

SUMMARY

Ferrioxamine E, a minor component of the natural mixture of ferrioxamines, is an iron(III)-complex of nocardamine to which the constitution II may be now assigned on the basis of new evidence. Ferrioxamine E thus possesses the constitution III and probably the relative configuration V.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

246. Die Orientierung bei der Azokupplung von 2-Aminodiphenylen

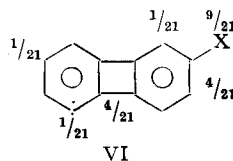
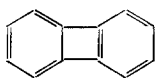
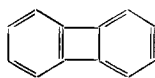
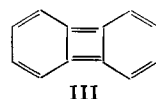
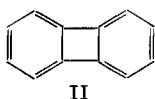
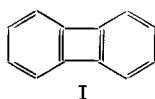
16. Mitteilung zur Kenntnis der Kupplungsreaktion¹⁾

von H. H. Bosshard und Hch. Zollinger

(3. X. 61)

Struktur und Reaktionsverhalten von Diphenylen und seinen Derivaten sind wegen der Verwandtschaft dieser Verbindung mit Cyclobutan, Cyclobuten und Cyclobutadien von erheblichem theoretischem Interesse. Im Rahmen dieses Problemkreises hat LONGUET-HIGGINS vor einiger Zeit²⁾ darauf hingewiesen, dass die Molecular-Orbital-Theorie (MO-Theorie) und die einfachste Resonanztheorie zu verschiedenen Aussagen in bezug auf die Orientierung bei der Azokupplung von 2-Hydroxydiphenylen führen.

Diphenylen besitzt 5 KEKULÉ-Grenzstrukturen (I–V); bei gleichem Gewicht dieser Strukturen kommt man zum Schluss, dass die Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 2 einen höheren Doppelbindungscharakter (nämlich $\frac{3}{5}$) hat als die 2,3-Bindung ($\frac{2}{5}$). Auf Grund der Resonanztheorie ist deshalb zu erwarten, dass die 1-Stellung bevorzugt elektrophil substituiert wird. Mittels der MO-Theorie hingegen berechnete LONGUET-HIGGINS für das 2-Methylcarbanion des Diphenylens, dass sich die negative Ladung des überschüssigen Elektrons gemäss VI auf die verschiedenen Kohlenstoffatome verteilt. Die 3-Stellung hat eine höhere negative Ladung als die 1-Stellung, so dass die Kupplung am Kohlenstoffatom 3 erfolgen sollte.



¹⁾ 15. Mitt.: R. ERNST, O. A. STAMM & HCH. ZOLLINGER, *Helv.* 41, 2274 (1958).

²⁾ H. C. LONGUET-HIGGINS, *Proc. chem. Soc.* 1957, 157.

Diese Voraussagen basieren zwar auf der nur beschränkt richtigen Annahme, dass die elektrophile aromatische Substitution immer an dem Kohlenstoffatom erfolgt, das die höchste negative Ladungsdichte hat. Trotz dieser Einschränkung schien es uns interessant festzustellen, welche Theorie mit dem experimentellen Resultat übereinstimmt.

Unsere 1957 begonnene Untersuchung konnte aus äusseren Gründen erst vor kurzem abgeschlossen werden. In der Zwischenzeit haben BAKER, McOMIE und Mitarbeiter^{3) 4)} über die Bromierung von 2-Acetylamino-diphenylen berichtet, die zum 3-Bromprodukt führt. Trotz diesem Resultat schien es uns von Interesse, die Orientierung bei der Azokupplung eines β -substituierten Diphenylenderivates experimentell abzuklären, ist doch die Azokupplung im Vergleich zu einer Halogenierung eine elektrophile Substitution von viel grösserer Selektivität⁵⁾. Ausserdem ist der $-M$ -Effekt in der Acetylaminogruppe stark geschwächt, so dass es nicht zum vorneherein sicher ist, dass 2-Hydroxy- oder 2-Aminodiphenylen an der gleichen Stelle substituiert wird wie das 2-Acetylaminoderivat.

Da 2-Hydroxydiphenylen sehr schwer zugänglich ist, führten wir die Azokupplung mit 2-Aminodiphenylen (VII) durch. Diese Verbindung stellten wir nach BAKER *et al.*⁶⁾ in 8 Stufen aus o-Nitrochlorbenzol her.

