

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

96. Jahrg. Nr. 3

S. 639 — 918

ERICH HECKER und RUDOLF LATTRELL

Zur Chemie der *p*-Chinole, VI¹⁾

Reaktionen an der tertiären Sauerstofffunktion

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 5. Juni 1962)

Die tertiäre Hydroxylgruppe von *p*-Chinolen läßt sich in schwach saurem Milieu veräthern. In schwach basischem Medium bilden sich mit genügend reaktionsfähigen Säurechloriden und -anhydriden *p*-Chinolester, die sich durch basenkatalysierte Umesterung in Methanol spalten lassen. Bildungs- und Spaltungsgeschwindigkeiten von *p*-Chinolacetaten zeigen, daß die tertiäre Sauerstofffunktion in der Reihe Tolu-*p*-chinol, Tetralin-*p*-chinol, Östra-*p*-chinol-(10 β) zunehmend sterisch gehindert ist.

Von den Reaktionen der *p*-Chinole sind bisher vor allem diejenigen eingehend untersucht worden, die unter Aromatisierung und Umlagerung verlaufen^{2,3)}. Reaktionen, bei denen das *p*-chinolide System erhalten bleibt, haben bisher fast keine Beachtung gefunden. Diesem Reaktionstyp gilt seit einiger Zeit unser besonderes Interesse im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Stoffwechsel von biochemisch wichtigen *p*-Alkylphenolen^{4,5)}.

Wie kaum eine Stoffklasse zeichnen sich die *p*-Chinole und ihre Derivate durch eine große Zahl von Reaktionsmöglichkeiten aus. Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems ablaufen sollen, haben nur Aussicht auf Erfolg, wenn man hinsichtlich der einwirkenden Agentien und der Reaktionstemperaturen unter möglichst milden Bedingungen arbeitet.

¹⁾ V. Mitteil.: E. HECKER, R. LATTRELL und E. MAYER, Chem. Ber. **95**, 985 [1962].

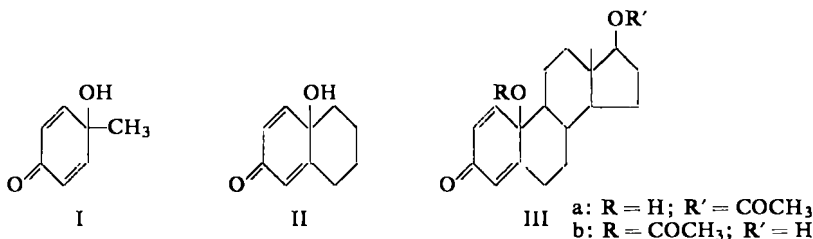
²⁾ F. WESSELY und Mitarbb., Mh. Chem. **81**, 811 [1950] und spätere Arbeiten.

³⁾ S. GOODWIN und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **79**, 179 [1957].

⁴⁾ E. HECKER und G. C. MUELLER, J. biol. Chemistry **233**, 991 [1958]; E. HECKER und S. M. A. D. ZAYED, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **325**, 209 [1961].

⁵⁾ E. HECKER, Habilitationsschrift Univ. München 1960, sowie E. HECKER und R. LATTRELL, Angew. Chem. **74**, 652 [1962].

Es gelingt beispielsweise, aus gewissen *p*-Chinolacetaten, die durch Oxydation von *p*-Alkylphenolen mit Bleitetraacetat leicht zugänglich sind, durch basenkatalysierte Umesterung bei Raumtemperatur die entsprechenden *p*-Chinole in guten Ausbeuten freizusetzen⁶⁾. Angeregt



durch die Ergebnisse dieser Versuche, haben wir die Reaktionsfähigkeit der Sauerstofffunktion am tertiären C-Atom *p*-chinolider Verbindungen näher untersucht, wobei *p*-chinolide Systeme zunehmender Kompliziertheit von Tolu-*p*-chinol (I), Tetralin-*p*-chinol (II) und geeigneten Östra-*p*-chinolen-(10 β) (IIIa) repräsentiert werden.

ÄTHERBILDUNG UND ÄTHERSPALTUNG

Eine direkte Verätherung der *p*-Chinole ist wegen ihrer Empfindlichkeit gegen Säuren und Alkalien mit klassischen Methoden bisher nicht erreicht worden⁷⁾. Besonders schonend und wirkungsvoll zugleich ist die kürzlich von W. S. JOHNSON und Mitarbb.⁸⁾ beschriebene Umsetzung von Alkoholen und reaktionsträgen Phenolen mit Diazomethan und Borfluorwasserstoffsäure. Bei Übertragung des Verfahrens auf Tetralin-*p*-chinol (II) läßt sich im Reaktionsprodukt mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin^{6,9)} eine *p*-chinolide Substanz nachweisen, die denselben R_F -Wert zeigt wie auf anderem Wege dargestellter⁵⁾ Tetralin-*p*-chinol-methyläther. Unter optimalen Versuchsbedingungen wird nach chromatographischer Reinigung in 25-proz. Ausbeute ein charakteristisch riechendes, dunkles Rohöl erhalten, das zu 43% aus *p*-chinolider Substanz besteht. Alle Versuche, daraus den Methyläther durch wiederholte Chromatographie, Sublimation und fraktionierte Mikrodestillation in reiner kristallisierter Form zu isolieren, waren erfolglos.

p-Chinoläther können durch Umlagerung entsprechender *p*-Alkyl-phenylhydroxylamine in äthanolischer Schwefelsäure erhalten werden⁷⁾. Die Umlagerung von 6-Hydroxylamino-tetralin in 10-proz. äthanolischer Schwefelsäure liefert ein Rohprodukt, das nach der Bestimmung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin 10% *p*-chinolide Substanz enthält. Papierchromatographisch läßt sich in dem dunklen, charakteristisch riechenden Öl kein Tetralin-*p*-chinol, jedoch eine *p*-chinolide Verbindung mit R_F -Wert 0.86 nachweisen. Man kann sie durch wiederholte Chromatographie und Craig-Verteilung¹⁰⁾ auf 62% anreichern, aber nicht zur Kristallisation bringen. R_F -Wert

⁶⁾ E. HECKER, Chem. Ber. **92**, 1386 [1959].

