

ERICH HECKER, RUDOLF LATTRELL und ELISABETH MEYER

Zur Chemie der *p*-Chinole, V¹⁾**Stereochemie des Tetralin-*p*-chinols und der Östra-*p*-chinole-(10)**

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 12. Oktober 1961)

Racem. Tetralin-*p*-chinol wird über die Strychninsalze der sauren 3-Nitro-phthal-säureester in die optischen Antipoden zerlegt. Die Konfiguration und Konformation der Antipoden wird diskutiert und zur Konfiguration und Konformation der Östra-*p*-chinole auf Grund des optischen Verschiebungssatzes und der Rotationsdispersion in Beziehung gesetzt. Daraus ergibt sich die absolute Konfiguration der Antipoden des Tetralin-*p*-chinols.

Bei der Oxydation von Tetralol-(6) mit Bleitetraacetat in Eisessig^{2,3)} wird Tetralin-*p*-chinolacetat als Racemat erhalten. Die Östra-*p*-chinol-(10 ξ)-acetate, die durch entsprechende Oxydation von Östradiol-(17 β)-monoacetat bzw. Östron entstehen, fallen dagegen konfiguratив einheitlich, jedoch mit unbekannter Stellung der 10-Acetoxy-Gruppe^{3,4,5)} an. Im Hinblick auf die Reaktionen dieser Verbindungen und die der entsprechenden *p*-Chinole erscheint es wünschenswert, das Tetralin-*p*-chinol in die Antipoden zu spalten und seine Stereochemie sowie die der Östra-*p*-chinole-(10) zu klären^{6,7)}.

Die Darstellung größerer Mengen Tetralin-*p*-chinol über die Oxydation von Tetralol-(6) mit Bleitetraacetat ist langwierig, weil das Chinolacetat aus dem Rohprodukt der Oxydation chromatographisch abgetrennt werden muß. Bei der Darstellung des *p*-Chinols durch Umlagerung von 6-Hydroxylamino-tetralin in 10-proz. Schwefelsäure⁸⁾ ist die Trennung von 5- und 6-Nitro-tetralin durch Destillation ein zeitraubender und nicht ungefährlicher Schritt.

Das bei der Nitrierung von Tetralin⁹⁾ anfallende Gemisch von 5- und 6-Nitro-tetralin mit höher nitrirten Produkten läßt sich durch sorgfältige fraktionierte Destillation an einer wirksamen Kolonne im Vakuum trennen¹⁰⁾, zeigt aber nach unseren Erfahrungen eine Neigung zur autokatalytischen Zersetzung, die in mehreren Fällen zu einer explosionsartigen Reaktion des Destillationsgutes führte.

1) IV. Mittel.: E. HECKER, Chem. Ber. **95**, 977 [1962], vorstehend.

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

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

4) E. HECKER, Naturwissenschaften **46**, 514 [1959]; E. HECKER und E. WALK, Chem. Ber. **93**, 2928 [1960].

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

6) E. HECKER, Habilitationsschrift München 1960.

7) Auszugsweise vorgetragen auf der Chemiedozententagung der GDCh, München, 24.–27. 5. 1961; vgl. Angew. Chem. **73**, 539 [1961].

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

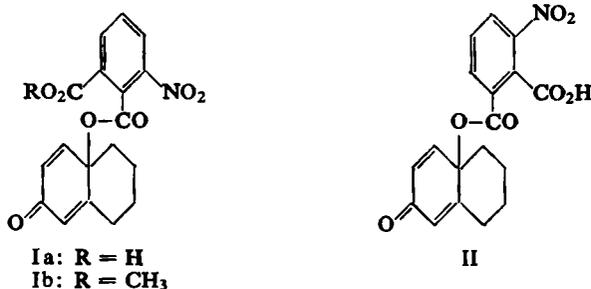
9) G. SCHROETER, Liebigs Ann. Chem. **426**, 17 [1922], dort S. 39.

10) W. DAVIS, J. L. EVERETT und W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1331, u. zw. S. 1336.

Es wurde deshalb versucht, diese destillative Trennung unter Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit der α - bzw. β -Nitrogruppe zu umgehen. Behandelt man eine Lösung des Gemisches der Nitroverbindungen in Äthanol mit Zinkstaub und Ammoniumchlorid, so kann man dem Reaktionsgemisch 6-Hydroxylaminotetralin durch Ausschütteln mit 10-proz. Schwefelsäure entziehen. Im ätherischen Überstand bleibt ein Gemisch der unveränderten 5-Nitroverbindung mit 6.6'-Azoxytetralin zurück. Der saure wäßrige Extrakt wird in üblicher Weise⁸⁾ mit Benzol in der Wärme perforiert. Aus den harzigen Rückständen der Benzolextrakte läßt sich das Tetralin-*p*-chinol isolieren. Nach diesem modifizierten Verfahren können auch große Mengen des Chinols gefahrlos und in kurzer Zeit bereit werden.

Tetralin-*p*-chinol reagiert nicht mit Phthalsäure-anhydrid. Versuche mit und ohne Verdünnungsmittel wie Chloroform und Methylenchlorid und mit verschiedenen Konzentrationen von Chinol und Pyridin liefern bei Temperaturen bis 115° entweder unverändertes Ausgangsmaterial oder führen bei extremen Versuchsbedingungen zur Zerstörung des chinoliden Systems. Mit dem reaktionsfähigeren 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid läßt sich das Chinol in Gegenwart von Pyridin bei 45° quantitativ zu 3-Nitro-phthalsäure-estern umsetzen.

3-Nitro-phthalsäure kann sowohl Säure-(1)-ester-(2) (Ia) als auch Säure-(2)-ester-(1) (II) bilden. Nach Literaturangaben¹¹⁻¹³⁾ entsteht aus Dicarbonsäure und Alkohol bei saurer Katalyse bevorzugt der Typ II, mit Säureanhydrid/Pyridin und Alkohol bevorzugt Typ I.



