

## 249. Hans-Joachim Teuber: Reaktionen mit Nitrosodisulfonat, III. Mitteil.\*): Equilenin-chinon

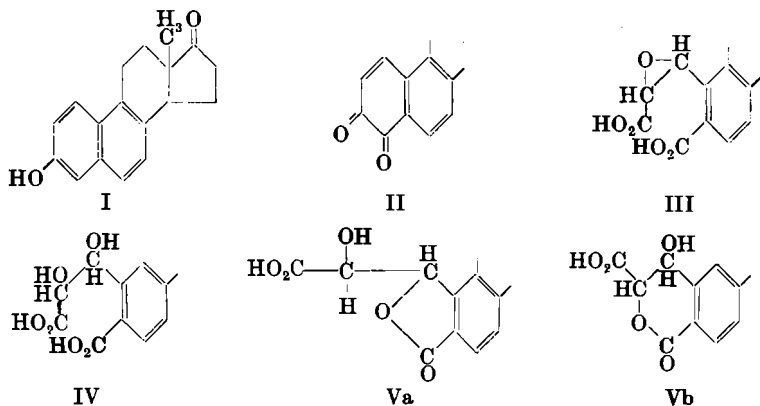
[Aus dem Dyson-Perrins-Laboratorium, Universität Oxford]

(Eingegangen am 28. September 1953)

Equilenin wird durch Kalium-nitrosodisulfonat zur Verbindung  $C_{18}H_{18}O_3$  oxydiert, die die Teilstruktur des  $\beta$ -Naphthochinons besitzt und durch Schweflige Säure zum entsprechenden Hydrochinon reduziert wird. Wasserstoffperoxyd öffnet den Chinonring, wobei die Lactonsäure  $C_{18}H_{18}O_6$  entsteht, die noch einen Benzolring enthält.

Läßt man Equilenin (I) in acetonisch-wäßriger Lösung mit 2–3 Moll. Kalium-nitrosodisulfonat reagieren, so kristallisiert nach kurzer Zeit das schwerer lösliche, hellrote Chinon  $C_{18}H_{18}O_3$  (II) aus. Die Ausbeute beträgt nach Aufarbeiten der Mutterlauge mehr als 75% der Theorie.

Die Gegenwart eines neuen Carbonyls in II wird durch die Bildung eines Dioxims und Disemicarbazons bewiesen, das Vorliegen eines Chinons durch die Reduktion mit Schwefliger Säure zum nur mehr gelblichen, leicht autoxydablen Hydrochinon  $C_{18}H_{18}O_3$ . Da die *para*-Stellung zum phenolischen Hydroxyl in I besetzt ist, kommt nur die Bildung eines *ortho*-Chinons in Betracht. In Analogie zum  $\beta$ -Naphthol, das mit Kalium-nitrosodisulfonat in  $\beta$ -Naphthochinon<sup>1)</sup> übergeht, und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Östron nicht oder nur träge reagiert, ist das neue Sauerstoffatom an C<sup>4</sup> und nicht an C<sup>2</sup> anzunehmen. Die spektroskopischen Daten bestätigen dies.



Das Absorptionsspektrum des Chinons (Abbild. 1, 1) weist ein Maximum bei 265 und 382  $m\mu$  auf. Das letztere entspricht dem charakteristischen Maximum der *ortho*-Chinone, insbesondere des  $\beta$ -Naphthochinons bei 390–400  $m\mu$ <sup>2)</sup>. Das Spektrum des durch Reduktion entstandenen 4-Oxy-equilenins (Abbild. 1, 2) ähnelt dem Spektrum des 1.2-Dioxy-naphthalins<sup>3)</sup> und ist von demjenigen des 2.3-Dioxy-naphthalins (Abbild. 1, 3) verschieden.