⁷⁾ E. BAMBERGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1906, 1909, 1916 [1907]; E. BAMBERGER und S. FREI, ebenda **40**, 1932 [1907].

⁸⁾ M. NEEMAN, M. C. CASERIO, J. D. ROBERTS und W. S. JOHNSON, Tetrahedron [London] **6**, 36 [1959].

⁹⁾ E. HECKER, Chem. Ber. **92**, 3198 [1959].

¹⁰⁾ E. HECKER, Verteilungsverfahren im Laboratorium, Monographie Nr. 67 zu Angewandte Chemie und Chemie-Ingenieur-Technik, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1955.

und chromatographisches Verhalten zeigen das Vorliegen von Tetralin-*p*-chinol-äthyläther⁵⁾ an.

Die Umsetzung von Tolu-*p*-chinol (I) und von Tetralin-*p*-chinol (II) mit 2.3-Dihydro-pyran unter der Einwirkung katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure verläuft quantitativ zu den ausgezeichnet kristallisierenden Tetrahydropyranyläthern, während derjenige des 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinols-(10 β) (IIIa) nicht kristallisierte. Die Tetrahydropyranyläther werden — als Acetale — bei 20° von Eisessig langsam unter Rückbildung des *p*-Chinols gespalten. Phenolische Aromatisierungsprodukte treten dabei in keinem Falle auf.

ESTERBILDUNG UND ESTERSPALTUNG

Tolu-*p*-chinol (I) läßt sich mit Acetanhydrid und Benzoylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur quantitativ verestern. Weniger leicht reagiert das Chinol mit 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid¹¹⁾, das den entsprechenden 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester nur in geringer Menge liefert.

WESSELY und Mitarbb.¹²⁾ haben Tolu-*p*-chinol-acetat auf ähnliche Weise dargestellt; GOODWIN und WITKOP³⁾ acylierten Tolu-*p*-chinol mit Keten, 3.5-Dinitro-benzoylchlorid und Phenylisocyanat. In keinem Fall wurden Ausbeuten angegeben.

Tetralin-*p*-chinolacetat bildet sich mit Acetanhydrid/Pyridin bei längerem Erwärmen auf 80° in quantitativer Ausbeute. Es gelingt nicht, II mit Phthalsäureanhydrid/Pyridin zur Reaktion zu bringen¹⁾. 3-Nitro-phthalsäureanhydrid dagegen liefert bei 45° quantitativ die sauren Ester¹⁾.

Leichter als mit diesen Anhydriden reagiert Tetralin-*p*-chinol mit Benzoylchlorid und Pyridin. Nach 48 Stdn. bei Raumtemperatur kann kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden; das ausgezeichnet kristallisierende Benzoat wird in 62-proz. Ausbeute isoliert. Der rote 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester des *p*-Chinols II bildet sich mit dem reaktionsträgeren 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid auch in der Wärme nur in geringen Mengen. Mit primären und sekundären Alkoholen reagiert das 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid bereits bei Raumtemperatur quantitativ¹¹⁾.

Die Spaltung der Chinolesterbindung gelingt durch basenkatalysierte Umesterung^{4, 6)}. Behandlung von Tolu-*p*-chinol-acetat mit 0.125 Äquivalenten Kaliumcarbonat in Methanol bei Raumtemperatur läßt bereits in 5 Stdn. alles Ausgangsmaterial verschwinden. Beim Tolu-*p*-chinol-benzoat ist mit 0.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat unter sonst gleichen Bedingungen nach 15 Stdn. kein Ester mehr nachweisbar. Es treten neben dem *p*-Chinol — besonders bei höheren Kaliumcarbonatkonzentrationen — auch papierchromatographisch nachweisbare phenolische Substanzen auf. — Auch Tetralin-*p*-chinol-benzoat verschwindet unter denselben Bedingungen in 15 Stdn.; phenolische Produkte konnten nicht nachgewiesen werden und die Ausbeuten an isoliertem *p*-Chinol liegen höher als beim Tolu-*p*-chinol-benzoat. Über die Spaltung von Tetralin-*p*-chinolacetat und den Östra-*p*-chinolacetaten ist bereits berichtet worden^{4, 6)}.

¹¹⁾ E. HECKER, Chem. Ber. 88, 1666 [1955].

¹²⁾ F. WESSELY und F. SINWEL, Mh. Chem. 81, 1055, [1950] dort S. 1068.

Die tertiäre Hydroxylgruppe der *p*-Chinole läßt sich in schwach basischem Milieu im Gegensatz zur Hydroxylgruppe gewöhnlicher tertiärer Alkohole relativ leicht verestern und spalten. Dabei treten quantitative Unterschiede auf, die sowohl von der

Tab. 1. Verhältnis von Chinolacetat/Chinol bei der Acetylierung von I, II und IIIa mit Pyridin/Acetanhydrid nach 48 Stdn. bei 20° sowie Geschwindigkeitskonstante und Halbwertszeit bei der Umesterung der entsprechenden Acetate in $n/_{80}$ K₂CO₃ in Methanol

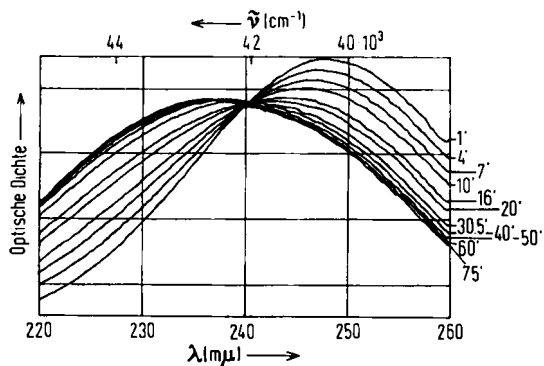
<i>p</i> -Chinol	Bildung der Acetate bei 20°, Mol.-Verh. Acetat : Chinol	Spaltung der Acetate	
		k^{33° [min ⁻¹]	$t_{1/2}^{33^\circ}$ [min]
Tolu- <i>p</i> -chinol (I)	>10 : 1	0.131	5.1
Tetralin- <i>p</i> -chinol (II)	ca. 1 : 1	0.053 ± 0.002	13.1 ± 0.5
17β-Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10β) (IIIa)	<1 : 10	0.024 ● 0.001 *)	28.9 ± 1.2 *)

*) Bestimmt mit 17β-Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10β)-acetat (III b).

