

ERICH HECKER

Zur Chemie der *p*-Chinole, I**Darstellung des 17 β -Hydroxy-*o*-*p*-chinols und seiner Acetate**

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 31. Dezember 1958)

Durch Oxydation von Tetralol-(6) und Östradiol-17-monoacetat mit Bleitetraacetat werden Tetralin-*p*-chinolacetat und 17 β -Acetoxy-*o*-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat dargestellt. Aus den Chinolacetaten lassen sich die Chinole durch basenkatalysierte Umesterung in Freiheit setzen. Dem aufgezeigten Weg kommt allgemeine Bedeutung zur Darstellung von *p*-Chinolen zu.

p-Chinole werden seit langem als Stoffwechselprodukte des Tyrosins bei dessen Abbau zu Homogentisinsäure postuliert¹⁻⁴. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, *p*-Chinole als Zwischenprodukte von Stoffwechselfvorgängen zu fassen⁵. Vor kurzem konnte jedoch gezeigt werden, daß bei Inkubation von Tetralol-(6)-[4-¹⁴C] mit der Mikrosomenfraktion aus Rattenleber in Gegenwart von TPNH und Sauerstoff das Tetralin-*p*-chinol (III) entsteht⁶. In analogen Ansätzen ließ sich auch das 10 ξ ,17 β -Dihydroxy- $\Delta^{1,4}$ -*o*-*p*-estradienon-(3) (VIII) als Stoffwechselprodukt des Östradiols wahrscheinlich machen⁷. Unsere biochemischen Arbeiten über den Stoffwechsel und die Proteinbindung phenolischer Substrate gaben Anlaß zu Untersuchungen über Darstellungsweisen und Reaktionen von *p*-Chinolen.

Der Grundkörper von VIII ist das *o*-*p*-chinol-(10). Es wird deshalb für VIII die Bezeichnung 17 β -Hydroxy-*o*-*p*-chinol-(10 ξ) vorgeschlagen und im folgenden gebraucht. Die vom Östron aus zugängliche analoge Verbindung, über die in einer späteren Arbeit berichtet werden soll, wäre entsprechend als 17-Oxo-*o*-*p*-chinol-(10 ξ) zu bezeichnen. Das entsprechende *o*-*p*-chinol-(5) leitet sich vom $\Delta^{1,3,5(10)}$ -*o*-*p*-estratrienol-(2) ab. Das $\Delta^{1,3,5(10)}$ -*o*-*p*-estratriendiol-(2.17 β) ist kürzlich beschrieben worden⁸.

Seit ihrer Entdeckung werden *p*-Chinole durch Umlagerung von *p*-Alkyl-phenylhydroxylaminen mit verdünnter Schwefelsäure dargestellt⁹. Anderen Verfahren, wie

1) E. MAYER, Dtsch. Arch. klin. Med. 70, 443 [1901], dort S. 447.

2) E. FRIEDMANN, Beitr. chem. Physiol. Pathol. 11, 304 [1908].

3) O. NEUBAUER, Dtsch. Arch. klin. Med. 95, 211 [1909].

4) H. D. DAKIN, J. biol. Chemistry 8, 11 [1910].

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

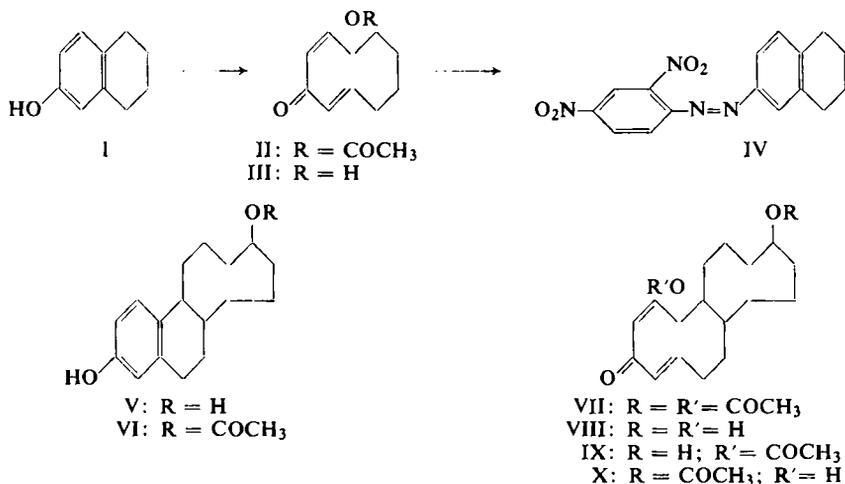
6) E. HECKER, Federat. Proc. 16, 194 [1957]; E. HECKER und G. C. MUELLER, J. biol. Chemistry 233, 991 [1958].

7) Vorgetr. am 1. 7. 1957 im Department of Biochemistry, University of Utah College of Medicine, Salt Lake City, Utah, USA; am 10. 2. 1958 im Colloquium des Physiol.-Chem. Inst. der Universität Tübingen, vgl. Chemiker-Ztg. 82, 588 [1958], sowie Laurentian Hormone Conference 1957, Mont Tremblant, Quebec, Canada, vgl. Recent Progr. Hormone Res. XIV, 131, 133 [1958].

8) J. FISHMAN, Chem. and Ind. 1958, 1556.