In saurer wässriger Lösung kuppelt 2-Aminodiphenylen glatt mit einer Lösung von Benzoldiazoniumchlorid. Es entsteht sofort eine C-Azoverbindung (VIII oder IX); die Bildung von Diazoaminokörpern (N-Kupplung) oder eine zweifache Kupplung (Disazobildung) konnten wir auch bei Verwendung des Doppelten der stöchiometrischen Menge Diazoniumsalz nicht beobachten. Die elektrophile Substituierbarkeit des Ringsystems von 2-Aminodiphenylen ist deshalb eher mit derjenigen des Naphtalins als der des Benzols vergleichbar⁷⁾.

Zum Konstitutionsbeweis wird das Kupplungsprodukt zunächst an der Aminogruppe acetyliert und dann mit RANEY-Nickel hydriert. Dabei wird einerseits die Azobrücke gespalten, andererseits öffnet sich unter diesen Bedingungen der Vierring des Diphenylenkerns unter Bildung von Diphenylderivaten⁸⁾. Da bei der letztgenannten Reaktion (s. Schema 1) entweder Bindung a oder b gespalten werden können, sind aus 3,2- wie aus 1,2-Phenylazo-acetylamino-diphenylen (X bzw. XI) je zwei isomere Amino-acetylamino-diphenyle neben Anilin zu erwarten. 3-Amino-4-acetylamino-diphenyl (XIII) kann dabei aus X wie aus XI entstehen, während 4,3- und 2,3-Amino-acetylamino-diphenyl für X bzw. XI charakteristische Abbauprodukte sind.

Aus dem rohen Reduktionsprodukt unseres Phenylazo-acetylamino-diphenyls konnten wir durch Kristallisation bzw. nach Alox-Chromatographie der Mutterlauge zwei Amino-acetylamino-diphenyle isolieren, die sich als identisch mit dem 4,3- bzw. dem 3,4-Isomeren (XII bzw. XIII) erwiesen.

³⁾ W. BAKER & J. F. W. McOMIE, Chem. Soc. Spec. Publ. 12, 49 (1958).

⁴⁾ W. BAKER, J. F. W. McOMIE & V. ROGERS, Chemistry & Ind. 1958, 1236; W. BAKER, J. F. W. McOMIE, D. R. PRESTON & V. ROGERS, J. chem. Soc. 1960, 414.

⁵⁾ Vgl. HCH. ZOLLINGER, Diazo and Azo Chemistry, Interscience Publ., New York 1961, S. 200ff.

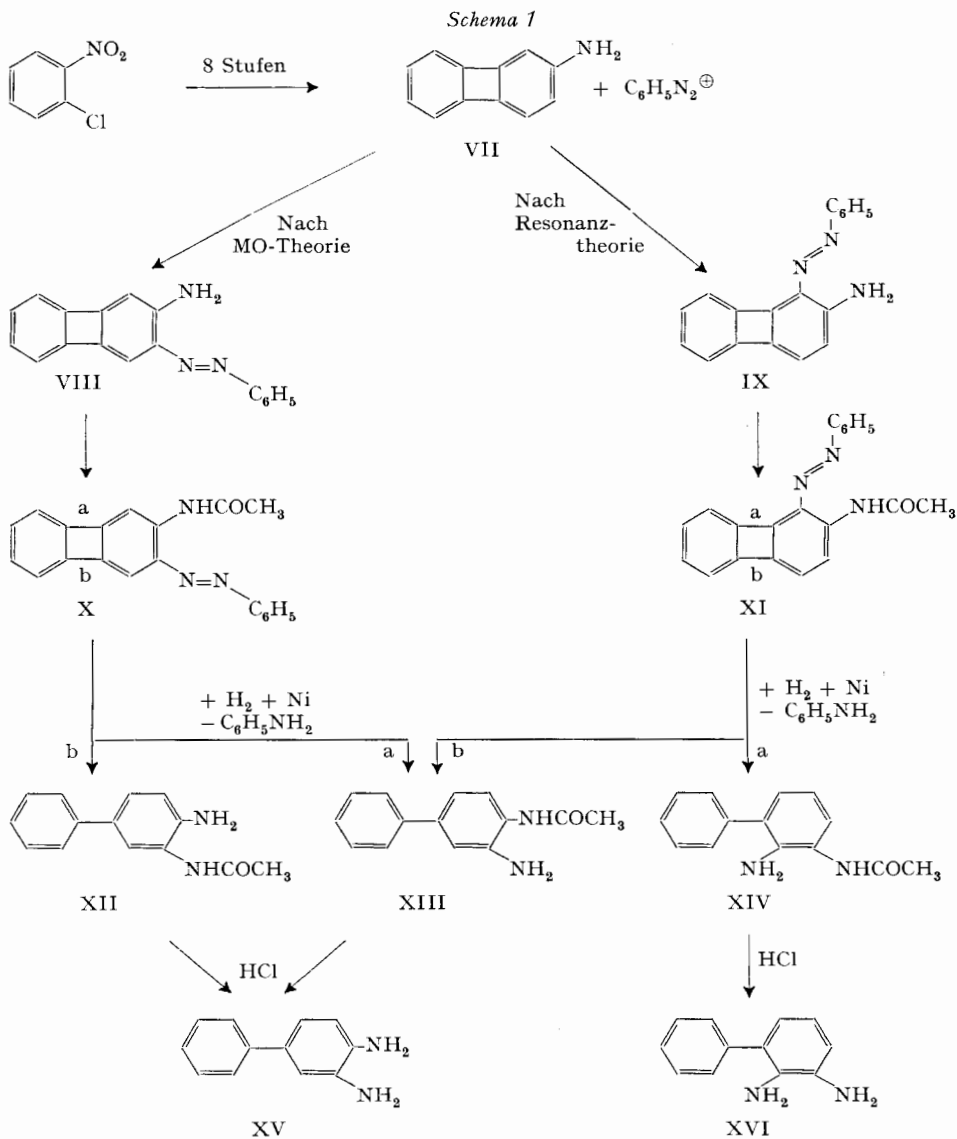
⁶⁾ W. BAKER, M. P. V. BOARLAND & J. F. W. McOMIE, J. chem. Soc. 1954, 1476.