Reaktionsfähigkeit des Acylierungsmittels als auch von der Konstitution des *p*-Chinols abhängen. Um den letzteren Einfluß näher kennenzulernen, wurden Bildung und Spaltung der *p*-Chinolacetate unter standardisierten Bedingungen quantitativ untersucht.

Die Bildung der Acetate läßt sich durch kombinierte papier- und säulenchromatographische Methodik verfolgen. Wie man Tab. 1 entnimmt, wird Tolu-*p*-chinol bei 20° unter den angewandten Bedingungen fast quantitativ, Tetralin-*p*-chinol zu etwa 50% und 17β-Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10β) praktisch nicht acetyliert. Die Spaltung der Acetate kann wegen der bemerkenswerten Unterschiede in der Lage der UV-Absorptionsmaxima von *p*-Chinolacetaten und *p*-Chinolen UV-spektrophotometrisch verfolgt werden (Abbild.).

Die Absorptionskurven bei der Spaltung des Tetralin-*p*-chinolacetats oder des 17β-Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10β)-acetats mit $n/_{80}$ K₂CO₃ passieren isosbestische Punkte (Abbild.). Beim Tolu-*p*-chinol-acetat wird selbst mit $n/_{1600}$ K₂CO₃ kein sauberer isosbestischer Punkt erreicht: der Verlauf der Kurvenschar deutet Sekundärreaktionen an. Dementsprechend wird das *p*-Chinol bei präparativen Umesterungen nur in schlechteren Ausbeuten erhalten.



Umesterung
von 17β-Hydroxy-östra-*p*-chinol-
(10β)-acetat (λ_{\max} 248 mμ)
mit $n/_{80}$ K₂CO₃ in Methanol
bei 33–34° zu 17β-Hydroxy-östra-
p-chinol-(10β) (λ_{\max} 237 mμ)

Die relativ größere Empfindlichkeit des Tolu-*p*-chinols und seines Acetats kommt auch darin zum Ausdruck, daß sich diese Verbindungen auf entaktiviertem Aluminiumoxyd nicht ohne Verluste chromatographieren lassen. Das Tolu-*p*-chinol-benzoat dagegen ist stabiler.

Die kinetische Auswertung liefert reproduzierbare Geschwindigkeitskonstanten für eine Reaktion 1. Ordnung (Tab. 1). Die kürzeste Halbwertszeit ist die des Tolu-*p*-chinol-acetats, die längste diejenige des 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 β)-acetats. Die Spaltungsgeschwindigkeit der *p*-Chinolacetate läuft somit ihren Bildungsgeschwindigkeiten parallel. Der beobachtete Gang ist durch zunehmende sterische Behinderung des nucleophilen Angriffs am Estercarbonyl beim Übergang vom Tolu-*p*-chinol zu den Östra-*p*-chinolen-(10 β) zu erklären. Sie geht beim Tetralin-*p*-chinol-acetat auf die axialen Wasserstoffe¹⁾ des Cyclohexanringes zurück und wird bei den Östra-*p*-chinolen noch verstärkt durch den axialen 11 β -ständigen Wasserstoff¹⁾ sowie möglicherweise auch durch die axiale 13 β -ständige Methylgruppe.

Herrn Professor BUTENANDT möchten wir für sein förderndes Interesse sehr herzlich danken. Die Messungen von Spektren verdanken wir Fräulein I. KÖHLER (IR) und Fräulein G. SCHILD (UV). Frau E. MEYER hat durch geschickte technische Assistenz zum Gelingen der Versuche beigetragen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Mikroanalysen wurden von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Oberfranken, und von A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Alle IR-Spektren sind in KBr, alle UV-Spektren in Äthanol gemessen. Zur Chromatographie wird Aluminiumoxyd der Firma Woelm, Eschwege, in verschiedenen Aktivitätsstufen verwendet. *p*-Toluolsulfonsäure wird wasserfrei (Schmp. 104–105°), 2,3-Dihydro-pyran als käufliches Präparat der Firma C. Roth, Karlsruhe, angewendet. Kaliumcarbonatlösung ist, wenn nicht anders vermerkt, eine n_{10} Lösung in Methanol. Zur Herstellung einer Standardlösung von Borfluorwasserstoffsäure wird käufliche HBF₄-Lösung (Riedel-de Haen) eingengt, bis sie 17*n* ist⁸⁾ und 0.2 ccm davon in 50 ccm Äther/Methylenchlorid (3 : 1) gelöst. 1.5 ccm dieser Standardlösung enthalten dann etwa 0.1 mMol HBF₄. Zu allen Acylierungsversuchen wird wasserfreies Pyridin verwendet.

Die quantitative Überführung von *p*-chinoliden Verbindungen in 2,4-Dinitro-benzolazo-Verbindungen geschieht entweder mit einer gesättigten Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Glykolmonomethyläther (ca. 20 mg/ccm DNPH-Lösung I) oder mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in äthanolischer Schwefelsäure (ca. 28.5 mg/ccm DNPH-Lösung II)¹³⁾.