Aus Tetralin-*p*-chinol wird unter den oben angegebenen Bedingungen ein Gemisch zweier saurer Ester erhalten. Umkristallisieren des Reaktionsgemisches aus Methanol liefert einen sauren, bei 172° schmelzenden, papierchromatographisch einheitlichen Ester, dessen Menge etwa 80% des Rohgemisches ausmacht. Wird der Rückstand aus Glykol-monomethyläther umkristallisiert, so fällt ein zweiter saurer Ester, Schmp. 192°, ebenfalls in papierchromatographisch einheitlichem Zustand an. Das Mengenverhältnis der beiden Ester im Ausgangsgemisch liegt etwa bei 4:1. Gemäß der oben erwähnten Regel sollte es sich bei dem in größerer Ausbeute entstehenden Ester um den Säure-(1)-ester-(2) (Ia) handeln. Dies kann durch Vergleich der R_F -Werte der beiden sauren Ester mit R_F -Werten authent. Verbindungen vom Typ I bzw. II bestätigt werden (vgl. Versuchsteil).

11) R. WEGSCHEIDER und A. LIPSCHITZ, Mh. Chem. 21, 787 [1900].

12) W. MARCKWALD und A. MCKENCIE, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 485 [1901].

13) F. A. A. ELHAFAZ und D. J. CRAM, J. Amer. chem. Soc. 74, 5846 [1952].

Racemische *p*-Chinole sind bisher vermutlich deshalb noch nicht in ihre Antipoden getrennt worden, weil es keine Methode gab, die empfindlichen *p*-Chinolester unter Erhalt des *p*-chinoliden Systems zu spalten. Dazu hat sich die mit Kaliumcarbonat katalysierte Umesterung in Methanol³⁾ bewährt, die die entsprechenden *p*-Chinole aus Acetaten in guten Ausbeuten liefert. Dieses Verfahren sollte auch die Freisetzung des Tetralin-*p*-chinols aus sauren Phthalsäure-estern ermöglichen.

Überraschenderweise gelang jedoch die Spaltung des sauren racem. 3-Nitro-phthalsäure-esters Ia zum racem. Chinol mit Kaliumcarbonat in Methanol unter den üblichen Bedingungen nicht und Verschärfung der Reaktionsbedingungen führte zu phenolischen Umlagerungsprodukten. Als Ursache für das Ausbleiben der Umesterung kann ein Abschirmeffekt des Carboxylations in Ia diskutiert werden, der den nucleophilen Angriff des Anions an der Carbonyllücke der Esterbindung verhindert. Wenn dies der Fall ist und wenn die Verhältnisse der Reaktionsgeschwindigkeiten günstig liegen, muß der Effekt durch Veresterung der freien Carboxylgruppe zu beheben sein. Tatsächlich kann der neutrale Ester Ib mit 2 Äquiv. Kaliumcarbonat in Methanol gespalten werden. Man erhält nach 5 Tagen bei Raumtemperatur neben 25% d. Th. unverändertem Ausgangsmaterial 37% d. Th. des *p*-Chinols und den zu erwartenden 3-Nitro-phthalsäure-dimethylester.

Zur Spaltung in die optischen Antipoden wird der racem. saure Ester Ia in das Strychninsalz übergeführt und dieses aus wäßrigem Aceton fraktioniert kristallisiert. Die Salze mit Brucin, Cinchonin und Cinchonidin sowie andere Lösungsmittel als Aceton erwiesen sich als ungeeignet. Auf die im Versuchsteil näher beschriebene Weise erhält man als Kristallisat ein optisch reines Strychninsalz mit $[\alpha]_D -12^\circ$, während sich in der Mutterlauge das andere Diastereomere anreichert, das nach Reinigung $[\alpha]_D +14^\circ$ zeigt (Tab. 1). Die Spaltung der optisch reinen Salze mit Salzsäure liefert die beiden optisch aktiven sauren 3-Nitro-phthalsäure-ester-(2) (Tab. 1). Sie werden mit Diazomethan in die neutralen Diester übergeführt und in der für das Racemat Ib beschriebenen Weise zu den optisch aktiven Tetralin-*p*-chinolen gespalten (Tab. 1).

Tab. 1. Spaltung racem. Tetralin-*p*-chinols in die optischen Antipoden. Die spezif. Drehungen $[\alpha]_D$ der Strychninsalze sind in Alkohol/Chloroform (4:1), die übrigen in Dioxan gemessen. Schmp. racem. Tetralin-*p*-chinols 125–126³⁾; $[M]_D$ = molekulare Drehung

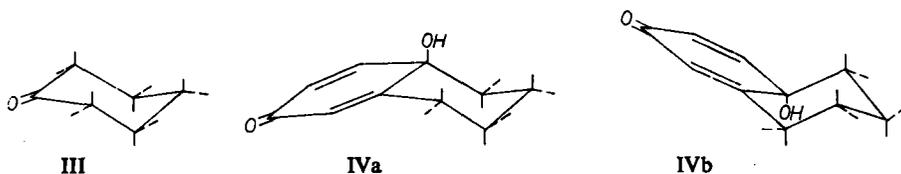
Verbindung	Schmp.	$[\alpha]_D$	$[M]_D$	Schmp.	$[\alpha]_D$	$[M]_D$
Strychninsalze	—	+14°	—	—	-12°	—
3-Nitro-phthalsäure-ester-(2)	170–171°	-62°	-221	173–174°	+62°	+221
Tetralin- <i>p</i> -chinole	118–119	-112°	-184	119–120°	+111°	+182

