} 9200, 1810 (i. Äthanol); λ_{\max} (212), 266, 274 μm , ϵ_{\max} 9680, 688, 688 (i. Äthanol/HCl) (vgl. Abbild.); IR-Spektrum (i. KBr): $\nu_{(\text{NH})}$ 2.90, 2.96; $\nu_{(\text{C=O Ester})}$ 5.78, 5.82 μ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (313.4) Ber. C 76.63 H 8.68 N 4.47 Gef. C 76.68 H 8.83 N 4.40

3-Acetamino- β 1,3,5(10)-östratrienol-(17 β)-acetat: 0.5 mMol *IXa* oder *IXb* werden mit 2 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm Pyridin versetzt und bis zur Lösung erwärmt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht und der Rückstand bis zum konstanten Schmp. aus Methanol und Benzol umkristallisiert. Ausb. praktisch quantitat. Schmp. 213–213.5°; $[\alpha]_D^{25}:$ +34.5° (2-proz. i. Dioxan). Die Substanz hält Methanol ziemlich hartnäckig fest. UV-Spektrum: λ_{\max} 209, 248, (288) μm , ϵ_{\max} 28800, 16200, (1170) (i. Äthanol und i. Äthanol/HCl), IR-Spektrum (i. KBr): $\nu_{(\text{NH})}$ 3.02; $\nu_{(\text{C=O Ester})}$ 5.76; $\nu_{(\text{C=O})}$ Amid I 5.99, Amid II 6.5 μ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (355.5) Ber. C 74.33 H 8.22 N 3.94 Gef. C 74.42 H 8.21 N 4.09

Verkochung von IXb zu Östradiol-17-monoacetat: 0.1 mMol *IXb* werden in 0.5 ccm Tetrahydrofuran gelöst und durch Zugabe von 1 ccm Wasser und 1.5 ccm 1*n* H_2SO_4 als Salz teilweise wieder ausgefällt. Dann wird bei 0° mit 0.2 mMol festem *Natriumnitrit* versetzt

⁴¹⁾ P. GRIESS, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2183 [1882], dort S. 2197.

⁴²⁾ Das Testergebnis verdanke ich Herrn Dr. G. C. MUELLER, MCARDLE Memorial Laboratory Madison, Wis. USA., dem ich auch an dieser Stelle für seine Gastfreundschaft herzlich danken möchte.

und 10 Min. in der Kälte gerührt. Man gibt 0.2 mMol Harnstoff, gelöst in 1 ccm Wasser, zu, bringt das Gemisch unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur, verdünnt mit 6 ccm Wasser und erwärmt 10 Min. auf 80°. Der gelbliche Niederschlag wird nach dem Erkalten abgesaugt und erweist sich papierchromatographisch (System A und B¹⁾) und — nach Sublimation bei 2 × 10⁻² Torr — auch infrarotspektroskopisch sowie nach Schmp. (211—213°) und Misch-Schmp. (214—216°) als identisch mit Östradiol-17-monoacetat.

RANDOLPH RIEMSCHNEIDER und HORST-GÜNTER KASSAHN

Manganorganische Verbindungen, III¹⁾

Substitutionsprodukte des Methyl-cyclopentadienyl-mangan-tricarbonyls

Aus der Freien Universität Berlin, Berlin-Dahlem²⁾

(Eingegangen am 12. März 1959)

Herstellung und Eigenschaften 15 weiterer Substitutionsprodukte des Methyl-cyclopentadienyl-mangantricarbonyls werden beschrieben.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über manganorganische Verbindungen haben wir weitere Substitutionsprodukte des [Methyl-cyclopentadienyl]-mangan-tricarbonyls (I) hergestellt. Die in der Tabelle zusammengestellten Verbindungen sind aus I mittels Friedel-Crafts'scher Reaktion und durch weitere Umsetzung der Acyl-I-Verbindungen erhalten worden.



Zwei Moleküle I lassen sich durch Umsetzung mit Diacylchloriden, wie z. B. Adipinsäuredichlorid oder Terephthalsäuredichlorid, zu den Verbindungen



verknüpfen: Tab., lfd. Nr. 5 und 6.

Acyl-I-Verbindungen lassen sich durch normale Grignardierung in die erwarteten Carbinole (Tab., lfd. Nr. 7, 9, 11, 13) und diese unter Wasserabspaltung in ungesättigte Verbindungen überführen: Tab., lfd. Nr. 8, 10 und 12.

Das durch Umsetzung von Acetyl—I mit Phenylmagnesiumbromid erhaltene Carbinol erwies sich als identisch mit dem aus dem niedrigschmelzenden Benzoyl—I und Methylmagnesiumjodid synthetisierten. Die aus dem hochschmelzenden Benzoyl—I und Methylmagnesiumjodid dargestellte Verbindung ließ sich bisher nicht in dem aus Acetyl—I und Phenylmagnesiumbromid erhaltenen Reaktionsprodukt nachweisen: Tab., lfd. Nr. 11.

¹⁾ II. Mitteil.: R. RIEMSCHNEIDER und H.-G. KASSAHN, Z. Naturforsch. 14b, 348 [1959].

²⁾ Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. R. RIEMSCHNEIDER, Berlin-Charlottenburg⁹, Bolivarallee 8.