Tolu-p-chinol wird nach Literaturangaben³⁾ dargestellt. 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 β)-acetat, 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 β) und 17-Oxo-östra-*p*-chinol-(10 β) werden erhalten, wie früher beschrieben^{6,14)}. Tolu-*p*-chinol sowie sein Acetat, Benzoat, Methyl-, Äthyl- und Tetrahydropyranyläther reagieren mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin entsprechend den bisher untersuchten *p*-Chinolen und geben quantitativ das 2,4-Dinitro-4'-methyl-azobenzol.

2,4-Dinitro-4'-methyl-azobenzol: 0.5 mMol *Tolu-p-chinol* (I) oder sein *Tetrahydropyranyl-äther*, *Acetat*, *Benzoat* oder 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester werden, in 15 ccm Eisessig gelöst, mit 10 ccm Lösung I versetzt. Der Ansatz wird nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur zur Trockne gebracht und über Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. II) mit Benzol filtriert. Als erste rote Bande werden 140–142 mg (99% d. Th.) Azoverbindung eluiert. — Zur Umsetzung mit Lösung II werden 0.5 mMol I in 3 ccm Methanol gelöst, mit

¹³⁾ R. L. SHRINER, R. C. FUSON und D. V. CURTIN, The systematic Identification of Organic Compounds, 4. Auflage, S. 111, Chapman and Hall, Ltd., London 1956.

¹⁴⁾ E. HECKER und E. WALK, Chem. Ber. 93, 2928 [1960].

Tab. 2. R_F -Werte der dargestellten *p*-Chinoläther und -ester. Die stationären Phasen (a) und die mobilen Phasen (b) kommen, wie früher im einzelnen beschrieben^{1,6)}, zur Anwendung.

	a	b
System A:	Wasser (250), Methanol (250);	Cyclohexan (500), Benzol (125)
System B:	Wasser (250), Äthanol (250);	Cyclohexan (500), Isooctan (125)
System C:	Wasser (250), Methanol (250);	Benzol (625)
System D:	Wasser (250), Methanol (250);	Dekan (625)

p-Chinolide Substanzen werden durch ihre UV-Absorption, phenolische Substanzen nach Anfärben mit Folins Reagenz nachgewiesen^{1,6)}.

<i>p</i> -chinolide Verbindung	Systeme ^{1,6)}			
	A	B	C	D
Tolu- <i>p</i> -chinol (I)	0.02	0.01	0.25	0.01
-tetrahydropyranyläther	0.90	0.84	0.90	0.82
-acetat	0.57	0.50	0.86	0.33
-benzoat	—	0.85	—	0.84
-4'-nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester	—	0.88	—	0.93
Tetralin- <i>p</i> -chinol (II)	0.14	0.07	0.64	0.07
-methyläther	—	0.83	—	0.81
-äthyläther	—	0.86	—	0.91
-tetrahydropyranyläther	0.94	0.87	0.90	0.95
-acetat	0.70	0.52	0.90	—
-benzoat	—	0.80	—	0.75
-4'-nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester	—	0.90	—	0.90
17β-Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10β)	0.59	0.44	0.90	—
-tetrahydro-pyranyläther	—	0.85	—	—

10 ccm Lösung II versetzt, der gebildete Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Man erhält nach Umkristallisieren aus 95-proz. Äthanol oder Cyclohexan 105–110 mg Kristalle, Schmp. 139–140°. Aus Reaktionslösung und Mutterlauge läßt sich nach Aufarbeitung durch Chromatographie wie oben weitere Azoverbindung gewinnen.

$C_{13}H_{10}N_4O_4$ (286.3) Ber. C 54.54 H 3.52 N 19.57 Gef. C 54.48 H 3.36 N 19.35

λ_{\max} (260), 350 (450) m μ , ϵ_{\max} (7680), 22 500 (865); IR: ν_{NO_2} 6.53 (1531), 7.43 μ (1346/cm).

Tetralin-p-chinol-methyläther: 12 mMol II werden in 90 ccm Methylenchlorid gelöst, mit Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt und mit 9 ccm Standard- $HB F_4$ -Lösung versetzt (entsprechend ca. 0.6 mMol $HB F_4$ bezogen auf II). Im Laufe $\frac{1}{2}$ Stde. gibt man 300 ccm eisgekühlte *Diazomethanolösung* unter Rühren zu, wobei lebhaft Stickstoffentwicklung eintritt, die gegen Ende der Reaktion nachläßt. 1 ccm der Diazomethanolösung enthält ca. 0.18 mMol Diazomethan (gegen *p*-Nitrobenzoesäure titriert), die zugegebene Gesamtmenge entspricht einem ca. 5fachen Überschuß. Nach beendetem Eintragen des Diazomethans wird der Überschuß mit Eisessig zerstört und der Ansatz mit Äther, Wasser und Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Nach wiederholter Chromatographie des Trockenrückstands an Aluminiumoxyd (Akt.-St. IV, 1.5×100 ccm) werden 550 mg eines dunklen, charakteristisch riechenden Öls (R_F -Wert 0.83, System B), das 43% *p*-chinolide Substanz enthält (DNPH-Methode) erhalten. Ausb. an *Tetralin-p-chinol-methyläther* (bez. auf das eingesetzte Tetralin-*p*-chinol) 12% d. Th.

In den Fraktionen 8–12 der oben genannten Chromatographie fallen farblose Nadeln an, die nach Umkristallisieren aus Methanol von 192–193° schmelzen.

$C_{20}H_{24}O_4$ (328.4) Ber. C 73.15 H 7.37 Gef. C 73.25 H 7.36 Mol.-Gew. 346 (Mikro-Rast)

λ_{\max} 295 m μ , ϵ_{\max} 150; IR.: $\nu_{CO, aliph.$ 5.78 μ (1730/cm).

Bis-dinitrophenylhydrazon: Aus Nitromethan/Benzol (1 : 1) Schmp. 281°.