9) E. BAMBERGER, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3600 [1900]; 40, 1893 [1907]; Liebigs Ann. Chem. 390, 131 [1912].

der Hydrolyse der von ZINCKE und v. AUWERS beschriebenen cyclischen Nitroketone¹⁰⁾ sowie der Oxydation von *p*-Alkyl-phenolen mit Sulfomonopersäure¹¹⁾ kommt keine präparative Bedeutung zu. In neuerer Zeit haben WESSELY und Mitarbeiter¹²⁾ gefunden, daß Acetate von *o*- und *p*-Chinolen sowie gem. *o*-Chinondiacetate durch Oxydation von Alkylphenolen mit Bleitetraacetat zugänglich sind. Es wird im folgenden gezeigt, daß sich auf diesem Wege auch Tetralin-*p*-chinol-acetat (II) sowie das bisher unbekannte 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (VII) darstellen lassen und daß es unter geeigneten Bedingungen gelingt, daraus die Chinole in Freiheit zu setzen.



OXYDATION VON TETRALOL-(6) (I) UND VON ÖSTRADIOL-17-MONOACETAT (VI)
MIT BLEITETRAACETAT

Aus den Untersuchungen von WESSELY und Mitarbb.¹²⁾ geht hervor, daß 3,4-dialkylierte Phenole 4 Äquiv. aktives Acetoxyl verbrauchen. In Modellversuchen wurde daher Tetralol-(6) (I) mit 2 Moll. Bleitetraacetat in Eisessig oxydiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Gefriertrocknung wurde als Reaktionsprodukt ein dunkelgefärbtes zähes Öl erhalten*), in dem sich neben anderen Substanzen auch Tetralin-*p*-chinolacetat (II) nachweisen ließ. Es ist identisch mit dem durch Acetylierung von Tetralin-*p*-chinol (III) mit Acetanhydrid/Na-Acetat¹³⁾ oder Acetanhydrid/Pyridin⁶⁾ erhältlichen Produkt. Seine Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig liefert erwartungsgemäß⁹⁾ das Ausgangsmaterial I zurück.

Die mäßige Ausbeute bei der Oxydation überrascht zunächst nicht, da mit einem 1 molaren Überschuß an Bleitetraacetat gearbeitet wird und sich aus dem Verbrauch an Oxydationsmittel naturgemäß keine sicheren Schlüsse auf die gebildeten Produkte

¹⁰⁾ Zusammenfassung: K. AUWERS, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 443 [1902].

¹¹⁾ E. BAMBERGER, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 2028 [1903].

¹²⁾ F. WESSELY, G. LAUTERBACH-KEIL und F. SINWEL, Mh. Chem. **81**, 811 [1950] und spätere Arbeiten.

¹³⁾ Y. ASAHINA und T. MOMOSE, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1421 [1938].

*) Im folgenden als „Rohöl“ bezeichnet.

und ihre Mengenverhältnisse ziehen lassen. Tatsächlich ergibt die Bestimmung der Ausbeute an II in Abhängigkeit von der verwendeten Menge Bleitetraacetat ein anderes Bild als der Verbrauch an Oxydationsmittel.

Zur Ausbeutebestimmung wird die bereits früher beschriebene⁶⁾ Reaktion des Tetralin-*p*-chinols (III) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin auf das Tetralin-*p*-chinolacetat (II) übertragen. Die Umsetzung zu [2,4-Dinitro-benzol]-⟨1-azo-6⟩-tetralin (IV) verläuft quantitativ, und das Rohöl kann ohne weitere Reinigung mit dem Reagenz behandelt werden. Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich IV durch Chromatographie an Aluminiumoxyd quantitativ und in reinem Zustand abtrennen und danach gravimetrisch bestimmen. Die Werte von Doppelbestimmungen weichen nicht mehr als $\pm 2\%$ voneinander ab.

Tab. 1. Ausbeuten an Tetralin-*p*-chinolacetat (II), bestimmt als [2,4-Dinitro-benzol]-⟨1-azo-6⟩-tetralin (IV), bei der Oxydation von Tetralol-(6) (I) mit Bleitetraacetat

Äquivv. aktives Acetoxyl	1	2	3	4
Ausbeute in %	12	17	18	16

Wie Tab. 1 zeigt, ist die Ausbeute an II von der verwendeten Menge Bleitetraacetat innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode unabhängig, sobald die stöchiometrische Menge (2 Äquivv. aktives Acetoxyl) überschritten wird. Andererseits ergibt die papierchromatographische Untersuchung des Rohöls, daß erst nach Verbrauch von 4 Äquivv. aktivem Acetoxyl kein Phenol I mehr nachweisbar ist. Man würde daher erwarten, daß die Ausbeute an II bei Anwendung von 4 Äquivv. aktivem Acetoxyl am höchsten ist, zumal reines II unter den Bedingungen der Reaktion kein Bleitetraacetat verbraucht und nach Zugabe einiger Tropfen Glycerin auch als IV isoliert werden kann.

In weiteren Ansätzen wurde versucht, höhere Ausbeuten durch Änderung anderer Parameter zu erzielen. Dabei zeigte es sich, daß rasches oder langsames Zutropfen des Oxydationsmittels, Umkehr der Reihenfolge und Verwendung von Benzol und Chloroform als Lösungsmittel sowie Zusätze von Kaliumacetat¹⁴⁾ oder Wasser¹⁴⁾ und Borfluorid-ätherat¹⁵⁾ die Ausbeute nicht wesentlich beeinflussen. Außerdem zeigt die Ausbeute zwischen $+20^\circ$ und -20° eine auffallende Temperaturunabhängigkeit. Ein Teil der Ergebnisse ist in Tab. 3 (Versuchsteil) wiedergegeben. Kürzlich haben sich auch WESSELY und Mitarbb.¹⁶⁾ auf andere Weise, jedoch mit ebenso geringem Erfolg, um eine Verbesserung der Ausbeuten der Reaktion bemüht.