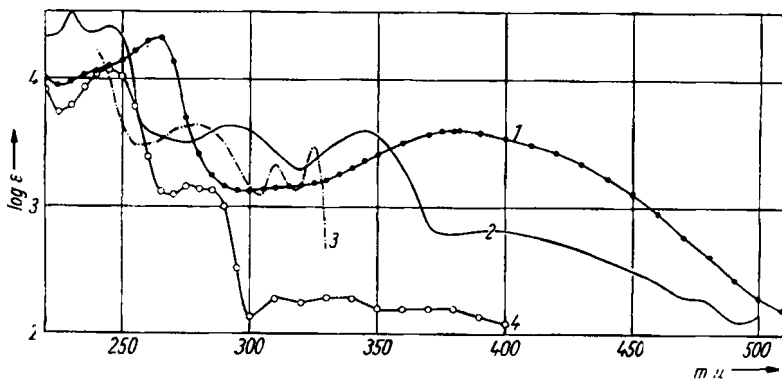
\* ) II. Mitteil. s. Chem. Ber. 86, 1036 [1953].

<sup>1)</sup> Nach noch unveröffentlichten Versuchen, die gemeinsam mit Hrn. N. Götz durchgeführt wurden.

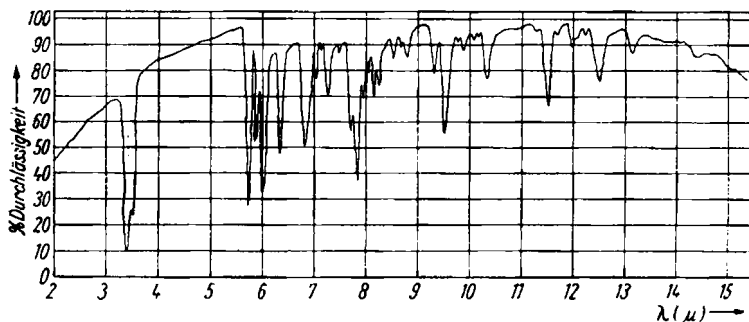
<sup>2)</sup> Vergl. St. Goldschmidt u. F. Graef, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1858 [1928].

<sup>3)</sup> Vergl. C. Daglish, J. Amer. chem. Soc. 72, 4859 [1950].

Das UR-Spektrum des in Chloroform gelösten Chinons zeigt außer der Carbonyl-Schwingung bei  $5.76\ \mu$  zwei Banden bei  $5.99$  und  $6.36\ \mu$ , die der Chinon-Struktur zuzuordnen sind. Die in Paraffin eingebettete Substanz (Abbild. 2) weist außerdem eine schmale Bande bei  $5.97\ \mu$  auf. Eine OH-Schwingung ist nicht vorhanden. In dem mit Schwefliger Säure gewonnenen Hydrochinon (Abbild. 3) liegen die aromatischen Banden bei  $6.13$  und  $6.24\ \mu$  wie im Equilenin<sup>4)</sup>.



Abbild. 1. Absorptionsspektren von Equilenin-chinon (II)  $\dashrightarrow$  (1), 4-Oxy-equilenin  $C_{18}H_{18}O_3$  (2), 2,3-Dioxy-naphthalin  $\dashrightarrow$  (3), Lactonsäure  $C_{18}H_{18}O_6$  (Va oder Vb)  $\dashrightarrow$  (4). Die Substanzen der Spektren 1, 2 und 4 wurden in Methanol gelöst; vom Dioxynaphthalin wurde die Lösung in Chloroform verwendet (vergl. auch den Versuchsteil).



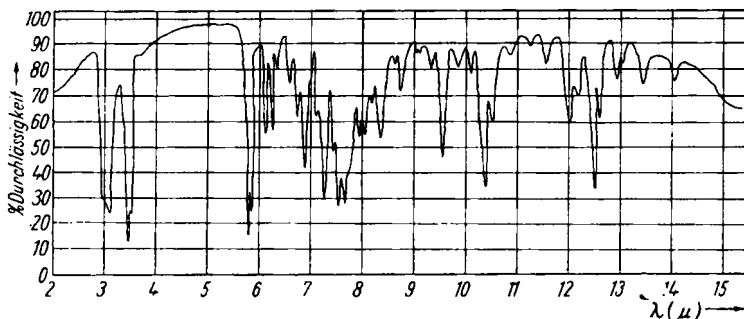
Abbild. 2. UR-Spektrum von Equilenin-chinon