Es ist bemerkenswert, daß die Schmelzpunkte der optisch aktiven *p*-Chinole eindeutig unter dem des Racemates liegen. — Die in Kaliumbromid gemessenen IR-Spektren der 3-Nitro-phthalsäureester der Antipoden unterscheiden sich deutlich im CO-Schwingungsbereich um 6 μ sowie zwischen 11 und 15 μ . Die IR-Spektren der (-)- und (+)-Antipoden in Kaliumbromid sind identisch, unterscheiden sich aber erheblich von dem IR-Spektrum des Racemates, besonders im Bereich zwischen 7 und 8 μ , aber auch im Bereich der Gerüstschwingungen. Die Unterschiede gehen auf verschie-

dene Kristallgitter zurück, denn die in Chloroform gemessenen Spektren der Verbindungen sind vollkommen identisch¹⁴). Ähnliche Befunde sind auch zwischen racem. α -Indanol und seinen optischen Antipoden¹⁵), sowie an optisch aktiven Aminosäuren und ihren Racematen erhoben worden¹⁶).

Die Isolierung der optisch aktiven Chinole weist darauf hin, daß die Umesterung als O-Acylspaltung verläuft, eine partielle Racemisierung kann jedoch zunächst nicht ausgeschlossen werden, zumal Racemate gewöhnlicher tertiärer Alkohole als über saure Phthalate schwer spaltbar gelten¹⁷). Auch bei einigen Estern optisch aktiver sekundärer Allylalkohole wurde gefunden, daß bei der Verseifung in neutraler oder saurer Lösung zumindest partielle Racemisierung eintritt. In alkoholischen Lösungen entstehen — ebenfalls unter Racemisierung — entsprechende Äther der Carbinole¹⁸). Solche Racemisierungen verlaufen unter O-Alkylspaltung über Carboniumionen. Im Hinblick darauf sind Untersuchungen von E. A. BRAUDE und Mitarbeitern¹⁹) von besonderem Interesse, die durch kinetische Messungen an Alkoholen vom Typus $XCH(OH)-CH=CH-CH_3$ gezeigt haben, daß die Allylumlagerung zum Typus $XCH=CH-CH(OH)-CH_3$ umso leichter erfolgt, je stärker elektronenliefernd der Substituent X ist. Umgekehrt erschwert eine benachbarte Carbonylgruppe als elektronenaffiner Substituent die Umlagerung. Danach darf man annehmen, daß auch die Carbonylgruppe in den *p*-Chinolen der Ausbildung von Carboniumionen entgegenwirkt. Dafür spricht die im Vergleich zu einem Carboniumion zu erwartende stärkere Mesomerie-Stabilisierung des bei O-Acylspaltung als Zwischenstufe fungierenden Chinolanions. Diese Überlegungen machen es wahrscheinlich, daß selbst eine partielle Racemisierung bei der Spaltung der optisch aktiven 3-Nitro-phthalsäuremethylester-(1)-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2) zu (+)- bzw. (-)-Tetralin-*p*-chinol nicht eintritt.

Ein abgerundetes Bild der sterischen Verhältnisse an C-9 des Tetralin-*p*-chinols ergibt sich aus der Konformation des Chinols, die sich aus der des Cyclohexanons (III)²⁰) ableiten läßt. Man darf annehmen, daß sich die Konformation des hydrierten Ringes des Tetralin-*p*-chinols nicht wesentlich von der des Cyclohexanons unterscheidet. Da ferner das Dienonsystem eben sein muß, ist nur eine „quasi äquatoriale“ Anellierung an die Sesselform des hydrierten Ringes möglich. Dem tertiären Hy-



14) vgl. l. c. 6); die IR-Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“ (Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., Butterworths Sci. Publ., London) erscheinen.

15) W. HÜCKEL und F. MÖSSNER, Liebigs Ann. Chem. 637, 57 [1960].

16) H. BROCKMANN und H. MUSSO, Chem. Ber. 89, 241 [1956].

17) E. A. BRAUDE, Annu. Rep. Progr. Chem. 1949, 122.

18) E. A. BRAUDE, Annu. Rep. Progr. Chem. 1949, 120.

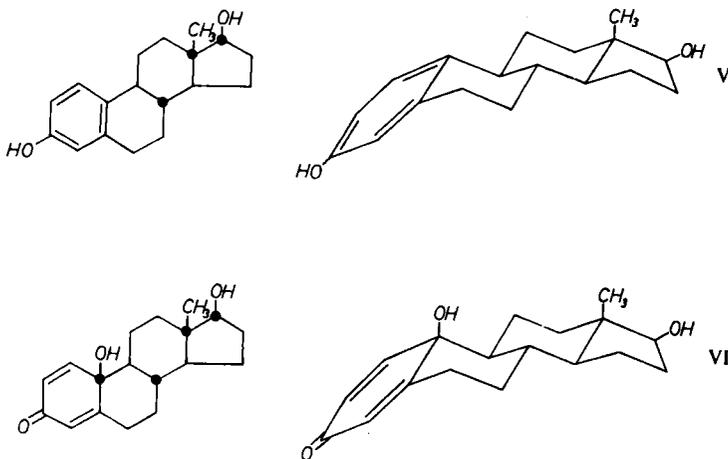
19) E. A. BRAUDE, Quart. Rev. [chem. Soc., London] 4, 404 [1950].

20) W. G. DAUBEN und K. S. FITZGER, in M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, John Wiley Sons, New York 1956, S.40.

droxyl kommt demnach zwangsläufig axiale Konformation zu, und die beiden Antipoden des Tetralin-*p*-chinols unterscheiden sich dadurch, daß die axiale OH-Gruppe einmal über (IV a), und einmal unter die Ebene des Moleküls zeigt (IV b).