Die Übertragung der Reaktion in die Reihe der Östrogene gelang mit Östradiol-17-monoacetat (VI) als Ausgangsmaterial. Das bisher nach einem Patent der SCHE-RING AG., Berlin¹⁷⁾, oder nach K. MIESCHER und C. SCHOLZ¹⁸⁾ nur auf Umwegen zugängliche VI konnte durch Umesterung von Östradiol (V) mit Methylacetat in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure und Cyclohexan auf einfache Weise und in guten Ausbeuten erhalten werden. Das bei der Reaktion entstehende Methanol wird aus

¹⁴⁾ R. CRIEGEE und E. BÜCHNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 563 [1940].

¹⁵⁾ M. FINKELSTEIN, Chem. Ber. 90, 2097 [1957].

¹⁶⁾ W. METLESICS, E. SCHINZEL, H. VILCSEK und F. WESSELY, Mh. Chem. 88, 1069 [1957].

¹⁷⁾ Engl. Pat. 428215, C. 1935 II, 2548.

¹⁸⁾ Helv. chim. Acta 20, 263 [1937].

dem Gemisch als ternäres Azeotrop Cyclohexan/Methylacetat/Methanol, Sdp. 50.8°¹⁹⁾, abdestilliert. Das so gewonnene VI kann ohne weitere Reinigung mit Bleitetraacetat oxydiert werden. Aus dem als Reaktionsprodukt erhaltenen Harz läßt sich das 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (VII) nach Chromatographie an Aluminiumoxyd isolieren. Die gereinigte Verbindung zeigt ein UV-Maximum bei 250 m μ (Abbild. 1) und liefert nach Reduktion mit Zn/Eisessig das Ausgangsmaterial VI. Die Verbindung ist lichtempfindlich.

SPALTUNG DER CHINOLACETATE ZU DEN CHINOLEN

p-Chinole und *p*-Chinolester erleiden in saurem und in alkalischem Milieu leicht Umlagerungen, die je nach Konstitution und Agens zu 1.3- oder 1.4-Diphenolen⁹⁾ bzw. deren Estern oder Halbestern führen^{5,12)}. Aus Tetralin-*p*-chinol (III) wird bei Acetylierung nach THIELE 5.8-Diacetoxy-tetralin erhalten^{6,13)}, während aus dem Acetat II unter ähnlichen Bedingungen 6.8-Diacetoxy-tetralin entsteht⁵⁾. Einwirkung von BF₃ auf II liefert 6-Hydroxy-8-acetoxy-tetralin⁵⁾. Versuche zur Spaltung der Ester von *p*-Chinolen sind u. W. bisher nicht unternommen worden und haben nur bei Anwendung schonender Methoden Aussicht auf Erfolg.

Ansätze zur Spaltung von II mittels der Lipase aus Weizenkeimlingen²⁰⁾ führten ebensowenig zum Erfolg wie Versuche, das Chinol III mittels Diazomethans^{21,22)} oder mit HCl in Methanol in Freiheit zu setzen.

Beim Kochen von VII mit HCl in Methanol kann man dagegen ein gelbes Öl gewinnen, in dem sich papierchromatographisch kein Ausgangsmaterial, jedoch phenolische Produkte neben einer UV-absorbierenden Substanz mit sehr niedrigem *R_F*-Wert nachweisen läßt. Das Versagen derselben Reaktion bei II und der Befund, daß die Acetylgruppe des Östradiol-17-monoacetates (VI) unter denselben Bedingungen ebenfalls abgespalten wird, ließen erwarten, daß sich das 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (IX) gebildet hatte. Tatsächlich kann die papierchromatographisch nachgewiesene Substanz aus dem Reaktionsgemisch als kristallisiertes Produkt isoliert werden, dessen Bruttozusammensetzung mit der Formel IX übereinstimmt. Das UV-Absorptionsmaximum der Verbindung liegt bei 250 m μ (Abbild. 1), und Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig führt zu Östradiol (V). Damit ist die Konstitution IX gesichert. In besseren Ausbeuten und ohne Bildung phenolischer Nebenprodukte kann IX durch Behandeln einer methanolischen Lösung von VII mit *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur erhalten werden.

Die Spaltung der Chinolester gelingt durch basenkatalysierte Umesterung. Nach 15 stdg. Einwirkung von etwa 1/10 der stöchiometrischen Menge Kaliumcarbonat auf eine methanolische Lösung von II bei Raumtemperatur kann man das freie Chinol III, aber kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen. Das isolierte Produkt ist in allen Eigenschaften mit dem bereits früher nach der Methode von BAMBERGER dargestellten III^{6,12)} identisch und zeigt gegenüber dem Chinolacetat II ein um 9 m μ nach kürzeren Wellen verschobenes UV-Maximum (Abbild. 2).

¹⁹⁾ L. H. HORSLEY, Analytic. Chem. **19**, 508 [1947], Nr. 6360.

²⁰⁾ T. P. SINGER und B. H. J. HOFSTEE, Arch. Biochemistry **18**, 229, 245 [1948].

²¹⁾ H. BREDERECK, R. SIEBER und L. KAMPHENKEL, Chem. Ber. **89**, 1169 [1956].

²²⁾ TH. WIELAND und R. K. ROTHaupt, Chem. Ber. **89**, 1176 [1956].