Durch Wasserstoffperoxyd wird der Chinonring geöffnet, und es entsteht die farblose, einbasige Säure  $C_{18}H_{18}O_6$  (Va oder Vb). Das bei der Ringöffnung gebildete zweite Carboxyl liegt als Lacton vor. Die Lacton-Struktur bedingt die Empfindlichkeit des Stoffs gegen Alkalien und (weniger ausgeprägt) gegenüber Mineralsäuren.

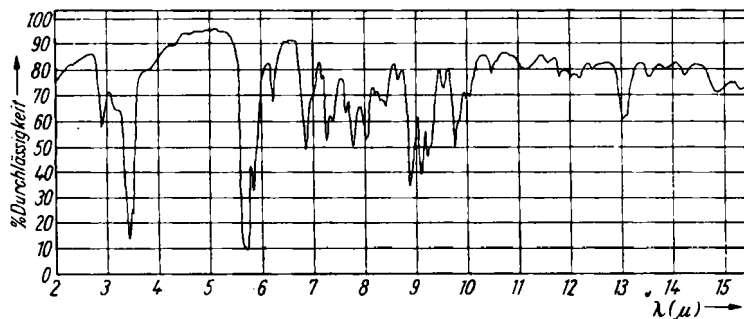
Die Ultrarot-Bande bei  $5.69\ \mu$  (Abbild. 4) ist mit der Annahme eines ungesättigten Lactons in Übereinstimmung. Ihre Breite und Extinktion erklärt sich durch die Überschneidung mit der Carbonyl- bzw. Carboxyl-Bande. Die Absorption bei  $5.85\ \mu$  entspricht dem Vorhandensein einer Carboxygruppe, die Bande bei  $6.24\ \mu$  der Anwesenheit eines Benzolkerns. Im kurzwelligen Bereich ist eine Spitze bei  $2.91\ \mu$  vorhanden und außerdem eine breite Bande, die sich bis etwa  $4.2\ \mu$  erstreckt. Dieser Befund ist mit der Gegen-

<sup>4)</sup> Bei diesem wurde gefunden  $6.17$  und  $6.26\ \mu$ .

wart zweier OH-Gruppen in Einklang, von denen die eine stark wasserstoffgebunden ist. Für vicinal tetrasubstituierte Benzolderivate wird neuerdings eine charakteristische Bande bei  $12.32-12.44 \mu^5$  angenommen. Das Chinon und Hydrochinon (Abbild. 2 bzw. 3) absorbieren bei  $12.52$  bzw.  $12.50 \mu$ , die Lactonsäure (Abbild. 4) weist eine ausgeprägte Bande erst bei  $13.05 \mu$  auf. Das UV-Absorptionsspektrum der Säure (Abbild. 1, 4) zeigt keinen Naphthalin-Typus. Die Drehung beträgt etwa  $+86^\circ$ .



Abbild. 3. UR-Spektrum von 4-Oxy-equilenin

Abbild. 4. UR-Spektrum der Lactonsäure  $C_{18}H_{18}O_6$ 

Man hat anzunehmen, daß mit alkalischem Wasserstoffperoxyd zunächst die Glycidsäure III gebildet wird, die beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure in das Glykol IV und schließlich in das Lacton Va oder Vb übergeht. Zwischen diesen beiden Strukturen konnte aus Materialmangel nicht unterschieden werden. Die Tatsache, daß kein Wasser zu einer ungesättigten Säure abgespalten wird, spricht zugunsten der  $\alpha$ -Stellung der freien Oxygruppe und damit für die  $\gamma$ -Lacton-Struktur Va.

Die Reaktion ist der Bildung von *o*-Carboxy-phenylglycerinsäure-lacton<sup>6)</sup> aus  $\beta$ -Naphthochinon und Hypochlorit analog. In diesem Fall entsteht ein  $\delta$ -Lacton (vergl. Vb), das zu dem entsprechenden  $\alpha$ -Oxy-zimtsäure-lactondehydratisiert werden kann.