⁷⁾ β -Naphtylamin ergibt bekanntlich mit Diazoverbindungen eine Azoverbindung, während die Kupplung von Anilin zu Diazoaminobenzol führt.

⁸⁾ Vgl. W. BAKER, J. chem. Soc. 1945, 258, sowie ⁶⁾.

Damit ist bewiesen, dass die Kupplung des 2-Aminodiphenyls in 3- und nicht in 1-Stellung erfolgt.

Im folgenden beschreiben wir die eindeutigen Synthesen der gefundenen bzw. möglichen Derivate. Von den drei in Frage kommenden Abbauprodukten XII–XIV ist bis jetzt nur XIII bekannt, das aus 4-Aminodiphenyl durch Nitrieren und Reduzieren der Acetylverbindung zugänglich ist^{9–11}). 4-Amino-3-acetylamino-diphenyl

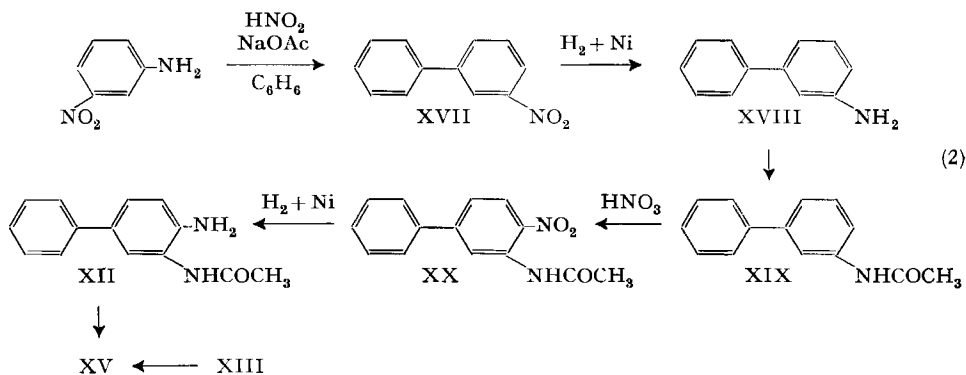


⁹⁾ F. HEUSLER, Liebigs Ann. Chem. 260, 234 (1890).