Hauptprodukt (73% Ausb.) mit Schmp. 176–178° isolieren. Die Analyse der Substanz stimmt mit der Zusammensetzung eines Monoacetats von VIII überein, und das gegenüber VII und IX nach 242 m μ verschobene UV-Maximum (Abbild. 1) läßt eine freie 10 ξ -Hydroxygruppe vermuten. In Übereinstimmung damit liefert Behandlung mit Zinkstaub in Eisessig Östradiol-17-monoacetat (VI). Danach handelt es sich um das 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (X). Das Nebenprodukt dieser Reaktion (16% Ausb.) zeigt einen sehr niedrigen R_F -Wert, schmilzt bei 218–221° und absorbiert ebenfalls bei 242 m μ maximal. Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig liefert Östradiol (V), wie für das 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ) (VIII) zu erwarten ist. Werden zur Spaltung von VII größere Mengen von Kaliumcarbonat verwendet, so nimmt die Menge an X ab, aber die Ausbeute an VIII nur mäßig zu, weil größtenteils Verharzung eintritt⁷⁾. Rationeller ist es daher, das bei der alkalikatalysierten Umesterung als Hauptprodukt anfallende X anschließend mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol zu VIII zu spalten.

Herrn Professor BUTENANDT möchte ich für das der Arbeit entgegengebrachte fördernde Interesse herzlich danken. Herrn Prof. Dr. K. JUNKMANN, Schering AG., Berlin, bin ich für das zur Verfügung gestellte Östradiol zu Dank verbunden. Bei der Ausführung der Versuche haben mich Fräulein R. ANGER und Fräulein I. PRINZ durch unermüdlige und geschickte Hilfe unterstützt, die Messung der Spektren verdanke ich Fräulein I. KÖHLER (IR) und Fräulein G. SCHILD (UV).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Mikroanalysen wurden von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Oberfranken, und von A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zur Chromatographie wird Aluminiumoxyd der Fa. WOELM, Eschwege, verwendet und nach H. BROCKMANN und H. SCHODDER standardisiert²³⁾. Als DNPH-Reagenz wird eine gesättigte Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Glykolmonomethyläther (20 mg/ccm) bezeichnet. Zum Neutralwaschen ätherischer Lösungen dient eine gesättigte, wäßrige Lösung von Natriumhydrogencarbonat; *p*-Toluolsulfonsäure wird stets wasserfrei (Schmp. 104–105°) angewendet. Kaliumcarbonatlösung ist $n/10$ K₂CO₃ in Methanol (Faktor 0,8, gegen Phenolphthalein). Wenn nicht anders erwähnt, wird als Petroläther die Fraktion vom Sdp. 60–70° verwendet.

Papierchromatographie: Das Chromatographiegefäß ist an den Wänden mit Filtrierpapier ausgekleidet, das die im Bodenteil befindliche hydrophile Phase (a) (vgl. folg. Tab.) ansaugt und eine gleichmäßige Sättigung des Dampfraumes gewährleistet. Die mobile Phase (b) befindet sich in einem Trog, der auf einem geeigneten Gestell steht; sie wird ständig im Gefäß belassen. Das Gefäß ist 12 Stdn. nach Einbringen der Phasen a und b betriebsfertig. Sie müssen erneuert werden, wenn sich im Trog eine zweite Phase abscheidet. Mit Substanz (20–40 γ) beladene Streifen (Schleicher & Schüll 2043b) werden durch Eintauchen in die mobile Phase bei Raumtemperatur absteigend entwickelt, Laufzeit 5–8 Stdn. Man erkennt chinolide Verbindungen auf dem Papier infolge ihrer intensiven Absorption im durchfallenden UV-Licht, das vorzugsweise aus der Hg-Resonanzlinie 254 m μ besteht (Empfindlichkeit > 5 γ), Phenole nach Anfärben mit Folins Reagenz²⁴⁾ und Räuchern mit Ammoniakdampf (Empfindlichkeit > 5 γ). Größere Mengen von Chinolen und ihren Estern reduzieren Folins Reagenz

²³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 73 [1941].

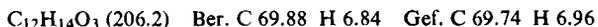
²⁴⁾ O. FOLIN und V. CIOCALTEU, J. biol. Chemistry 73, 627 [1927].

ebenfalls, jedoch erheblich schwächer als Phenole. Die verwendeten Systeme sind wie folgt zusammengesetzt:

	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)

Die R_F -Werte in diesen Systemen (Tab. 2) variieren mit der Wanderungsstrecke der Lösungsmittelfront. Es empfiehlt sich daher, zu Identifizierungszwecken stets die Referenzsubstanzen mitlaufen zu lassen. Östradiol und Östron neigen bei Mengen $> 10 \gamma$ in System A zur Schwanzbildung, besonders dann, wenn der Durchmesser des Startflecks < 2 cm gewählt wird. Besser geeignet für diese Substanzen ist System B.

Tetralin-p-chinolacetat (II): Die Lösung von 14.8 g rohem *Tetralol-(6)* (I)²⁵ in 700ccm Eisessig wird innerhalb von 8 Stdn. unter Rühren portionsweise mit 77 g Bleitetraacetat (87-proz., entsprechend 4 Äquivv. aktivem Acetoxyl²⁶) versetzt. Das Lösungsmittel wird nach 8 Stdn. i. Vak. bei 40° abdestilliert und der Rückstand mit Äther, Wasser und Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Das nach Abdestillieren des Äthers verbleibende dunkle Öl wird bei 1 Torr aus dem Säbelkolben destilliert. Dabei gehen bis 140° Badtemperatur 5–7 g eines gelben, sich an der Luft dunkel färbenden Öls über. Es enthält neben II auch wenig I (System A). Zur Isolierung von II werden 5 g des Öls in 12ccm Benzol gelöst und so lange mit Petroläther (60–70°) versetzt, bis gerade eine Trübung auftritt. Die Lösung wird an Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 2.5 × 120 cm) chromatographiert. Elutionsfolge: 1 / Benzol/Petroläther (1:2), 3.3 / Benzol/Petroläther (1:1), 1 / Benzol. II erscheint nach I in den Benzoleluaten. Die II enthaltenden Fraktionen werden papierchromatographisch ermittelt; sie kristallisieren nach Anspritzen mit Methanol. Eine Trennung von I und II an basischem oder neutralem Aluminiumoxyd derselben Aktivitätsstufe gelingt nicht. Ausbeute 1.16 g Rohprodukt, nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (30–50°) 0.9 g, Schmp. 78–79²⁷).