Equilenin-chinon und 4-Oxy-equilenin sind bis zu einer Dosis von 1 mg (als Einzeldose) an der kastrierten, erwachsenen Ratte östrogen unwirksam.

<sup>5)</sup> H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle, Z. Naturforsch. 8b, 269 [1953]; E. Mosettig u. J. Scheer, J. org. Chemistry 17, 764 [1952].

<sup>6)</sup> Th. Zincke, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 405, 1168 [1892]; E. Bamberger u. M. Kitschelt, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 892 [1892].

Hrn. Prof. Sir Robert Robinson danke ich für die Überlassung von Equilenin und für das Interesse an der Untersuchung, Hr. Dr. F. B. Strauss für die Aufnahme und Diskussion der Spektren. Die pharmakologische Prüfung ist Hr. Prof. Dr. Dr. J. Kimmig, Hamburg, zu verdanken. Der Verf. hatte zur Zeit der Durchführung der Arbeit ein British Council Fellowship inne.

### Beschreibung der Versuche

Equilenin-chinon (II): 0.54 g Equilenin (2 mMol, Schmp. 246–248°) werden in 150 ccm Aceton gelöst und bei 15° mit der Lösung von 1.8 g Kalium-nitrosodisulfonat in 140 ccm Wasser teilweise versetzt. Innerhalb von wenigen Min. schlägt die Farbe nach Gelbrot um. Nach  $\frac{1}{4}$  Stde. wird gegebenenfalls klar filtriert und angerieben. Man läßt einige Stunden kalt stehen und saugt das ausgefallene, hellrote, aus Polyedern bestehende Chinon ab. Zur Entfernung von etwas beigemengtem, anorganischem Salz wird es mit Wasser gewaschen: 0.36–0.38 g. Der Stoff schmilzt dunkelrot unter Zers. bei 185–190° (ziemlich schnelles Erhitzen, bei langsamem Erhitzen auch 5° tiefer).

Die Mutterlauge wird i. Vak. eingeengt (Entfernung des Acetons) und mit Chloroform ausgezogen. Die mit Wasser gewasene Chloroformlösung wird i. Vak. bei 20–30° zur Trockne gebracht. Sie hinterläßt bis zu 160 mg rotgelben Rückstand, der bald kristallisiert.

Das Chinon löst sich leicht in Chloroform, ziemlich in Dioxan, schwer in Aceton, Methylacetat, Benzol, Xylol, Äthanol, Methanol, sehr schwer in Äther. In reinen, nicht polaren Lösungsmitteln ist es weitgehend beständig, z. B. in siedendem Xylol. Beim Kochen der äthanolischen Lösung tritt dagegen Braunfärbung ein, schneller nach Zugabe einer Spur konz. Salzsäure und Einkochen. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man oft dreiseitige, dreispitzähnliche, auch flügelartige Gebilde und Rauten. Zweckmäßig wird aus 70–80 Tln. heißem Aceton zu  $\frac{2}{3}$  umgelöst (Absaugen bei –5°). Das Produkt ist dann gelbrot und nicht bräunlich oder ockerfarben wie beim Umkristallisieren aus Äthanol. Es ist lichtempfindlich (Nachdunkeln). Es wurde lufttrocken analysiert.

$C_{18}H_{16}O_3$  (280.1) Ber. C 77.12 H 5.76 Gef. C 77.27, 77.46 H 5.91, 5.40

Das UV-Spektrum der Lösung in Methanol zeigt ein Maximum bei 265 und 382 m $\mu$ .