Die *p*-Chinole der Östranreihe besitzen mehrere Asymmetriezentren. Die lange vermutete diäquatoriale *trans*-Verknüpfung der hydrierten Ringe im Östradiol-(17 β) kann für die Verknüpfung der Ringe C und D ²¹⁾ und neuerdings auch für die Ringe B und C ²²⁾ als bewiesen gelten. Auch die „quasi äquatoriale“ β -Konfiguration der 17-Hydroxygruppe des Östradiols-(17 β) ist experimentell gesichert ²³⁾. Dementsprechend kommt dem Östradiol-(17 β) die Konfiguration und Konformation V zu.

Wegen der ebenen Anordnung des Dienonringes können die Ringe A und B auch im Falle des 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinols-(10 ξ) nur „quasi äquatorial“ verknüpft sein. Das bedeutet für den neu eingeführten Substituenten in 10-Stellung wie beim Tetralin-*p*-chinol axiale Konformation und damit wegen der bereits vorhandenen Ringverknüpfungen β -Konfiguration VI. Dies ist auch der Fall, wie aus dem Gang der molekularen Drehungen beim Übergang von Östra-*p*-chinolen-(10) zu entsprechenden



Tab. 2. Spezif. und molekulare Drehungen von Östra-*p*-chinolen-(10) und ihren Acetaten in Dioxan

Substanz	$[\alpha]_D^{25}$	$[M]_D$	$\Delta[M]_D$
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 β)	-28° *)	- 81	- 68
17 β -Hydroxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 β)-acetat	-45° **)	-149	
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 β)	-17° ***)	- 56	-71
17 β -Acetoxy-östra- <i>p</i> -chinol-(10 β)-acetat	-34° ***)	-127	
17-Oxo-östra- <i>p</i> -chinol-(10 β)	+58° ***)	+166	-64
17-Oxo-östra- <i>p</i> -chinol-(10 β)-acetat	+31° ***)	+102	

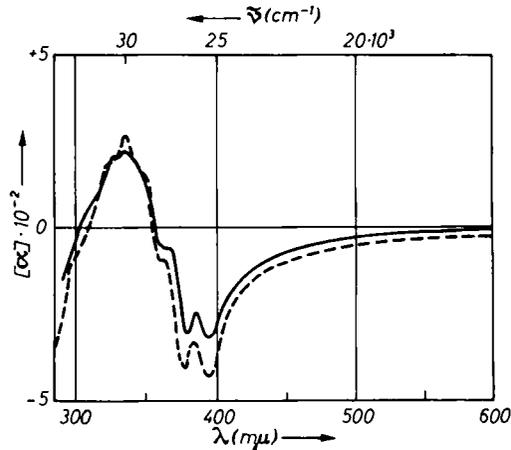
*) 1.7% **) 2% ***) 1%

21) A. HEUSNER, Angew. Chem. 63, 59 [1951].

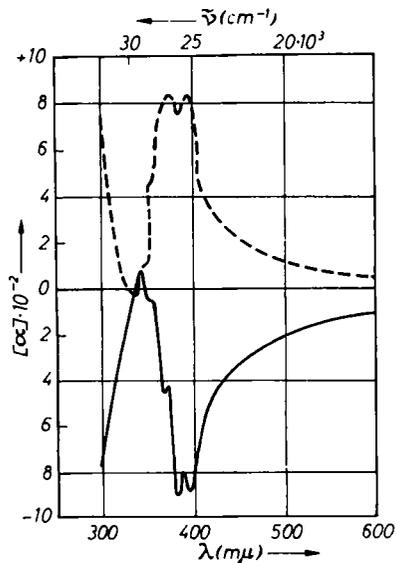
22) W. S. JOHNSON und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 80, 661 [1958], u. zw. S. 671.

23) T. F. GALLAGHER und T. H. KRITCHEVSKY, J. Amer. chem. Soc. 72, 882 [1950].

p-Chinol-(10)-acetaten (Tab. 2) und einem Vergleich der Rotationsdispersionskurven von 17 β -Hydroxy-östra-*p*-chinol-(10 β) VI bzw. dessen 17 β -Acetat (Abbild. 1) mit denjenigen von Steroid-1.4-dien-3-onen gesicherter 10 β -Konfiguration²⁴⁾ hervorgeht. Damit ist die axiale β -Konfiguration der vom Östran abgeleiteten *p*-Chinole-(10)



Abbild. 1. Rotationsdispersionskurven für 17 β -Hydroxy- (VI, ---) und 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinol-(10 β) (—) in Dioxan



Abbild. 2. Rotationsdispersionskurven der optisch aktiven Tetralin-*p*-chinole in Dioxan, (-)-drehender Antipode (—), (+)-drehender Antipode (---)

²⁴⁾ C. DJERASSI, R. RINIKER und B. RINIKER, J. Amer. chem. Soc. 78, 6362, 6377 [1956], u. zw. Fig. 7 bzw. 14.

auch experimentell gesichert. Sie ist identisch mit Konfiguration und Konformation der 10-Methylgruppe natürlicher Steroide²⁵⁾.

Da die absolute Konfiguration der Steroide der konventionellen Schreibweise entspricht²⁶⁾, ist es möglich, auch eine Entscheidung über die absolute Konfiguration der beiden Antipoden des Tetralin-*p*-chinols zu treffen. Ein Vergleich der molekularen Drehungen (Tab. 1) der optisch aktiven Tetralin-*p*-chinole mit den Drehungen ihrer 3-Nitro-phthalsäure-halbestere zeigt, daß beim minus drehenden Antipoden die Drehung durch Veresterung um 39 Einheiten negativer wird, beim anderen Antipoden jedoch um ebenso viel positiver. Bei sämtlichen dargestellten Östra-*p*-chinolen (Tab. 2) wird die molekulare Drehung beim Übergang vom Chinol zum Acetat negativer. Entsprechend dem optischen Verschiebungssatz muß also die absolute Konfiguration des (+)-drehenden Antipoden derjenigen der Steroid-*p*-chinole gerade entgegengesetzt sein. Dies bestätigt auch der Vergleich der Rotationsdispersionskurven der beiden Antipoden (Abbild. 2) mit den Kurven der Östra-*p*-chinole-(10 β) (Abbild. 1), die das 2-gipfelige Maximum zwischen 350 und 400 m μ bei negativen Drehwerten haben. Danach zeigt die Hydroxylgruppe des (–)-drehenden Tetralin-*p*-chinols über (IV a), die des (+)-drehenden Tetralin-*p*-chinols unter (IV b) die Molekülebene.