Das IR-Spektrum zeigt folgende Hauptbanden: $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester) 5.74 μ , $\nu(\text{C}-\text{O}$ konj.) 5.97 μ , $\nu(\text{C}-\text{C}$ konj.) 6.10, 6.18 μ (in KBr).

1 mMol II, gelöst in 80ccm Eisessig und versetzt mit 2mMol Bleitetraacetat, verbraucht innerhalb von 8 Stdn. keine Oxydationsäquivalente, und II läßt sich papierchromatographisch (System A) nachweisen. Nach Zerstörung des Bleitetraacetats mit Glycerin oder Wasser kann II als [2.4-Dinitro-benzol]-⟨1-azo-6⟩-tetralin (IV) in 69-proz. Ausbeute, bezogen auf das eingesetzte II, isoliert werden.

[2.4-Dinitro-benzol]-⟨1-azo-6⟩-tetralin (IV): 103 mg (0.5 mMol) II werden in 15ccm Eisessig gelöst und mit 10ccm DNPH-Reagenz versetzt. Nach 24stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird die mit Kristallen von IV durchsetzte Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand unter Erwärmen in möglichst wenig Benzol aufgenommen. Die bei Filtration über Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. II, 2 × 35 cm) mit Benzol eluierbare rote Bande

²⁵ Handelsübliches I enthält meist ca. 10% β -Naphthol (System A), das durch UV-Messung quantitativ bestimmt werden kann; Reinigung vgl. I. c.⁶).

²⁶ Zur Gehaltsbestimmung vgl. R. C. HOCKETT und W. S. McCLENAHAN, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1670 [1939].

²⁷ Nach $\frac{1}{2}$ Abschluß unserer Untersuchungen⁶) wurde uns die Arbeit von GOODWIN und WITKOP⁵) bekannt, die II ebenfalls durch Oxydation mit Bleitetraacetat dargestellt haben. Es ist uns jedoch nicht gelungen, II allein durch Destillation und ohne chromatographische Reinigung zur Kristallisation zu bringen.

wird aufgefangen: 166 mg, Schmp. 151–152°. Nach Umkristallisieren aus Äthanol oder Cyclohexan 158 mg (96% d. Th.), Schmp. 154–155°.

$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (326.3) Ber. C 58.89 H 4.32 N 17.17 Gef. C 58.86 H 4.34 N 17.23

Bildung von II in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen: Eine Lösung von 3 mMol durch Chromatographie an Aluminiumoxyd von β -Naphthol befreitem I (Schmp. 60–61°, β -Naphthol < 1%) wird mit einer eingestellten Lösung von Bleitetraacetat in Eisessig unter Rühren versetzt. Das Endvolumen des Reaktionsgemisches ist 240–245 ccm. 0.5 ccm des Reaktionsgemisches geben 4 Stdn. nach beendeter Zugabe des Bleitetraacetates keine Jod/Stärke-Reaktion mehr. Nach Entfernen des Lösungsmittels durch Gefriertrocknung wird der Rückstand in 15 ccm Eisessig aufgenommen und mit 10 ccm DNPH-Reagenz versetzt. Nach 20 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird 2 Stdn. auf 80° erhitzt und mit Äther, Wasser und Hydrogencarbonat aufgearbeitet. Der Trockenrückstand wird, wie oben beschrieben, chromatographiert und das erhaltene IV gewogen. Mit diesem Verfahren gewonnene Versuchsergebnisse sind in den Tab. 1 und 3 zusammengefaßt.

Östradiol-17-monoacetat (VI): Die Lösung von 5 g Östradiol (V) in 500 ccm Methylacetat wird mit 5 g *p*-Toluolsulfonsäure sowie 100 ccm Cyclohexan versetzt und im Wasserbad unter gleichzeitigem Durchleiten eines langsamen Stickstoffstromes zum Sieden erhitzt, bis nach 3 Stdn. 250 ccm überdestilliert sind. Dann gibt man nochmals 100 ccm Cyclohexan zu und treibt weitere 250 ccm ab. Der Rückstand, mit Äther, Hydrogencarbonat und Wasser aufgearbeitet, gibt 5.4 g Trockenrückstand, der für die meisten Zwecke genügend reines VI darstellt.

Ist weitere Reinigung erforderlich, so löst man in 150 ccm Benzol und chromatographiert an Aluminiumoxyd (neutral, Akt.-St. IV, 2.5×120 cm). VI wird mit Benzol/Chloroform (10:1) eluiert. Nachwaschen der Säule mit Chloroform liefert Spuren von V; Östradioldiacetat konnte in keinem Falle nachgewiesen werden. Ausbeute 4.25 g VI (74% d. Th.), Schmp. 217–218° (aus Methanol). $[\alpha]_D^{25}$: $+45.5 \pm 2^\circ$ ($c = 2.087$, $CHCl_3$).