Die Umwandlung des Chinons in den braunen Stoff erfolgt noch nicht, wenn man die Chloroformlösung mit Chlorwasserstoff (sowohl mit als auch ohne Feuchtigkeits-Ausschluß) sättigt: die Lösung bleibt hellgelb. Nach Zusatz von Äthanol tritt ebenfalls noch keine Farbänderung ein, sondern erst beim Einkochen dieser Mischung. Die an der Wand haftende Substanz färbt sich dabei schneller dunkel. Man erhält einen in der Hitze dunkelgrünen, nach Abkühlen purpurroten bis rotbraunen Lack. Dieser Farbumschlag läßt sich durch Erhitzen und Abkühlen wiederholen (Thermochromie).

Hydrochinon: 0.23 g Equilenin-chinon werden in 15 ccm heißem Aceton gelöst und in der Wärme mit einigen ccm Schwefliger Säure versetzt, wobei die Rotfärbung verschwindet. Beim Erkalten scheiden sich gelbliche Kristalle ab, deren Menge zusammen mit dem aus der Mutterlauge gewonnenen Anteil 0.19 g beträgt. Die erste Fraktion verfärbt sich gegen 230°, ist bei 240° dunkelrot gesintert und bildet bei 254° eine tiefrote Schmelze. Zur Analyse wird der Stoff aus 35 Tln. heißem Äthanol zu Nadeln und Prismen wiederholt umgelöst, zweckmäßig unter Stickstoff; andernfalls erhält man ein gelbes bis rosafarbenes Produkt. Eisen(III)-chlorid oxydiert zum Chinon zurück. Getrocknet wurde bei 80°/15 Torr.

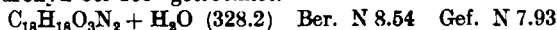
$C_{18}H_{18}O_3$  (282.1) Ber. C 76.57 H 6.43 Gef. C 76.41 H 6.21

Selbst beim Umlösen mit Schwefeldioxyd ist der Stoff noch etwas gelblich und enthält möglicherweise etwas Schwefel (niedriger C-Wert): gefunden C 74.15 H 6.20. Das Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 230, 245, 290 und 345 m $\mu$ .

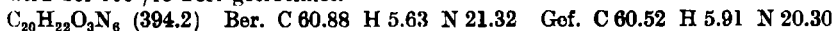
In verd. Natronlauge löst sich das Hydrochinon mit dunkelgelber Farbe, die beim Schütteln mit Luft abbläßt. Nach anschließendem Abstumpfen der Lauge mit 2 n Schwefelsäure und Zusatz von wenig Eisen(III)-chlorid bleibt der für die Chinonbildung charakteristische Farbumschlag aus.

Beim Versuch, die Drehung des Hydrochinons zu nehmen, stört außer der Schwerlöslichkeit die Autoxydation zum Chinon.

**Oxim:** Das Oxim des Equilenin-chinons kristallisiert beim Erhitzen mit Hydroxylaminsalz + Natriumacetat in wäßrigem Äthanol unmittelbar aus (sandige, gelbe Kristalle). Umlösen aus Eisessig + Dioxan + Wasser, besser aus Dioxan + Wasser allein, liefert hellgelbe Nadeln. Längeres Erhitzen der Lösungen muß vermieden werden (Braunfärbung). Das durch Umlösen mit Essigsäure gewonnene Analysenpräparat sintert um 180°, verfärbt sich zunehmend und ist gegen 230° dunkel (kohleartig, nicht schaumig). Es wurde über Natriumhydroxyd bei 100° getrocknet.



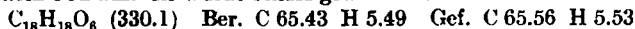
**Semicarbazon:** Eine Aufschlammung des Chinons in Äthanol wird mit dem gleichen Vol. einer wäßrigen Lösung von Semicarbazidsalz + Acetat erhitzt. Dabei geht das Chinon vorübergehend in Lösung (Filtrieren), worauf sich ein orangefarbener, pulvrig kristalliner Stoff abscheidet, der unmittelbar analysiert wird. Er verfärbt sich gegen 270°, ist bei 280° grau, bei 285° dunkel und stark geschrumpft, später z. Tl. schaumig. Er wird bei 100°/15 Torr getrocknet.