$C_{32}H_{32}N_8O_{10}$ (688.7) Ber. N 16.27 Gef. N 15.99

Eine neuere Arbeit von WESSELY und Mitarbb.¹⁵⁾ über die Einwirkung von Diazoalkanen auf *o*- und *p*-Chinolacetate gibt keine Hinweise auf die Konstitution dieses vielleicht Dimeren von II.

Tetralin-p-chinol-äthyläther: Nach Reduktion von 120 g eines Gemisches aus 5- und 6-Nitro-tetralin wird das 6-Hydroxylamino-tetralin mit 10-proz. wäßriger Schwefelsäure als Sulfat gefällt¹⁶⁾. Man saugt die Kristalle ab und wäscht sie 2mal mit absol. Äthanol. Es wird 45 g alkoholflechtes Produkt erhalten, das sofort in 300 ccm absol. Äthanol gelöst und unter Zusatz von 8 ccm konz. Schwefelsäure 1½ Stdn. gekocht wird. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterbleiben 7.5 g eines teerigen Öls; Dieses wird 2mal über Aluminiumoxyd (Akt.-St. III, 2.5 × 120 cm) chromatographiert.

Das erhaltene Öl (54% chinolide Substanz) wurde einer Craig-Verteilung¹⁰⁾ über $n = 24$ Verteilungsschritte im System Cyclohexan/Methanol/Wasser (10 : 10 : 1) unterworfen. Die Fraktionen 4–15 enthalten 819 mg eines hellbraunen Öls, das nach Ausbeutebestimmung (DNPH-Methode) 61% chinolide Substanz enthält. Papierchromatographie im System B zeigt, daß das Öl zwei im UV absorbierende Substanzen, R_F 0.89 und 0.86, enthält, deren erste wahrscheinlich der Tetralin-*p*-chinol-äthyläther ist.

Die weitere Anreicherung der chinoliden Substanz aus den Fraktionen 4–15 durch Chromatographie über Kieselgel gelingt nicht.

Tetrahydropyranyläther des Toluchinols: 3 mMol I werden in 2.5 ccm 2,3-Dihydro-pyran mit 0.006 mMol *p*-Toluolsulfonsäure in 0.3 ccm absol. Äther versetzt. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit 50 mg festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und 2 Stdn. gerührt. Man filtriert dann vom Hydrogencarbonat, wäscht mit Methylenchlorid nach und verdampft das Filtrat zur Trockne. Der Rückstand (97% d. Th.) enthält kein I mehr (System B) und wird bei 70° Badtemperatur/0.01 Torr sublimiert. Das Sublimat liefert nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther (60–70°) 267 mg Äther vom Schmp. 50.5 bis 51°.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208.3) Ber. C 69.20 H 7.75 Gef. C 69.34 H 7.81

λ_{\max} 228 m μ , ϵ_{\max} 12350; IR: ν_{CO} konj. 6.00 (1667), $\nu_{C=C}$ konj. 6.13 (1631), 6.24 μ (1603/cm).

Tetrahydropyranyläther des Tetralin-p-chinols: Zu 6 mMol II in 7 ccm Methylenchlorid fügt man 7 ccm dest. 2,3-Dihydro-pyran sowie 0.6 ccm einer wasserfreien äther. Lösung von 0.006 mMol *p*-Toluolsulfonsäure. Am andern Morgen wird das Reaktionsgemisch mit Äther und n_{10} NaOH aufgearbeitet. Ausb. 1.46 g (98% d. Th.) *Tetrahydropyranyläther*, der nach Umkristallisieren aus Benzol von 114.5–115.5° schmilzt.

$C_{15}H_{20}O_3$ (248.3) Ber. C 72.55 H 8.12 Gef. C 72.83 H 7.96

λ_{\max} 236 m μ , ϵ_{\max} 11600; IR: ν_{CO} konj. 5.97 (1675), $\nu_{C=C}$ konj. 6.09 (1642) und 6.17 (1621), Bandenkomplex für Äther und Acetal zwischen 9 und 10 μ (1111–1000/cm).

Tetrahydropyranyläther des 17 β -Acetoxy-östra-p-chinols-(10 β): Die Lösung von 287 mg rohem IIIa in 3.5 ccm 2,3-Dihydro-pyran versetzt man mit 0.2 ccm einer Lösung von 0.006 mMol *p*-Toluolsulfonsäure in 0.6 ccm absol. Äther. Nach 20 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit Äther, Wasser und Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Der ölige Rückstand kristalli-

¹⁵⁾ F. WESSELY, E. SCHINZEL, G. SPITELLER und P. KLEZL, Mh. Chem. 90, 96 [1959].

¹⁶⁾ Vgl. Methode zur Darstellung großer Mengen Tetralin-*p*-chinols I. c. ¹⁾.

siert auch bei Behandlung mit Methanol und Methanol/Wasser-Gemischen nicht. Er enthält kein Ausgangsmaterial (R_F -Wert 0.44, System B), aber eine chinolide Substanz mit R_F -Wert 0.85. Es handelt sich um den *Tetrahydropyranyläther des 17 β -Acetoxy-östra-p-chinols-(10 β)*, denn nach Spaltung des Öls mit Eisessig (vgl. unten) zeigt das Chromatogramm neben unverändertem Tetrahydropyranyläther (R_F 0.88) wieder den Flecken des 17 β -Acetoxy-östra-p-chinols-(10 β) (R_F 0.47).

Spaltung der Tetrahydropyranyläther: 0.02 mMol der Äther werden in 1 ccm Eisessig gelöst. Man verfolgt die Spaltungsreaktion papierchromatographisch (System B). Nach 5 Stdn. ist nur wenig Chinol entstanden, nach 17 Stdn. haben sich größere Mengen der Chinole gebildet, die Pyranyläther sind aber noch nachweisbar. Die Lösung bleibt klar und farblos, mit Folins Reagenz nachweisbare Substanzen (Phenole) treten nicht auf.