Für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit möchten wir Herrn Prof. BUTENANDT sehr herzlich danken. Fr. I. KÖHLER (IR) und Fr. G. SCHILD (UV) verdanken wir die Spektren, der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. K. DJERASSI, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Stanford University, Calif., USA, die Rotationsdispersionskurven.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Mikroanalysen sind von Dr. A. SCHOELLER, Kronach/Oberfranken, und A. BERNHARDT, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zur Chromatographie wird standardisiertes Aluminiumoxyd der Fa. Woelm, Eschwege, verwendet. Feuchte Extrakte werden stets mit frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Alkoholfreie Diazomethanlösungen werden aus Diactin (Merck) hergestellt²⁷⁾. Man ermittelt ihren Gehalt durch Titration von im Überschuß angewendeter *p*-Nitro-benzoesäure, Schmp. 237,5–238°, gegen Phenolphthalein. Die Östra-*p*-chinole-(10 β) und ihre Acetate werden dargestellt, wie früher beschrieben^{1,3,4)}.

Spezifische Drehungen sind, wenn nicht anders vermerkt, in 1-proz. Lösung im Kreispolarmeter Zeiß-Winkel (Fehlergrenze $\pm 2^\circ$) bestimmt. IR-Spektren werden im Perkin-Elmer, Modell 21, mittels KBr-Technik, UV-Spektren im Beckman, Modell DK 2, in Äthanol gemessen.

Papierchromatographie: System D wird wie die Systeme A–C³⁾ zur Chromatographie mit absteigender Technik angewendet. Im Trog befindet sich Decan (Sdp. 173°) und im Bodenteil des Chromatographiegefäßes ein Gemisch aus je 250 ccm Methanol und Wasser. Im System E entwickelt man aufsteigend; das Lösungsmittelgemisch besteht aus Nonan (15), Benzol (5), Eisessig (6) und befindet sich im Bodenteil des Chromatographiegefäßes. Chinolide und phenolische Substanzen werden wie üblich^{3,4)} auf dem Papier sichtbar gemacht.

²⁵⁾ Hinsichtlich der Konfiguration des 17 β -Acetoxy-östra-*p*-chinols-(10 β)-acetats sind gleichzeitig⁶⁾ und unabhängig von uns R. WARSZAWSKI, K. SCHAFFNER und O. JEGER, *Helv. chim. Acta* 43, 500 [1960], Fußnote 4, zu dem selben Ergebnis gekommen.

²⁶⁾ L. und M. FISER, *Steroids*, S. 330, Reinhold Publ. Corp., New York 1959.

²⁷⁾ TH. I. DE BOER und H. I. BACKER, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 73, 229 [1954].

Versuche mit racem. Tetralin-p-chinol

Tetralin-p-chinol: Tetralin wird nach SCHROETER⁹⁾ nitriert. Bei der Destillation des Rohprodukts geht zwischen 156 und 165°/13 Torr ein gelbes Öl über, ein Gemisch von 5- und 6-Nitro-tetralin, das zur Reduktion verwendet wird.

Zur heißen Lösung von 90 g des gelben Öls in 400 ccm Äthanol wird eine Lösung von 5.5 g Ammoniumchlorid in 80 ccm Wasser gegeben. In diese Lösung werden unter sehr intensivem Rühren während 10 Min. 70 g Zinkstaub eingetragen, wobei die Temperatur ohne äußere Wärmezufuhr nicht unter 70° fallen soll. Es wird noch 10 Min. weitergerührt und die 65–70° warme Lösung vom Unlöslichen abgesaugt. Der Filtrerrückstand wird 3 mal mit je 30 ccm 80-proz. Äthanol gewaschen. Die vereinigten Lösungen werden dann in 2.5 l Wasser gegossen und sofort mit 600 ccm Äther ausgeschüttelt. Dieser erste Auszug wird in einem Scheidetrichter sofort mit 250 ccm 10-proz. Schwefelsäure geschüttelt, bis sich nach kurzer Zeit ein Kristallbrei von 6-Hydroxylamino-tetralinsulfat abscheidet. Die wäßrige Lösung (2.5 l) wird noch 2 mal mit je 300 ccm Äther extrahiert und die Extrakte im zweiten Scheidetrichter ebenfalls mit Schwefelsäure geschüttelt. Man trennt die beiden Phasen, saugt die im Äther befindlichen Kristalle ab, suspendiert sie in der dunkelroten, schwefelsauren Phase und befreit die Suspension von gelöstem Äther durch längeres Einblasen von Stickstoff. Die äther. Phase wird im folgenden als Frakt. A bezeichnet. Die Suspension wird im Perforator bei 65° mit 300 ccm Benzol extrahiert. Das Hydroxylaminosulfat löst sich beim Erwärmen vollständig. Der erste Benzolextrakt wird nach 4 Stdn. entfernt. Man extrahiert mit frischem Benzol weiter und gewinnt nach 8 Stdn. einen zweiten Extrakt, einen dritten nach 10 Stdn. Die benzolischen Lösungen werden vereinigt und bei 25° vom Benzol befreit (Trockenrückstand Frakt. B).

