

rierten Reihe¹⁾ wurden aus **1** (X = D₂) über den Mesylester **2** (X = D₂) die 6 β ,19-Cyclo-androstan-Derivate **3** und **4** (beide X = D₂) hergestellt. Siedender Eisessig lagerte die Verbindung **3** (X = D₂) in das Isomere **5** (X = D₂) um, das in Essigester-Eisessig-Gemisch ozonisiert wurde. Die Zersetzung des Ozonids erfolgte mit Zink bei Zimmertemperatur. Der saure Anteil wurde mit 2N Natriumhydroxid-Lösung aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und bei Zimmertemperatur durch Ansäuern mit Schwefelsäure wieder ausgefällt. Es resultierte so die auch nach der gleichen Reaktionsvorschrift aus der nicht deuterierten Verbindung **5** (X = H₂) zugängliche Diketocarbonsäure **7** [ν_{max} = 2400–3550 (breit), 1765, 1735, 1711 cm⁻¹]. Die UV-, IR- und NMR.-Spektren der deuteriumhaltigen Verbindungen stehen mit den Formeln **1–5** (X = D₂) in Übereinstimmung. Die massenspektroskopische Analyse ergab durchwegs einen Deuteriumgehalt von 98,5 \pm 1% des Sollwertes.

Die in den Formeln **5–14** zur Diskussion gestellte Stereochemie im Bereich der Ringe A und B ergibt sich durch Austausch der Haftstellen der Kohlenstoffatome 6 und 19 am Ring A von **3**, der eine Inversion des Asymmetriezentrums 10 einschliesst.

In der Tabelle sind die Smp. (nicht korrigiert), spez. Drehungen (CHCl₃) und pK_{MCS}^{*}-Werte der beschriebenen neuen Verbindungen zusammengefasst. Für die Produkte **5–11** (X = H₂), **13** und **14** liegen zufriedenstellende Elementaranalysen vor. Die Molekulargewichte von **1** und **3–5** (X = H₂ und D₂) sowie **6**, **7**, **11** und **13** wurden von Herrn Dr. J. SEIBL mit einem AEI-Massenspektrometer, Mod. MS 2/H, bestimmt.

Die IR.-Spektren wurden in CHCl₃ und die UV.-Spektren in C₂H₅OH gemessen. Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte auf einem VARIAN-Spektrographen, Mod. A-60, bei 60 Megahertz. Die Signale [δ -Werte (ppm), internes Tetramethylsilan (δ = 0) als Bezugssignal] werden durch die Abkürzungen *s* (Singlett) und *b* (breites, undeutlich struktuiertes Signal) charakterisiert.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (J. J. B.) dankt der FUNDACIÓN JUAN MARCH, Madrid, für ein Stipendium.

SUMMARY

The smooth conversion of the 3,17-dioxo-6 β ,19-cyclo-androstane derivatives **3** and **4** into the 3,17-dioxo- Δ^4 -B-homo-6,10-cyclo-19-nor-androstene **5** is described.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