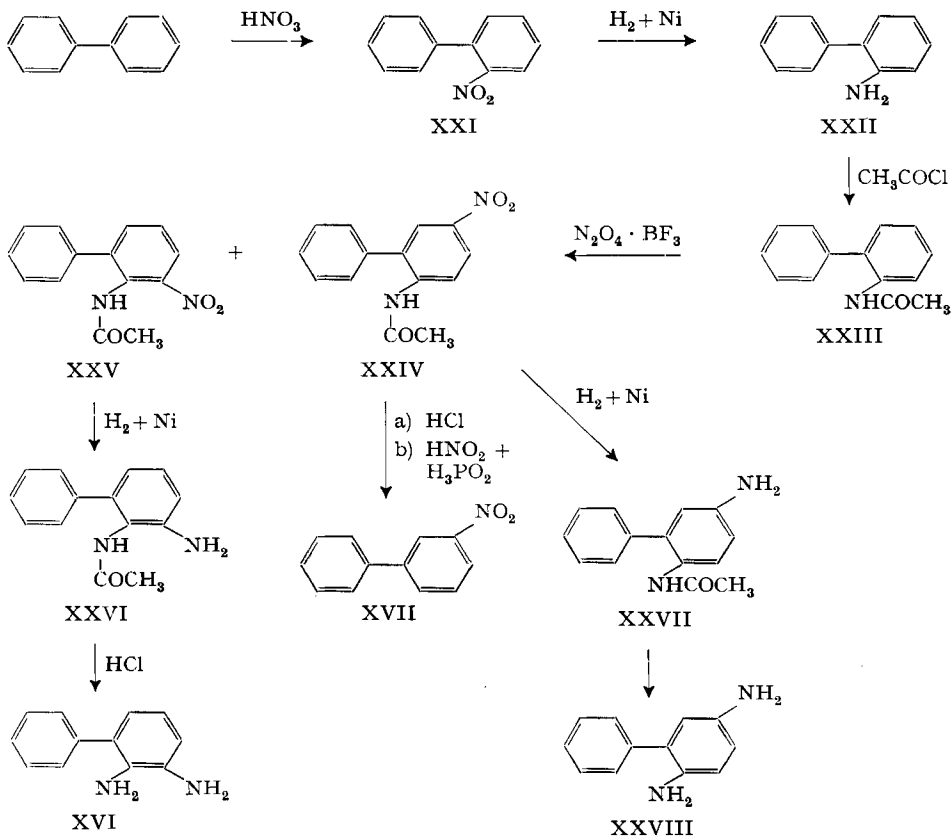
¹⁰⁾ F. FICHTER & A. SALZBERGER, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 878 (1904).

¹¹⁾ F. BELL & J. KENYON, J. chem. Soc. 1926, 2708.

Schema 2



Schema 3



(XII) und das zur Identifizierung des Abbauproduktes XIV aus dem theoretisch auch möglichen Azofarbstoff XI dienende 2,3-Diaminodiphenyl (XVI) wurden nach Schema (2) bzw. (3) hergestellt.

Der Beweis dafür, dass im 3-Acetylamino-diphenyl die Nitrogruppe in die 4-Stellung eintritt, ergibt sich daraus, dass aus dem Endprodukt XII beim Verseifen 3,4-Diaminodiphenyl (XV) entsteht. Bei der Nitrierung von 2-Acetylamino-diphenyl entsteht ein Gemisch von XXIV und XXV, das sich an Alox trennen und nach der in Schema 3 angegebenen Weise identifizieren lässt. Während XVI wie auch XV mit Acetylaceton oder Ferrisalzen die für o-Diamine charakteristische Violettfärbung¹²⁾ ergeben, bleibt diese Probe bei XXVIII negativ.

Experimenteller Teil¹³⁾

1. *Darstellung des Diphenylenfarbstoffes X.* – 2-Amino-3-phenylazo-diphenylen (VIII). 0,006 Mol 2-Aminodiphenylen-hydrochlorid werden in 20 ml Wasser gelöst und mit einer wässrigen Lösung von 0,012 Mol Benzoldiazoniumchlorid gekuppelt. Es entsteht sofort ein kristalliner, violetter Niederschlag. Nach beendeter Kupplung stumpft man die Salzsäure mit Natriumacetat ab und nuschts den nun roten Niederschlag ab. Ausbeute: 1,5 g. Dieses Rohprodukt ist nach dem Papierchromatogramm einheitlich. Die Verbindung wird aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 175–178°.