Die Lösung von 0.02 mMol des Tetrahydropyranyläthers von II in 0.5 ccm Methanol wird mit einer Lösung von 6.9 mg (0.04 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure in 0.5 ccm Methanol versetzt. Nach 7 Tagen bei Raumtemperatur ist neben Ausgangsmaterial noch kein Tetralin-p-chinol (II) nachweisbar, phenolische Substanzen treten nicht auf.

Tolu-p-chinolacetat: 2.5 g (20 mMol) I werden, in 20 ccm Pyridin gelöst, mit 5 ccm *Acetanhydrid* versetzt. Nach 5 tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird etwas Wasser zugegeben, 2 Stdn. gerührt und danach unter Zusatz von Eisessig lyophilisiert. Pyridin ist unter den Bedingungen der Gefriertrocknung als Acetat flüchtig. Als Rückstand wird ein dunkelgefärbtes Öl erhalten, in dem sich papierchromatographisch (System C) kein *p*-Chinol mehr nachweisen läßt. Man sublimiert bei 0.01 Torr/80° Badtemperatur und erhält 3.07 g (90% d. Th.), Schmp. 40–41°. Aus Äther Schmp. 40–41°. Versuche, den Reaktionsansatz durch Chromatographie auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5 \times 100 cm) zu reinigen, führten zu teilweisem oder völligem Verlust des Acetats.

$C_9H_{10}O_3$ (166.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 64.96 H 6.13

λ_{\max} 237 m μ , ϵ_{\max} 13600; IR.: ν_{CO} Ester 5.71 (1751), ν_{CO} konj. 5.99 μ (1669/cm).

Tolu-p-chinol-benzoat: 1.79 g I werden, in 21.5 ccm Pyridin gelöst, mit 3.0 ccm *Benzoylchlorid* versetzt. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur wird mit demselben Vol. Wasser 2 Stdn. intensiv gerührt, dann in 200 ccm Wasser gegossen und der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Man kristallisiert aus 3 ccm Methanol unter Zusatz von 0.8 ccm Wasser um und erhält 2.37 g mit Schmp. 96–97°. Nach Filtration über Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 2 \times 30 cm) mit Benzol und Umkristallisation aus Methanol werden 1.77 g (74% d. Th.) mit Schmp. 96.5–97° erhalten.

$C_{14}H_{12}O_3$ (228.2) Ber. C 73.67 H 5.30 Gef. C 73.85 H 5.29

λ_{\max} 237 (281) m μ , ϵ_{\max} 26400 (1320); IR.: ν_{CO} Ester 5.83 (1715), ν_{CO} konj. 5.95 μ (1681/cm).

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester des Tolu-p-chinols: 1 mMol I und 1.5 mMol *4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid* werden in 15 ccm trockenem Benzol gelöst und mit 0.3 ccm Pyridin versetzt. Nach 96stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in feuchtem Benzol aufgekocht. Das Benzol-lösliche wird auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5 \times 100 cm) mit Benzol chromatographiert. Man eluiert 3 rote Banden:

1. Bande, 26 mg, IR: kein Chinolester, aus Benzol Schmp. 161–163°
2. Bande, 7 mg, IR: kein Chinolester, aus Benzol Schmp. 118–124°
3. Bande, 22 mg, IR: Chinolester, aus Benzol Schmp. 228–229°

Die Substanz aus der ersten Bande ist nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester des Methanols. Die Substanz aus der zweiten Bande wurde nicht weiter identifiziert. Die Substanz aus der dritten Bande ist der gesuchte Ester:

$C_{20}H_{15}N_3O_5$ (377.3) Ber. C 63.66 H 4.00 Gef. C 63.84 H 3.84

λ_{\max} 235, 330 m μ , ϵ_{\max} 20400, 32500; IR: ν_{CO} Ester 5.80 (1724), ν_{CO} konj. 5.98 (1672), $\nu_{C=C}$ konj. 6.12 (1634), 6.21 (1610), ν_{NO_2} 6.55 (1527), 7.43 μ (1346/cm).

Tetralin-p-chinol-acetat: Zur Lösung von 100 mg II in 1 ccm wasserfreiem Pyridin gibt man 0.25 ccm *Acetanhydrid*. Nach 44stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit Äther, Säure und Wasser in üblicher Weise aufgearbeitet und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers verbleibt ein öliger Trockenrückstand, der nur teilweise kristallisiert und erhebliche Mengen unveränderten Ausgangsmaterials enthält (System A). Erwärmt man einen entsprechenden Ansatz 8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad, so werden nach Umkristallisieren des wie oben gewonnenen Trockenrückstands aus Hexan/Äther (1:1) 104 mg (82% d. Th.) *Tetralin-p-chinol-acetat*, Schmp. 76–77° erhalten.

Tetralin-p-chinol-benzoat: 492 mg (3 mMol) II werden mit 3 ccm wasserfreiem Pyridin und 1.5 ccm *Benzoylchlorid* versetzt, wobei sich die Lösung sofort tiefviolett färbt. Nach 48 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit 3 ccm Wasser gut vermischt und noch 4 Stdn. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung liefert 917 mg Trockenrückstand, den man mit 0.3 ccm Methanol auf eine Fritte spült und in kleinen Portionen mit eiskaltem Methanol wäscht. Es hinterbleiben 498 mg (62% d. Th.) *Tetralin-p-chinol-benzoat*, Schmp. 139–141°. Aus Methanol Schmp. 141–142°. Aus der Mutterlauge läßt sich noch weiteres Benzoat isolieren.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 O 17.89 Gef. C 75.79 H 6.19 O 17.65

λ_{\max} 239 m μ , ϵ_{\max} 24250; IR: ν_{CO} Ester 5.79 (1727), ν_{CO} konj. 5.97 (1675), $\nu_{C=C}$ konj. 6.09 (1642), 6.17 μ (1621/cm).