$C_{20}H_{26}O_3$ (314.4) Ber. C 76.40 H 8.34 Gef. C 76.38 H 8.42

17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (VII): Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung von 5 g VI in 550 ccm Eisessig wird unter Rühren mit einer Lösung von Bleitetraacetat (4 Äquiv. aktives Acetoxy) in Eisessig innerhalb von 7–8 Stdn. versetzt. Nach etwa 12 Stdn. wird das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt und mit Methylenechlorid, Hydrogencarbonat und Wasser aufgearbeitet. Der Rückstand wird in 8 ccm Benzol aufgenommen und an Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 2.5×120 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1.5 l Benzol, danach mit ca. 3 l Benzol/Chloroform (10:4) und fängt die folgenden Fraktionen (40 ccm) auf:

Frakt. Nr.	Substanzmenge	Beschaffenheit, Identität
1–10	—	—
11–25	1.53 g	gelbes Harz
26–41	0.55 g	gelbes Harz, wenig VII
42–77	1.75 g	kristallin, VII + Harz
78–88	0.09 g	gelbes Harz, wenig VII
89–98	0.07 g	gelbes Harz

Fraktt. 42–77 kristallisieren spontan oder nach Anspritzen mit Methanol. Umkristallisieren aus Methanol gibt 972 mg (16% d. Th.) VII, Schmp. 215–216.5°. Nach Einengen der Mutterlauge werden noch weitere 185 mg (3% d. Th.), Schmp. 198–210°, gewonnen. Der

Trockenrückstand der Mutterlauge und die Randfraktionen der Chromatographie können durch Rechromatographie auf VII aufgearbeitet werden. Wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol und Äthylacetat gibt ein nicht sehr scharf schmelzendes Produkt, Schmp. 218–221°.



Das IR-Spektrum zeigt folgende Hauptbanden: $\nu(\text{C}=\text{O Ester})$ 5.76 μ , $\nu(\text{C}=\text{O konj.})$ 5.99 μ , $\nu(\text{C}=\text{C konj.})$ 6.12, 6.20 μ (in KBr).

Bei Oxydation mit weniger als 4 Äquivv. aktivem Acetoxyl wird in den Fraktionen vor VII unverändertes Ausgangsmaterial VI erhalten. Trennungen von VI und VII an neutralem Aluminiumoxyd gelingen nicht, bei Verwendung von basischem Aluminiumoxyd erscheint das Diacetat VII zuerst und dann das Phenol VI.

Umesterung der Chinolester durch Säuren- und Basenkatalyse

Mit HCl in der Wärme

103 mg (0.5 mMol) Tetralin-*p*-chinolacetat (II), gelöst in 10 ccm Methanol, werden mit 0.2 ccm konz. Salzsäure 4 Stdn. rückfließend unter Stickstoff gekocht. Nach Aufarbeitung mit Äther, Hydrogencarbonat und Wasser erhält man als Verdampfungsrückstand ein gelbes Harz, das auch nach Anspritzen mit Methanol nicht kristallisiert. Bei der papierchromatographischen Untersuchung sowohl der Reaktionslösung als auch des Harzes ist kein Tetralin-*p*-chinol (III) nachweisbar.

17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (IX): 372 mg (1 mMol) VII, gelöst in 20 ccm Methanol, werden mit 0.3 ccm konz. Salzsäure 4 Stdn. unter Stickstoff (Rückfluß) gekocht. Dann wird der Ansatz in Wasser gegossen und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Es lassen sich 89 mg, Schmp. 85–124°, abfiltrieren. Aus dem Filtrat kristallisieren allmählich bei 0° Nadelchen von IX, 95 mg (29% d. Th.), Schmp. 182–185°. Die erste Fraktion wurde nicht weiter untersucht.

*Mit *p*-Toluolsulfonsäure in der Wärme*

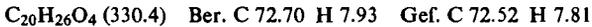
17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (IX): 186 mg (0.5 mMol) VII werden zusammen mit 186 mg (1 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure in 35 ccm Methanol gelöst und innerhalb von 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Es werden 3 \times 10 ccm Methanol langsam (10 ccm/30 Min.) unter Durchleiten von Stickstoff abdestilliert und jeweils wieder durch 10 ccm frisches Methanol ersetzt. Nach Abdestillieren der letzten 10-ccm-Portion wird der Rückstand (ca. 25 ccm) mit Chloroform und Wasser aufgearbeitet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bleiben 181 mg eines gelben Öls zurück. Papierchromatographie einer Probe (System B) zeigt außer IX einen mit Folins Reagenz erscheinenden Fleck, der einen etwas größeren R_F -Wert als IX hat. Das Öl kristallisiert teilweise nach Anspritzen mit 0.1 ccm Isopropylalkohol. Die isolierten Kristalle ergeben nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol 57 mg (34% d. Th.), Schmp. 181–183°.

Östradiol (V): 314 mg (1 mMol) Östradiol-17-monoacetat (VI), mit 314 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 35 ccm Methanol gelöst, ergeben nach Abdestillieren des Methanols und Aufarbeiten wie oben 289 mg Trockenrückstand, in dem sich papierchromatographisch (System B) nur Östradiol nachweisen läßt. Umkristallisieren aus 95-proz. Äthanol gibt 197 mg (73% d. Th.) V, Schmp. 175–176°. Aus der Mutterlauge kann noch weiteres V gewonnen werden.

*Mit *p*-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur*

17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetat (IX): 186 mg (0.5 mMol) VII, gelöst in 35 ccm Methanol, werden mit 129 mg (0.75 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 24 stdg. Auf-

bewahren bei Raumtemperatur wird am Rotationsverdampfer bei 20° auf die Hälfte eingengt und mit frischem Methanol wieder auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Dies wird nach 24 Stdn. wiederholt. Nach 72 Stdn. wird nur auf die Hälfte eingengt und das Reaktionsgemisch mit Chloroform und Wasser aufgearbeitet. Das als Verdampfungsrückstand erhaltene Öl kristallisiert langsam durch. Man verfolgt den Fortgang der Umesterung durch Papierchromatographie kleiner Proben (0.02 ccm, System B) nach 24, 48 und 72 Stdn. und überzeugt sich gleichzeitig, daß keine phenolischen Produkte vorhanden sind. Nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol 113 mg (69% d. Th.), Schmp. 188–190°.