$C_{18}H_{13}N_3$ Ber. C 79,68 H 4,83 N 15,49% Gef. C 79,69 H 4,93 N 15,30%

2. *2-Acetylamino-3-phenylazo-diphenylen (X).* Zur Lösung von 1,0 g 2-Amino-3-phenylazo-diphenylen (VIII) in 20 ml Pyridin gibt man bei 20° eine unter Eiskühlung erhaltene Mischung von 15 ml Acetylchlorid und 20 ml Pyridin und lässt 15 Std. bei 20° stehen. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester ausgeschüttelt. Das so erhaltene Rohprodukt wird zur Reinigung an Aluminiumoxid (MERCK) der Aktivität II (nach BROCKMANN) chromatographiert. Mit Benzol werden 0,7 g eines kristallinen Materials eluiert, das aus Methylchlorid/Alkohol umkristallisiert bei 227–228° schmilzt.

$C_{20}H_{15}N_3O$ Ber. C 76,66 H 4,83 O 5,11% C 76,43 H 4,80 O 5,32%

2. *Abbau des Farbstoffes X.* 0,342 g 2-Acetylamino-3-phenylazo-diphenylen (X) werden in 150 ml Feinsprit bei Normalbedingungen (Raumtemperatur und Atmosphärendruck) mit RANEY-Nickel hydriert. Nach Verbrauch von 3 Äq. Wasserstoff wird die Hydrierung unterbrochen, vom Katalysator unter Stickstoff abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Durch Bespritzen des Rückstandes mit Alkohol erhält man eine teilweise Kristallisation. Diese Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Benzol und Essigester/Cyclohexan bei 135° (30 mg). Sie sind nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. identisch mit 4-Amino-3-acetylamino-diphenyl (XII).

Die vereinigten Mutterlauge werden an Aluminiumoxid (MERCK) der Aktivität II–III (nach BROCKMANN) chromatographiert. Mit Benzol/Äther 1:1 eluiert man 18 mg einer kristallinen Fraktion, die aus Essigester/Cyclohexan umkristallisiert bei 155° schmilzt und sich nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit 3-Amino-4-acetylamino-diphenyl (XIII) identisch erweist.

3. *Darstellung von 3-Amino-4-acetylamino-diphenyl (XIII).* Ausgehend von käuflichem 4-Aminodiphenyl wurde mit Benzol/Acetanhydrid nach HEUSLER⁹⁾ das Acetylderivat vom Smp. 171° erhalten, das wir mit Salpetersäure/Essigsäure nach FICHTER *et al.*¹⁰⁾ nitrierten. Das Produkt (Smp. 138–139°) wird in Feinsprit bei Normalbedingungen mit RANEY-Nickel hydriert, vom Katalysator abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, erhält man XIII; Smp. 155°¹¹⁾.

$C_{14}H_{14}N_2O$ Ber. C 74,24 H 6,11% Gef. C 74,31 H 6,24%

4. *Darstellung von 4-Amino-3-acetylamino-diphenyl (XII).* m-Nitranilin wird mit einer modifizierten GOMBERG-Reaktion nach ELKS *et al.*¹⁴⁾ in 3-Nitrodiphenyl (XVII), Smp. 59–60°, übergeführt, das sich mit RANEY-Nickel in Feinsprit bei Normalbedingungen hydrieren lässt. Das Reduktionsprodukt wird bei 12 Torr und 180° destilliert¹⁵⁾. Sdp.: 176–178°/18 Torr.

¹²⁾ J. THIELE & G. STEIMMIG, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 955 (1907).

¹³⁾ Die Smp. sind korrigiert. Die Analysen verdanken wir dem Analytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT.

¹⁴⁾ J. ELKS, J. W. HAWORTH & D. H. HEY, J. chem. Soc. 1940, 1284.

Aus 3-Aminodiphenyl (XVIII) erhält man nach FICHTER *et al.*¹⁵⁾ durch Behandlung mit Acetanhydrid in Benzol 3-Acetylamino-diphenyl (XIX) vom Smp. 146°. XIX lässt sich mit Salpetersäure/Eisessig/Acetanhydrid nach BLAKEY *et al.*¹⁶⁾ zu 4-Nitro-3-acetylamino-diphenyl (XX) vom Smp. 115° nitrieren. Diese Verbindung wird in Feinsprit mit RANEY-Nickel bei Normalbedingungen hydriert. Das entstandene 4-Amino-3-acetylamino-diphenyl (XII) wird aus Aceton/Cyclohexan in silberglänzenden Blättchen vom Smp. 131° erhalten.