4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester des Tetralin-p-chinols: Die Lösung von 200 mg 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-chlorid und 82 mg (0.5 mMol) II in 0.5 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 50° mit 0.5 ccm Pyridin. Der Ansatz wird 7 Stdn. auf 50° gehalten, am andern Morgen zur Trockne verdampft und der Rückstand zur Hydrolyse nicht umgesetzten Säurechlorids mit 1 ccm Tetrahydrofuran und 1 ccm Wasser 5 Min. erwärmt. Man arbeitet in üblicher Weise auf und zentrifugiert von unlöslichen Niederschlägen ab. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird der Rückstand auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1 \times 30 cm) mit Benzol chromatographiert. Es werden 4 rote Banden eluiert, von denen die 3. Bande im IR-Spektrum die charakteristischen Dienon-Schwingungen zeigt. Man erhält 17 mg (1% d. Th.), kristallisiert aus Aceton/Chloroform (2:1) um und erhält derbe, rote Kristalle, Schmp. 224°.

$C_{23}H_{19}N_5O_3$ (417.4) Ber. C 66.18 H 4.58 N 10.07 Gef. C 65.74 H 4.82 N 9.66

λ_{\max} 239, 331 m μ , ϵ_{\max} 20000, 33950; IR: ν_{CO} Ester 5.78 (1730), ν_{CO} konj. 5.97 (1675), $\nu_{C=C}$ konj. 6.09 (1642), 6.19 μ (1616/cm).

Umesterung von Tolu-p-chinol-acetat und -benzoat: 1 mMol des *p*-Chinolesters wird in 25 ccm Methanol gelöst, mit 1.25 bzw. 5 ccm n_{10} K_2CO_3 versetzt und bei Raumtemperatur gehalten. Nach bestimmten Reaktionszeiten wird mit etwas Eisessig angesäuert, am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 0.002 Torr/120° Badtemperatur am Hochvakuum belassen, bis nichts mehr an den Kühlfinger übergeht.

Die destillierbare Substanz (*p*-Chinol + evtl. Ausgangsmaterial und Phenole) sowie der Destillationsrückstand werden durch Auftragen von 100 und 200 γ Substanz in einem geeigneten Lösungsmittelsystem papierchromatographisch (vgl. Tab. 2) auf *p*-Chinolester und Phenole geprüft. Danach löst man das Destillat zur quantitativen Bestimmung der *p*-chinoliden Substanz in 3 ccm Methanol und versetzt mit 12 ccm Lösung II. Die gebildete Azoverbindung wird einmal aus Äthanol umkristallisiert. Die Resultate entsprechender Versuche sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tab. 3. Umesterung von 1 mMol Tolu-*p*-chinol-acetat bzw. -benzoat in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen. Die drei 5-Stdn.-Versuche sind jeweils Doppelbestimmungen

Ester	Reaktions- bedingungen Stdn./ccm K ₂ CO ₃	papierchromatogr. Prüfung	2,4-Dinitrobenzol-azoverb. mittlere Ausb. %		
			mg	Schmp.	
Tolu- <i>p</i> -chinol-	5/1.25	kein Acetat, Phenole	125/ 119	138—139°/ 139—140°	73
-acetat	5/5	kein Acetat, Phenole	133/ 123	135—137°/ 137—139°	45
Tolu- <i>p</i> -chinol-	5/5	Spur Benzoat, kaum Phenole	135/ 101	135—137°/ 135—137°	40
-benzoat	15/5	kein Benzoat, Phenole	117	133—135°	41

Tetralin-p-chinol aus dem Benzoat: 402 mg (1.5 mMol) *Tetralin-p-chinol-benzoat* werden in 37.5 ccm Methanol gelöst und mit 7.5 ccm Kaliumcarbonatlösung versetzt. Nach 17 Stdn. wird der schwach rosafarbene Ansatz mit 0.1 ccm Eisessig angesäuert und papierchromatographisch (System B) auf Abwesenheit von Ausgangsmaterial geprüft. Nach üblicher Aufarbeitung werden 211 mg Trockenrückstand erhalten, der intensiv nach Benzoesäure-methylester riecht. Man kristallisiert aus 0.7 ccm Äthylacetat um und erhält 140 mg (57% d. Th.) II mit Schmp. 125—126°. Aus der Mutterlauge können noch weitere 18 mg reines II gewonnen werden.

Quantit. Acetylierungsversuche: 2 mMol der *p*-Chinole I oder II werden in 2 ccm Pyridin gelöst und mit 0.5 ccm *Acetanhydrid* versetzt. Nach 48stdg. Stehenlassen bei 20° wird mit ca. 3 ccm Eisessig in einen Lyophilisierkolben übergespült und zur Hydrolyse des Anhydrids mit 5 ccm Wasser 4 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann lyophilisiert man zur Trockne, überspült den Rückstand mit Methanol in ein 10-ccm-Meßkölbchen und füllt bis zur Marke auf.

Man überprüft, ob nach der Veresterung und vor der chromatographischen Trennung noch alle *p*-chinolide Substanz vorhanden ist, indem man 2.5 ccm der methanolischen Lösung mit DNPH/Schwefelsäure in üblicher Weise quantitativ zur Azoverbindung umsetzt. Entsprechende Werte von Doppelbestimmungen sind in Tab. 4 wiedergegeben.

Die restlichen 7.5 ccm der Methanollösung werden am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht und der Rückstand chromatographisch untersucht.

Im Falle des *Tolu-p-chinols* trägt man 100 γ des Trockenrückstands in üblicher Weise auf Papier neben 5, 10 und 20 γ Tolu-*p*-chinol auf und entwickelt in System C. Die Intensität (UV-Licht) des *p*-Chinolflecks des Reaktionsproduktes liegt zwischen der der *p*-Chinol-

flecken für 5 und 10 γ . Daraus läßt sich abschätzen, daß im Reaktionsprodukt weniger als 10 γ *p*-Chinol enthalten sind (Tab. 4). Eine entsprechende Papierchromatographie in System B zeigt das Vorliegen von mindestens 90 γ *p*-Chinolacetat an.