Das IR-Spektrum zeigt folgende Hauptbanden: $\nu(\text{OH})$ 2.83 μ , $\nu(\text{C}=\text{O}$ Ester) 5.72 μ , $\nu(\text{C}=\text{O}$ konj.) 5.98 μ , $\nu(\text{C}=\text{C}$ konj.) 6.12, 6.20 μ (in KBr).

Östradiol (V): 157 mg (0.5 mMol) *Östradiol-17-monoacetat (VI)* liefern nach derselben Behandlung 131.5 mg Verdampfungsrückstand. Nach Umkristallisieren aus Methanol 93 mg (68% d. Th.) *V*, Schmp. 175–176°. Aus der Mutterlauge läßt sich noch weiteres *V* gewinnen.

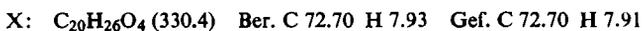
Mit Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur

Tetralin-p-chinol (III): 412 mg (2 mMol) *Tetralin-p-chinolacetat (II)*, gelöst in 57 ccm Methanol, werden 15 Stdn. mit 2.5 ccm Kaliumcarbonatlösung bei Raumtemperatur gehalten; dann wird die leicht gelbliche Lösung mit 0.2 ccm Eisessig angesäuert. Man entnimmt 0.03 ccm zur Papierchromatographie (System B). Außer dem Chinolfleck findet man einen schwachen, im UV absorbierenden Fleck mit $R_F \approx 0.5$. Chinolacetat oder phenolische Substanzen treten nicht auf. Die angesäuerte Lösung wird am Rotationsverdampfer ohne äußere Erwärmung zur Trockne gebracht und der kristalline Rückstand mit Chloroform und Wasser aufgearbeitet. Der schwach gelblich gefärbte Trockenrückstand (370 mg) ergibt nach Umkristallisation aus Essigester 241 mg (74% d. Th.) *III*, Schmp. 123–124°, nach Umkristallisieren aus Methanol und Essigester Schmp. 125–126°.



Das IR-Spektrum zeigt folgende Hauptbanden: $\nu(\text{OH})$ 3.06 μ , $\nu(\text{C}=\text{O}$ konj.) 6.00 μ , $\nu(\text{C}=\text{C}$ konj.) 6.21 μ (in KBr).

17 β -Hydroxy-östra-p-chinol-(10 ξ) (VIII) und 17 β -Acetoxy-östra-p-chinol-(10 ξ) (X): 372 mg (1 mMol) *VII*, gelöst in 25 ccm Methanol, werden mit 1.25 ccm Kaliumcarbonatlösung 15 Stdn. unter Stickstoff aufbewahrt. Dann wird die schwach rosa gefärbte Lösung mit 0.2 ccm Eisessig angesäuert, wobei Farbumschlag nach Gelb eintritt. Papierchromatographie von 0.02 ccm der Lösung (System B und C) zeigt, daß neben VIII und X kein VII mehr vorhanden ist; phenolische Produkte sind nicht nachweisbar. Die angesäuerte Lösung wird am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur zur Trockne gebracht und mit Chloroform und Wasser aufgearbeitet. Der krist. Trockenrückstand (325 mg) ist nur ganz schwach gelblich gefärbt. Er wird mit 2 ccm Chloroform digeriert, evtl. nicht gelöstes VIII abgesaugt und das Filter mit 2 \times 0.5 ccm Chloroform gewaschen. Der Filtrerrückstand wird mit der später gewonnenen Chromatographiefraktion von VIII vereinigt. Das Filtrat (zusammen 3 ccm) versetzt man mit ebensoviel Benzol und chromatographiert diese Lösung an Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, I \times 100 cm). X wird mit Benzol/Chloroform (1:1), VIII mit Chloroform eluiert. In den ersten Fraktionen erscheint vor X eine Substanz in geringer Menge (2.2 mg), die in System B in der Front läuft, nur schwach UV absorbiert und Folin-negativ ist. Ausb. 273 mg *X* (73% d. Th.), Schmp. 178–179° (aus Tetrachlorkohlenstoff), 47 mg *VIII* (16% d. Th.), Schmp. 218–221° (aus Methanol oder Methanol/Essigester).



Das IR-Spektrum zeigt folgende Hauptbanden: $\nu(\text{OH})$ 2.90 μ , $\nu(\text{C}=\text{O Ester})$ 5.74 μ , $\nu(\text{C}=\text{O konj.})$ 5.96 μ , $\nu(\text{C}=\text{C konj.})$ 6.11, 6.19 μ (in KBr).

VIII: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288.4) Ber. C 74.97 H 8.39 Gef. C 75.22 H 8.20

Das IR-Spektrum zeigt die folgenden Hauptbanden: $\nu(\text{OH})$ 2.84, 3.02, $\nu(\text{C}=\text{O})$ konj. 5.96 μ mit Schulter bei 5.99 μ , $\nu(\text{C}=\text{C konj.})$ 6.12, 6.21 μ (in KBr).