$C_{14}H_{14}ON_2$ Ber. C 74,31 H 6,24 N 12,38% Gef. C 74,40 H 6,46 N 12,42%

5. *Darstellung von 3-Amino-2-acetylamino-diphenyl (XXVI)*. 2-Acetylamino-diphenyl (XXIII) wird nach SCARBOROUGH & WATERS¹⁷⁾ hergestellt. Smp. 119–120°.

4,9 g $BF_3 \cdot N_2O_4$ -Komplex¹⁸⁾ werden in 20 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff suspendiert, auf 0° gekühlt und mit der Lösung von 3,63 g 2-Acetylamino-diphenyl in 15 ml Nitromethan innert 3 Std. tropfenweise versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wird 30 Std. bei 0°, anschliessend 2 Std. bei 20° gerührt, durch eine Glasfritte abgesaugt, das Filtrat mit Tetrachlorkohlenstoff verdünnt und dreimal mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen erhält man 4,6 g einer öligen Masse, die an der 30 fachen Menge Aluminiumoxid (MERCCK), Aktivität II (nach BROCKMANN) chromatographiert wurde.

Mit Benzol eluiert man ca. 2,5 g einer Verbindung vom Smp. 127–128°, die als 5-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXIV) identifiziert werden konnte (s. unten).

$C_{14}H_{12}O_3N_2$ Ber. C 65,62 H 4,72 N 10,93% Gef. C 65,7 H 4,7 N 11,0%

Mit Benzol/Äther 1:1 und mit Äther werden ca. 0,3 g einer Verbindung eluiert, die aus Methylchlorid/Hexan umkristallisiert bei 182–183° schmilzt und als 3-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXV) identifiziert wurde (s. unten).

$C_{14}H_{12}O_3N_2$ Ber. C 65,62 H 4,72 N 10,93% Gef. C 65,8 H 4,9 N 10,9%

0,2 g 3-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXV) werden in 20 ml Feinsprit bei Normalbedingungen mit RANEY-Nickel hydriert. Aus Methylchlorid/Aceton umkristallisiert erhält man die Verbindung XXVI vom Smp. 186–187°.

$C_{14}H_{14}ON_2$ Ber. C 74,31 H 6,24 N 12,38% Gef. C 74,1 H 6,4 N 12,2%

6. *Identifikation der Syntheseprodukte XII und XIII*. 3-Amino-4-acetylamino-diphenyl (XIII), Smp. 155°, und 4-Amino-3-acetylamino-diphenyl (XII), Smp. 131°, werden mit konz. Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend im Vakuum eingedampft.

Die Hydrochloride werden in wenig Wasser gelöst. Mit verd. Natronlauge werden die freien Amine ausgefällt, die nach Umkristallisieren in Alkohol/Wasser nach Misch-Smp. und IR-Spektrum identisch sind¹⁹⁾; Violettfärbung mit Acetylaceton oder $FeCl_3$ ¹²⁾.

7. *Identifikation von 5-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXIV)*. – a) *Darstellung von XXVII*. 750 mg 5-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXIV) werden in 30 ml Feinsprit mit RANEY-Nickel bei Normalbedingungen hydriert, vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat salzsauer gestellt und im Vakuum eingedampft. Aus Methylchlorid/Dioxan umkristallisiert erhält man das Produkt vom Smp. 234°.

$C_{14}H_{15}ON_2Cl$ Ber. C 64,00 H 5,76% Gef. C 63,66 H 5,74%

Eine Probe dieser Verbindung wird mit konz. Salzsäure zum Diamin verseift. Die Farb-reaktion mit Acetylaceton auf o-Diamine fällt negativ aus.

b) *Abbau zu XVII*. 15 mg 5-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXIV) werden in Alkohol gelöst und mit 10 ml konz. Salzsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird der kristalline Niederschlag abgentscht, in verd. Salzsäure heiss gelöst, die Lösung mit einer Spur eines Netzmittels (Ultravon W) versetzt, durch Eiszugabe das Verseifungsprodukt als Hydrochlorid fein ausgefällt und mit Natriumnitrit bei 0° diazotiert. Diese Diazolösung wird mit einem 10fachen Überschuss an unterphosphoriger Säure 15 Std. bei 0° gehalten. Der entstandene Nie-

¹⁵⁾ Vgl. auch F. FICHTER & A. SULZBERGER, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 882 (1904).