Tab. 4. Zusammenfassung der Ergebnisse der quantitativen Veresterungsversuche, Erläuterungen im Text

Ver- esterungs- ansätze	<i>p</i> -chinolide Substanz vor der Chromatographie			<i>p</i> -chinolide Substanz nach der Chromatographie					Verhältn. Acetat/ Chinol
	mg	% d. Th.	Schmp. °C	mg	Schmp. °C	mg	Schmp. °C		
I 1.	131	92	134–136	0.09	—	0.01	—		> 10 : 1
2.	136	96	133–136	0.09	—	0.01	—		> 10 : 1
II 1.	166	100	150–152	181	152–154 *)	207	152–154 *)		ca. 1 : 1
2.	164	100	127–130	206	146–147 *)	221	140–142 *)		ca. 1 : 1
IIIa 1.	120	—	—	0	—	111	174–175		< 1 : 10
2.	116	—	—	0	—	107	172–173		< 1 : 10

*) Als 2,4-Dinitrobenzol-(1-azo-6)-tetralin bestimmt, vgl. Text.

Beim *Tetralin-p-chinol* (II) wird der Trockenrückstand der Methanollösung (7.5 ccm) auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5×100 cm) mit Benzol chromatographiert. Wenn das *p*-Chinolacetat die Säule verlassen hat, wird mit Benzol/Chloroform (1 : 1) eluiert. Man löst die vereinigten Chinolacetat- und Chinolfractionen jeweils in 3 ccm Methanol und versetzt mit 18 ccm Lösung II. Der Niederschlag von 2,4-Dinitrobenzol-(1-azo-6)-tetralin wird nach 24 Stdn. abgesaugt, gewaschen und gewogen. Man entnimmt aus den Gewichten in Tab. 4, daß Chinolacetat und Chinol unter den angewandten Bedingungen etwa im Verhältnis 1 : 1 entstehen.

Zur Acetylierung von 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 β) (IIIa) werden 0.3 mMol (110 mg) des Chinols mit 0.35 ccm Pyridin und 0.09 ccm *Acetanhydrid* wie I und II behandelt. Der Trockenrückstand des Lyophilisats wird — ohne besondere Bestimmung der *p*-chinoliden Substanz vor der Chromatographie — in Benzol/Chloroform (4 : 1) gelöst und auf Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5×100 cm) chromatographiert. Unter diesen Bedingungen lassen sich Gemische vom Ausgangsmaterial mit dem zu erwartenden Acetylierungsprodukt trennen, wie in einem Vorversuch geprüft wurde. In der von der Säule eluierten Substanz kann nur Ausgangsmaterial, also kein 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 β)-acetat nachgewiesen werden (Tab. 4).

Quantitative Umesterungsversuche: Zur Messung der Spaltungsgeschwindigkeit der *p*-Chinolacetate I, II und IIIb wird die Methanollösung des Acetats in einer Küvette schnell mit so viel einer n_{20} (Faktor 1.08) Lösung von Kaliumcarbonat in Methanol versetzt, daß die angegebene Endkonzentration des Kaliumcarbonats erreicht wird. Der Moment des Zusammengens der Lösungen wird als Zeitpunkt 0 angesehen. Man schüttelt rasch und kräftig durch und steckt die Küvette vor Ablauf einer Minute in den meßbereiten Apparat. Die Extinktionen des Ansatzes werden in geeigneten Zeitabständen selbstregistrierend gemessen, wobei man die in der Abbildung wiedergegebenen Kurvenscharen erhält. Die dort auf der Ordinate angegebenen Zeiten beziehen sich auf das Einsetzen der Schreibfeder bei 260 bzw. 250 $m\mu$. Die Schreibgeschwindigkeit beträgt in allen Fällen 2.5 $m\mu$ /12 Sek. Temperaturkonstanz (33–34°) wird mittels Thermometers im Küvettenkasten geprüft und durch öfteres Lüften des Deckels in den Meßpausen eingehalten.

Die Kurvenscharen werden nach der Gleichung

$$k[\text{min}^{-1}] = \frac{2.303}{t} \log \frac{E_0^\lambda - E_\infty^\lambda}{E_t^\lambda - E_\infty^\lambda}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} [\text{min}]$$

ausgewertet. Für E_0^λ wird die Extinktion einer methanol. Lösung des *p*-Chinolacetats bei der Wellenlänge λ eingesetzt. E_t^λ ist die Extinktion des Spaltungsansatzes bei derselben Wellenlänge zur Zeit t , E_∞^λ seine Extinktion bei derselben Wellenlänge nach beendeter Reaktion. Wegen der relativ nahe beieinander liegenden Absorptionsmaxima wird durch Berechnung von $k[\text{min}^{-1}]$ für verschiedene Wellenlängen geprüft, ob die Geschwindigkeitskonstanten bzw. Halbwertszeiten unabhängig von der Wellenlänge sind. Dies ist der Fall für Tetralin-*p*-chinolacetat und 17 β -Hydroxy- δ -stra-*p*-chinol-10 β -acetat (IIIb). Beim Tolu-*p*-chinolacetat hingegen stimmt die für 245 m μ berechnete Halbwertszeit ($t_{1/2} = 5.1$ min) nicht völlig mit dem für 235 m μ berechneten Wert ($t_{1/2} = 6.0$ min) überein, auch zeigen bei 245 m μ für verschiedene Zeiten berechnete k -Werte bereits in den ersten 15 Min. einen geringfügigen Gang. Für diese Geschwindigkeitskonstante sind deshalb in Tab. 1 keine Fehlergrenzen angegeben