**Einwirkung von Alkali:** Die Lösung von 0.1 g Equilenin-chinon in 3 ccm Aceton + 3 ccm Methanol wird mit 1 Tropfen 10 n Natronlauge versetzt. Dabei geht die Substanz unter Farbumschlag nach Purpurrot (mit violetter Abläufung von der Wand) in Lösung. Beim Übersättigen mit 2 n Schwefelsäure wird die Lösung gelb und liefert einen Niederschlag. Mit Chloroform erhält man einen gelben Auszug, der an Hydrogencarbonat nichts abgibt, wohl aber an Lauge (Rotfärbung). Um unverändertes Chinon kann es sich dabei nicht handeln, da Schweflige Säure nicht entfärbt.

**Ring-Öffnung zur Lactonsäure  $C_{18}H_{18}O_6$  (Va oder b):** 0.4 g Equilenin-chinon werden in 20 ccm Dioxan gelöst und mit 1.2 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Man fügt 10 ccm Wasser und sofort 0.6 ccm 10 n Natronlauge hinzu. Die Farbe der Lösung schlägt sogleich nach Hellgelb um. Nach Zugabe von etwas mehr Wasser (zum Lösen von  $Na_2O_2$ ) läßt man 10 Min. stehen. Dann wird das überschüssige Wasserstoffperoxyd mit Mangandioxyd zerstört. Die filtrierte Lösung wird mit 2 n Schwefelsäure eben angesäuert. Im Vak. wird das Dioxan weggebracht, wobei sich ein farbloses Harz abscheidet, das mit viel Chloroform aufgenommen wird; seine Mutterlauge wird mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Sirupkonsistenz eingedampft. Beim plötzlichen Fortnehmen des Vakuums, wohl unter Mitwirkung der Luftfeuchtigkeit, tritt Kristallisation ein: 0.24 g fast farblose Kristalle, die bei 210° noch unverändert, gegen 250° braun und bei 255° blasig geschmolzen sind (Zers.).

Der Stoff ist schwer löslich in Aceton, Methylacetat, Chloroform, Wasser, ziemlich schwer in Methanol und Dioxan. Er kann aus 70 Tln. warmem Aceton durch Einengen umgelöst werden (Animpfen) und schmilzt dann unter Zers. bei 253–255° nach Sintern ab 245°. Zur Analyse wurde er in 50 Tln. Wasser aufgeschlämmt, durch Zusatz von n Hydrogencarbonat bei 30° gelöst und nach Filtrieren durch vorsichtiges Ansäuern mit n Schwefelsäure wieder abgeschieden, wobei noch wenig Aceton zugesetzt wurde: Überwiegend Sphärolithen, auch Keile, nach mehrstündigem Stehenlassen Rosetten ziemlich derber, gedrungener Kristalle. Der sauer reagierende Stoff scheidet aus angesäuerter Jodidlösung kein Jod aus. Er wurde scharf getrocknet.



$$[\alpha]_D^{25} : +0.50 \cdot 0.60 / 0.00701 \cdot 0.5 = +85.6^\circ$$

Bei der Titration gegen Phenolphthalein verbrauchen 4.309 mg Sbst. 1.21 ccm  $n/100$  Lauge, woraus sich das Äquiv.-Gewicht 356 (statt 330) berechnet.

Das UV-Absorptionsspektrum des in Chloroform gelösten 2,3-Dioxy-naphthalins (Abbild. 1, 3) besitzt Maxima bei 280, 310 und 326  $\mu$ , Minima bei 255, 305 und 320  $\mu$ . Ein Nebenmaximum ist bei 317.5  $\mu$  angedeutet. Die wäßr. Lösung zeigt ein weiteres Maximum ( $\log \epsilon > 4.0$ ) bei 225  $\mu$ . Die Messungen wurden mit dem Spektralphotometer von Unicam durchgeführt.

Die UR-Spektren wurden nach Paraffin-Einbettung der Substanzen mit dem selbstregistrierenden Spektralphotometer von Perkin-Elmer (Modell 21) aufgenommen.