¹⁶⁾ W. BLAKEY & H. A. SCARBOROUGH, J. chem. Soc. 1927, 3008.

¹⁷⁾ H. A. SCARBOROUGH & W. A. WATERS, J. chem. Soc. 1927, 89.

¹⁸⁾ G. B. BACHMANN & C. M. VOGT, J. Amer. chem. Soc. 80, 2987 (1958).

¹⁹⁾ 3,4-Diaminodiphenyl: Smp. 102° (F. BELL & J. KENYON, J. chem. Soc. 1926, 2708).

derschlag wird abgenutzt und aus wenig Aceton umkristallisiert. Man erhält eine Verbindung vom Smp. 59°, die mit 3-Nitrodiphenyl (XVII) keine Smp.-Depression gibt.

8. *Identifikation von 3-Amino-2-acetylamino-diphenyl (XXVI)*. – a) *Verseifung zu 2,3-Diaminodiphenyl (XVI)*. Eine Probe 3-Amino-2-acetylamino-diphenyl (XXVI) wird mit konz. Salzsäure im Bombenrohr 10 Std. bei 100° gehalten und anschliessend eingedampft. Mit Acetylaceton und Eisen(II)-chlorid wird die für o-Diamine charakteristische Violetttrotfärbung erhalten.

b) *Abbauversuch von XXV zu XVIII*. Das durch Verseifung einer Probe von 3-Nitro-2-acetylamino-diphenyl (XXV) mit Salzsäure erhaltene Amin liess sich nicht diazotieren und mit H_3PO_2 reduzieren.

SUMMARY

In agreement with predictions by the molecular orbital theory (LONGUET-HIGGINS) 2-amino-diphenylene reacts with benzenediazonium ions in 3-position.

Acetylation and hydrogenation of the diazo coupling product of 2-amino-diphenylene gives a mixture of 3,4- and 4,3-amino-acetylamino-diphenyl; these degradation products have been identified by syntheses.

Wissenschaftliche Abteilung des Farben-
departementes (H.H.B.),
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, und
Technisch-chemisches Laboratorium (H.Z.),
Eidg. Technische Hochschule, Zürich

247. Synthese von Zwischenprodukten für den Aufbau corticotrop wirksamer Polypeptide

III. Das Decapeptid H·Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly·OH und einige seiner Derivate¹⁾²⁾

von R. Schwyzer und H. Kappeler

(4. X. 61)

Für die Synthese eines corticotrop wirksamen Nonadcapeptides³⁾ hatten wir das kristallisierte, sterisch einheitliche Decapeptid-Derivat BOC·Ser-Tyr-Ser-Met-Glu(NH₂)-His-Phe-Arg-Try-Gly·OH (I) verwendet. Die *t*-Butoxycarbonylgruppe wurde als Schutzgruppe gewählt, weil sie sich aus dem Endprodukt unter sehr milden Bedingungen (Lösen in Trifluoressigsäure) wieder abspalten lässt⁴⁾. Glutamin wurde anstelle von Glutaminsäure Nr. 5 eingesetzt, weil so die γ -Carboxylgruppe als «Amid» geschützt ist; solche Amide sind biologisch oft ebenso wirksam wie die

¹⁾ In dieser Arbeit werden die Aminosäurereste im wesentlichen nach dem Vorschlage von E. BRAND & J. T. EDSALL, Ann. Review Biochemistry 16, 223 (1947), abgekürzt; gross geschriebene Symbole bedeuten die natürliche (L-)Form, klein geschriebene die unnatürliche (D-). BOC- = *t*-Butyloxycarbonyl = (CH₃)₃COCO-; Z- = Carbobenzoxy = C₆H₅CH₂OCO-; Bu^t = *t*-Butyl = -C(CH₃)₃; DCCI = Dicyclohexyl-carbodiimid.

²⁾ II. Mitteilung: Helv. 44, 159 (1961).

³⁾ R. SCHWYZER, W. RITTEL, H. KAPPELER & B. ISELIN, Angew. Chem. 72, 915 (1960); die dort angegebene Aktivität konnte auf 28 I. E./mg präzisiert werden (Prof. Dr. F. SCHULER).

⁴⁾ R. SCHWYZER & W. RITTEL, Helv. 44, 159 (1961).