Frakt. A: 55 g, davon lassen sich 40 g bei 13 Torr und 150–165° abdestillieren. Das Destillat kristallisiert im Kühlschrank. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol schmelzen die Kristalle bei 34–35°. Sie sind nach Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit 5-Nitro-tetralin, das früher⁸⁾ durch destillative Trennung des Isomeren Gemisches erhalten wurde. Aus dem Destillationsrückstand (15 g) kann nach mehrmaligem Umkristallisieren aus viel Äthanol eine Verbindung isoliert werden, die von 99–100° schmilzt und in allen Eigenschaften mit 6.6'-Azoxy-tetralin²⁸⁾ identisch ist.

$C_{20}H_{22}N_2O$ (306.4) Ber. C 78.40 H 7.24 N 9.15 Gef. C 78.07 H 7.27 N 9.15

Frakt. B: 22 g dunkles Öl aus dem sich — besonders leicht nach Zugabe von 50 ccm Cyclohexan — Kristalle abscheiden. Diese werden abgesaugt, mit wenig Benzol/Cyclohexan (2:1) gewaschen und aus Aceton und Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält 5–6 g reines Tetralin-p-chinol, Schmp. 125–126°³⁾.

3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-p-chinol]-ester-(2) (1a): 1.3 g Tetralin-p-chinol und 4.3 g 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid (Molverhältnis 1:2.7) werden in einem Gemisch aus je 14 ccm Methylenchlorid und 14 ccm Pyridin 7 Stdn. bei 40 bis 45° gehalten, über Nacht stehengelassen und noch 1 Stde. auf 40° erwärmt. Es wird in Eiswasser gegossen, mit 1 n HCl angesäuert und mit Chloroform/Methylenchlorid (3:1) extrahiert. Der Extrakt wird 2 mal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Bereits einmaliges Umkristallisieren des Rohprodukts aus Methanol (10 ccm/1 g) liefert reinen Säure-(1)-ester-(2). Durch 3maliges Einengen der Mutterlauge kann noch weiterer Säure-(1)-ester-(2) gewonnen werden. Ausb. zusammen 1.73 g (62% d. Th.), Schmp. 172°.

$C_{18}H_{15}NO_7$ (357.3) Ber. C 60.51 H 4.23 N 3.92 Gef. C 60.81 H 4.22 N 3.97

λ_{max} 221, 236 m μ , ϵ_{max} 22600, 21800; IR: ν_{CO} Arylester 5.72 (1748), ν_{CO} Arylsäure 5.78 (1730), ν_{CO} konj. 6.00 μ . (1667/cm).

²⁸⁾ K. BRAND und J. MAHR, J. prakt. Chem. 142, 168 [1935].

*3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(1) (II)*: Die methanol. Mutterlauge, aus der der Säure-(1)-ester-(2) abgeschieden worden war, enthält nach dem Papierchromatogramm (System E) Säure-(2)-ester-(1) und Säure-(1)-ester-(2) zu etwa gleichen Teilen. 1.6 g des nach Abdestillieren des Methanols verbleibenden Rückstands (aus mehreren Ansätzen) löst man in 2.5 ccm Glykol-monomethyläther in der Wärme. Nach 2 Tagen werden 820 mg farblose Kristalle abfiltriert (50% d. Th.), Schmp. 192°.

$C_{18}H_{15}NO_7$ (357.3) Ber. C 60.51 H 4.23 N 3.92 Gef. C 60.56 H 4.36 N 3.66

λ_{\max} (224), 235 m μ , ϵ_{\max} (25300), 26400; IR: ν_{CO} Arylester, -säure 5.75 μ (1739/cm).

Gesamtausbeuten: Halbestergemisch insgesamt 90–95% d. Th.

davon Säure-(1)-ester-(2) etwa 80%

Säure-(2)-ester-(1) etwa 20%

Die Zuordnung der Strukturen Ia und II wird papierchromatographisch vorgenommen. Dazu werden die authent. 1- und 2-Ester des Äthanols und des Butanols nach^{11–13}) dargestellt. Der 3-Nitro-phthalsäure-ester-(2) des Äthanols und des Butanols zeigt in System E jeweils den höheren R_F -Wert (Tab. 3). Dies steht im Einklang mit dem Befund, daß 3-Nitro-benzoesäuren kleinere Dissoziationskonstanten haben als die 2-Nitro-Isomeren¹³). Danach ist der tiefer-schmelzende und im Überschuß erhaltene 3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester (vgl. unten) ein Säure-(1)-ester-(2), die höherschmelzende Form ein Säure-(2)-ester-(1) (Tab. 3).

Tab. 3. R_F -Werte einiger 3-Nitro-phthalsäure-halbestere im System E

Halbestere der 3-Nitro-phthalsäure	R_F -Wert	Schmp.
-äthylester-(2)	0.24	154°
-äthylester-(1)	0.18	107°
-butylester-(2)	0.40	143°
-butylester-(1)	0.34	90°
-tetralin- <i>p</i> -chinol-ester-(2) (Ia)	0.18	172°
-tetralin- <i>p</i> -chinol-ester-(1) (II)	0.13	192°

*Zur Spaltung des 3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-esters-(2) (Ia)* werden je 7 mg (0.02 mMol) des Esters eingesetzt. Bei Behandlung mit 5-fachem Überschuß an Kaliumcarbonatlösung bei 45° kann nach 10 Stdn. nur Ausgangsmaterial festgestellt werden. Nach 7stdg. Kochen mit 2.5 Äquivv. KOH in Methanol lassen sich durch Papierchromatographie in System B³) neben unverändertem Ausgangsmaterial nur phenolische Flecken, kein Tetralin-*p*-chinol nachweisen. Ebenfalls nur phenolische Flecken entstehen nach 4stdg. Kochen in 1-proz. schwefelsaurem Methanol sowie nach mehrtägigem Aufbewahren in Methanol unter Zusatz von 1.5 Äquivv. *p*-Toluolsulfonsäure.