Tab. 2. R_F -Werte einiger Phenole, Chinole und Chinolacetate in den Systemen A, B und C für 40 cm Laufstrecke der Lösungsmittelfront

Substanz	R_F -Werte in System		
	A	B	C
β -Naphthol	0.51	0.52	0.87
Tetralol-(6) (I)	0.80	0.77	0.90
Tetralin- <i>p</i> -chinolacetat (II)	0.70	0.52	0.90
Tetralin- <i>p</i> -chinol (III)	0.14	0.14	0.64
Östradiol (V)	0.15	0.10	0.82
Östradiol-17-monoacetat (VI)	0.83	0.73	0.90
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (VII)	0.84	0.62	0.90
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (VIII)	0.01	0.02	0.43
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (IX)	0.14	0.05	0.90
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (X)	0.59	0.44	0.90
Östron	0.63	0.38	0.90

Tab. 3. Abhängigkeit der Ausbeute an II von den Versuchsbedingungen bei Oxydation von I mit Bleitetraacetat (3 Äquiv. aktives Acetoxy). Bei I wurde die Lösung des Oxydationsmittels in 180, bei 2 in 240 Min. zugegeben, in allen anderen Fällen innerhalb von 1 Minute. Zweifache Ausbeuteangaben bedeuten Doppelbestimmungen

Lfd. Nr.	Rkt.-Temp. C	Pb(Ac) ₄ gelöst in Eisessig ccm	Phenol gelöst in Lösungsmittel ccm	Ausbeute %	Schmp. IV °C
1	20	78	Eisessig 90 Chloroform 60	13	149–150
2	1 bis 2	78	Eisessig 90 Chloroform 60	14	148–150
3	40 bis -20	59	Eisessig 50 Chloroform 130	16	139–142
4	40 bis 20	67	Chloroform 180	15	143–147
5	20	65	Eisessig 200 BF ₃ -Ätherat 1.5	20, 17	151 152
6	20	55	Eisessig 200 0.5 <i>m</i> KAc	14, 14	149–151
7	20	70	Eisessig 161 Wasser 8.5	17	147–150

Tab. 4. Papierchromatographische Identifizierung der bei Reduktion der dargestellten Chinole und -ester mit Zn/Eisessig entstehenden Phenole

Chinolide Verbindung	System	Reaktionsprodukt identisch mit
Tetralin- <i>p</i> -chinol (III)	A	Tetralol-(6) (I)
Tetralin- <i>p</i> -chinolacetat (II)	A	
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (VIII)	B	Östradiol (V)
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (VII)	B	Östradiol-17-monoacetat (VI)
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ)-acetat (IX)	B	Östradiol (V)
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 ξ) (X)	B	Östradiol-17-monoacetat (VI)

Reduktion der Chinole und -ester mit Zn/Eisessig

0.01 mMol der chinoliden Verbindung, gelöst in 1 ccm Eisessig, werden 15 Min. mit 20 mg Zinkstaub magnetisch gerührt. Danach entnimmt man der Reaktionslösung 0.02 ccm und chromatographiert zur Identifizierung des entstandenen Phenols in System A, B oder C. Bei den in Tab. 4 aufgeführten Substanzen tritt das erwartete Phenol als einziger Folin-aktiver Fleck auf; UV-absorbierende Flecke werden nicht beobachtet.

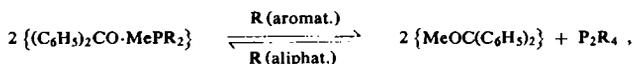
KURT ISSLEIB und ALFRED TZSCHACH

Alkali-Phosphorverbindungen und ihr reaktives Verhalten, II¹⁾**Über Reaktionen der Alkali-Phosphorverbindungen
mit aromatischen Ketonen**

Aus dem Anorganisch-Chemischen Institut der Universität Jena

(Eingegangen am 11. Februar 1959)

Aus Alkali-Phosphorverbindungen, Me_3P , Me_2PR oder MePR_2 und aromatischen Ketonen entstehen in Tetrahydrofuran, Dioxan bzw. Äther die entsprechenden Metallketylen. Die Ketylnatur wird einmal durch die Hydrolysenprodukte, zum anderen durch Vergleich der Absorptionsspektren der Reaktionslösungen mit denen reiner Metallketylösungen bewiesen. — Diäthylphosphin-lithium bildet mit Benzophenon in Äther ein unlösliches, farbloses Addukt $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO} \cdot \text{LiP}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Die Wechselwirkung der Alkali-Phosphorverbindungen mit Benzophenon führt zu einem Gleichgewicht



das bei den aliphatischen Vertretern nahezu auf der linken Seite liegt, während die Addukte der aromatischen Derivate in Lösung sofort in Metallketylen und Tetraaryl-diphosphin zerfallen.

Die Aryl- bzw. Alkyl-Element-Lithiumverbindungen der Hauptgruppenelemente unterscheiden sich in Aufbau und chemischem Verhalten wesentlich voneinander. Einmal beobachtet man die Bildung von Komplexverbindungen der allgemeinen Formel $\text{LiMe}^n\text{R}_{n+1}$, die als Addukte des LiR an Me^nR_n aufzufassen sind, zum anderen existieren von den Elementen der 4., 5. und 6. Hauptgruppe Aryl- bzw. Alkyl-Element-Lithiumverbindungen, die sich von den entsprechenden Hydriden Me^nH_n ableiten und z. T. als Salze der Formel $\text{LiR}_{n-1}\text{Me}^n$ zu betrachten sind. Während die ersteren in ätherischer Lösung mit ihren metallorganischen Komponenten Dissoziationsgleichgewichte ausbilden²⁾, was an ihrer Umsetzung mit Benzophenon er-

¹⁾ I. Mittel.: K. ISSLEIB und A. TZSCHACH, Chem. Ber. **92**, 1118 [1959].

²⁾ G. WITTIG, F. J. MEYER und G. LANGE, Liebigs Ann. Chem. **571**, 167 [1951].