*3-Nitro-phthalsäure-methylester-(1)-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2) (Ib)*: 3 mMol (1.067 g) Ia werden in 100 ccm Chloroform unter Rückfluß gelöst und die kalte Lösung unter Schütteln mit einer eingestellten alkoholfreien Lösung von Diazomethan in Äther bis zur bleibenden schwachen Gelbfärbung versetzt. Man zerstört überschüss. Diazomethan mit etwas Eisessig und arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird in wenig Benzol aufgenommen und über Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5 × 100 cm) filtriert. Man eluiert mit 140 ccm Benzol, dann mit 250 ccm Chloroform und fängt Fraktionen zu je 20 ccm auf. Die Fraktionen 7–15 kristallisieren spontan und sind papierchromatographisch reiner Diester. Ausb. 95%, Schmp. 111–113°. Nach Umkristallisieren aus Methanol und Benzol/Cyclohexan (1:1), Schmp. 114–115.5°.

$C_{19}H_{17}NO_7$ (371.3) Ber. C 61.45 H 4.62 N 3.77 Gef. C 61.51 H 4.72 N 3.72

λ_{\max} 224, (235) m μ , ϵ_{\max} 23 850, (23200); IR: ν_{CO} Arylester 5.74 μ (1742/cm).

Spaltung von Ib: Der rohe Diester (3 mMol) wird, evtl. in der Wärme, in 25 ccm Methanol gelöst und die erkaltete Lösung mit 60 ccm Kaliumcarbonatlösung versetzt. Dies entspricht einem Molverhältnis Diester: K_2CO_3 (1 : 2). Nach 5 tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur im Dunkeln wird die nunmehr rotbraune Lösung mit Wasser und Chloroform aufgearbeitet. Den Trockenrückstand nimmt man in wenig Benzol/Chloroform (1 : 1) auf und chromatographiert über Aluminiumoxyd (anionotrop, Akt.-St. IV, 1.5×100 cm). Man eluiert nacheinander mit 150 ccm Benzol, 200 ccm Benzol/Chloroform (3 : 2), Benzol/Chloroform (1 : 1) und fängt Fraktionen zu je 20 ccm auf.

Frakt.-Nr.	Substanzmenge mg	Beschaffenheit	Identität
1—2	100	gelb, teilweise kristallin	Polymethylen, 3-Nitro- phthalsäure-dimethylester
3—7	283	farblose Kristalle	3-Nitro-phthalsäure-dimethylester
8—11	—	—	—
12—14	250	farblose Kristalle	Ausgangsmaterial
15	40	gelbes Öl	Ausgangsmaterial und Tetralin- <i>p</i> -chinol
16—20	140	farblose Kristalle	Tetralin- <i>p</i> -chinol
21—23	—	—	—

Aus 3 mMol werden etwa 270 mg (25% des Ausgangsmaterials) unveränderter Ester zurückgewonnen. Die krist. Substanz der Frakt. 1—7 ist nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit 3-Nitro-phthalsäure-dimethylester, Schmp. 68—69°, Ausbeute 71% d. Th., bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial. Frakt. 16—20 enthält 140 mg (37% d. Th., bezogen auf umgesetzten Ester) reines Tetralin-*p*-chinol.

Darstellung der optisch aktiven Tetralin-p-chinole

(+)-3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2): Eine Lösung von 7.14 g (20 mMol) *racem.* 3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2) in 250 ccm Aceton wird mit einer Lösung von 6.68 g Strychnin (20 mMol) in möglichst wenig Chloroform versetzt und bei 40° Siedetemperatur i. Vak. auf etwa 100 ccm eingengt. Zur Entfernung des Chloroforms gibt man nochmals etwa 150 ccm Aceton zu und engt erneut auf 100 ccm ein. Man gibt dann zu der warmen Lösung 40 ccm Wasser von 60° und engt auf 120 ccm ein. Das Verhältnis Aceton/Wasser soll etwa 2:1 betragen. Aus der zunächst klaren Lösung fallen beim Erkalten bald farblose Kristalle aus. Es wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, dann abgesaugt und mit Aceton/Wasser (2:1) zweimal gewaschen, Ausb. 6.2 g (45% d. Th.). Das Filtrat wird als Urmutterlauge 1 bezeichnet.

Zum Umkristallisieren werden die 6.2 g Strychninsalz in 20 ccm Chloroform gelöst, nach Zugabe von zweimal je 200 ccm Aceton bei etwa 40° auf 100 ccm eingengt und zur warmen Lösung 40 ccm warmes Wasser gegeben. Aus der Lösung fallen über Nacht bei 4° 5.4 g Kristalle (39% d. Th.), $[\alpha]_D^{25}$: -12° (in Äthanol/ $CHCl_3$ (4:1)) aus. In der Mutterlauge 2 verbleiben 0.8 g. Ein zweites Umkristallisieren mit demselben Lösungsmittelverhältnis liefert 4.3 g Strychninsalz (31% d. Th.), $[\alpha]_D^{25}$: -11° (in Äthanol/ $CHCl_3$ (4:1)). In der Mutterlauge 3 verbleiben 1.1 g; nach Wegwaschen der braunen Zersetzungsprodukte mit wenig Aceton 1 g Kristalle, $[\alpha]_D^{25}$: -11° (in Äthanol/ $CHCl_3$ (4:1)). Die ausgefallenen Kristalle und diejenigen aus der letzten Mutterlauge drehen also um den gleichen Betrag.

Zur Spaltung werden 4.5 g Strychninsalz ($[\alpha]_D^{25}$: -12°) in 100 ccm Chloroform gelöst und solange mit je 30 ccm 2*n* HCl geschüttelt, bis die wäbr. Phase nach Zusatz von Natronlauge keine Trübung von Strychnin mehr gibt. Dies ist nach 5—7maligem Schütteln der Fall. Nach Neutralwaschen und Trocknen mit Natriumsulfat wird die Chloroformlösung auf 4 ccm einge-

engt und die ausfallenden Kristalle am nächsten Tag abgesaugt. Ausb. 1.84 g (+)-3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2) (80% d. Th.), $[\alpha]_D^{25}$: +32° ($c = 1.25$, in Äthanol). 840 mg davon werden aus 6 ccm Methanol umkristallisiert. Es fallen 720 mg (85%) wieder aus, die in Äthanol $[\alpha]_D^{25}$: +32° geben. Der Drehwert des Rückstandes der Mutterlauge in Äthanol ist $[\alpha]_D^{25}$: +32°, d. h. Kristalle und Mutterlauge drehen gleich. Die Drehung des umkristallisierten Esters in Dioxan ist $[\alpha]_D^{25}$: +62° ($c = 1.25$), Schmp. 173–174°, λ_{\max} 221.5, 236 m μ , ϵ_{\max} 23 300, 22 750; IR: ν_{CO} Arylester 5.71 (1751), ν_{CO} Arylsäure 5.77 (1733), ν_{CO} konj. 6.01 μ (1664/cm).

(-)-3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2): Die nach Abfiltrieren des negativ drehenden Strychninsalzes verbleibende Urmutterlauge 1 wird zur Trockne gebracht: Rückstand 7.5 g Strychninsalz, $[\alpha]_D^{25}$: +12° (in Äthanol/CHCl₃ (4:1)). Dieses wird in 20 ccm Aceton gelöst und mit 20 ccm Wasser versetzt. Nach längerem Stehenlassen bei Raumtemperatur im offenen Gefäß, so daß das Aceton langsam verdunstet, werden 2.1 g Kristalle von $[\alpha]_D^{25}$: +8° (in Äthanol/CHCl₃ (4:1), $c = 1.09$) abfiltriert. Die verbleibende Mutterlauge enthält 5.5 g Strychninsalz (40% d. Th., bezogen auf das eingesetzte Strychninsalz des Racemats) mit $[\alpha]_D^{25}$: +14° (in Äthanol/CHCl₃ (4:1), $c = 1.08$). Nach 3 Tagen fallen noch 100 mg Kristalle aus, die ebenfalls ein $[\alpha]_D^{25}$: +14° zeigen. Die hier zurückbleibende Mutterlauge 5 dreht $[\alpha]_D^{25}$: +12° (in Äthanol/CHCl₃ (4:1)), d. h. die Drehungsbeträge von Mutterlauge- und ausfallenden Kristallen sind gleich.

5 g des Strychninsalzes mit $[\alpha]_D^{25}$: +14° werden, wie oben für das (-)-drehende Salz beschrieben, mit 2*n* HCl gespalten. Es hinterbleiben 1.81 g saurer 3-Nitro-phthalsäureester (70% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 1.4 g Kristalle von $[\alpha]_D^{25}$: -30° (in Äthanol, $c = 0.93$). Nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol (Ausb. 980 mg vom Schmp. 162–165°) ändert die Drehung nicht mehr. Sie ist dann $[\alpha]_D^{25}$: -62° (in Dioxan, $c = 1.69$). Umkristallisieren aus Chloroform, Methanol und nochmals Chloroform erhöht den Schmp. auf 170–171°, λ_{\max} 221, 237 m μ , ϵ_{\max} 23 200, 22 400; IR: ν_{CO} Arylester 5.70 (1754), ν_{CO} Arylsäure 5.83 (1715), ν_{CO} konj. 6.01 μ (1664/cm).

Wegen der relativ großen Verluste bei der Gewinnung des (-)-Esters wird eine größere Menge dieser Verbindung, ausgehend von insgesamt 24 g racem. 3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2), wie oben beschrieben, in mehreren Chargen gewonnen. Dabei kann es vorkommen, daß bei einzelnen Chargen die spezif. Drehung des nach der Spaltung des Strychninsalzes erhaltenen (-)-Esters in Dioxan um -40° liegt und daß sie sich auch durch mehrfaches Umkristallisieren nicht mehr ändert. Der richtige Wert von -62° wird leicht erreicht, wenn man solche Fraktionen aus Methanol unter Zusatz von wenig Strychnin umkristallisiert.

(+)- und (-)-Tetralin-*p*-chinol: 1.07 g reiner (+)- bzw. 1.8 g reiner (-)-3-Nitro-phthalsäure-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2) werden, wie für racem. Ester beschrieben, mit Diazomethan in die entsprechenden 3-Nitro-phthalsäure-methylester-(1)-[tetralin-*p*-chinol]-ester-(2) übergeführt, diese mit Kaliumcarbonat in Methanol gespalten und die Reaktionsprodukte chromatographiert. Dabei wird der gebildete 3-Nitro-phthalsäure-dimethylester abgetrennt; die papierchromatographisch ermittelten Chinolfractionen vereint man und rechromatographiert sie zur Reinigung nochmals.

Die vereinigten Chromatographiefraktionen des (+)-Esters ergeben nach Umkristallisation aus 0.6 ccm Äthylacetat 110 mg, Schmp. 119–120°, $[\alpha]_D^{25}$: +114°. 80 mg davon werden wiederholt aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man zuletzt 40 mg derbe Prismen erhält, die von 119–120° schmelzen: $[\alpha]_D^{25}$: +111° (1-proz. in Dioxan), λ_{\max} 236 m μ , ϵ_{\max} 12 800 (in Äthanol); IR: vgl. l. c. 14).

Die Chromatographiefraktionen des (-)-Esters ergeben zusammen 92 mg des *p*-Chinols. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat werden 32 mg, Schmp. 118–119°, $[\alpha]_D$: -112° (1-proz. in Dioxan), λ_{\max} 236 m μ , ϵ_{\max} 12 600 erhalten; IR: vgl. l. c. 14).