197. In 4,5-Stellung ungleich substituierte o-Nitraniline¹⁾

von Istvan Molnar

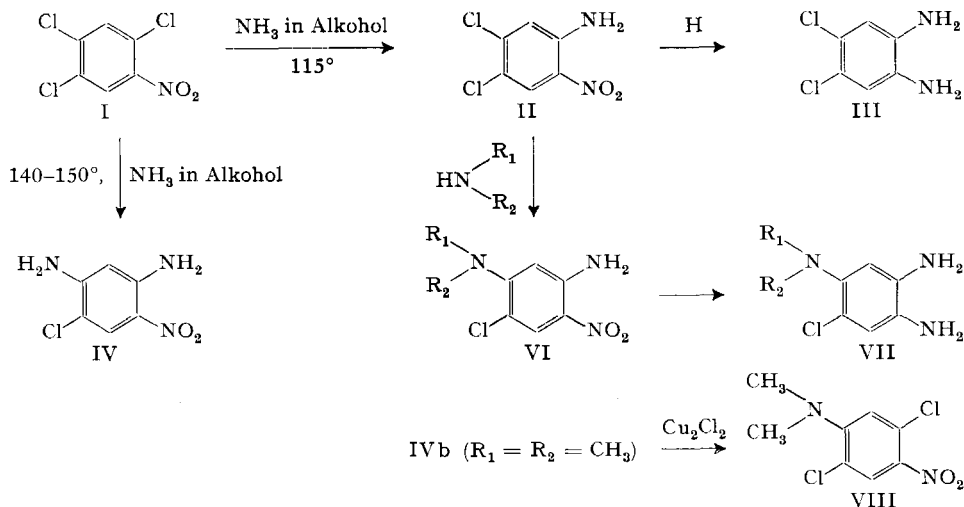
(26. VI. 63)

Zur Synthese von 5,6- bzw. 6,7- mit Chlor disubstituierten Benzimidazolen, Benztriazolen und Chinoxalinen benötigt man das 1,2-Diamino-4,5-dichlorbenzol (III), dessen Synthese in den letzten 15 Jahren mehrfach beschrieben wurde²⁾. Vor einiger Zeit wurde festgestellt, dass 2,4,5-Trichlor-nitrobenzol (I), im Autoklaven

¹⁾ Siehe auch das Österr. Pat. 222. 679 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 24. 2. 1961.

²⁾ R. M. ACHESON & N. F. TAYLOR, J. chem. Soc. 1956, 4727; R. M. ACHESON, F. E. KING & P. C. SPENSLEY, Nature 160, 53 (1947); R. K. BROWN & N. A. NELSON, J. Amer. chem. Soc. 76, 5149 (1954).

bei 115° mit alkoholischem Ammoniak behandelt, in zufriedenstellender Ausbeute 1-Amino-4,5-dichlor-2-nitro-benzol (II)³⁾ liefert, das durch katalytische Hydrierung mit 45%iger Ausbeute in 1,2-Diamino-4,5-dichlorbenzol (III) umgewandelt wird. Es wurde weiter gezeigt, dass I, bei 140–150° mit alkoholischem Ammoniak erhitzt, in ein unreines 1,5-Diamino-4-chlor-2-nitro-benzol (IV) umgewandelt wird, das als 1,5-Diacetamido-4-chlor-2-nitro-benzol (V) identifiziert werden konnte. Schon dieser Befund deutet darauf hin, dass in I auch das Chloratom in Stellung 5 relativ leicht durch nucleophile Reagentien austauschbar ist. Wir fanden nun, dass die Aminolyse von I mit alkoholischem Ammoniak auch schon bei 115° neben II erhebliche Mengen von IV liefert, das mit dem Smp. 192,5–193,5° erhalten wurde.



Gleichsinnig verläuft auch die Umsetzung von I mit 2-Hydroxyäthylamin. Erhitzt man die butanolische Lösung von I in Gegenwart von festem K_2CO_3 mit der äquimolekularen Menge 2-Hydroxyäthylamin zum Sieden, so erhält man ein Gemisch, aus dem die Reindarstellung des bekannten 1-Nitro-4,5-dichlor-2-(2-hydroxyäthylamino)-benzols auf Schwierigkeiten stösst. Wird diese Reaktion aber mit der doppelten Menge 2-Hydroxyäthylamin ausgeführt, dann entsteht reines 4-Chlor-1,5-(2-hydroxyäthylamino)-2-nitro-benzol (XIII) vom Smp. 175–176° (s. exp. Teil).

Der Ersatz des 5-ständigen Chlors im 1-Amino-4,5-dichlor-2-nitro-benzol (II) durch basische Gruppen führte zu einer Reihe neuer, in 4,5-Stellung verschieden substituierter *o*-Nitriline VI. Die optimalen Reaktionsbedingungen des Austausches, welcher Verbindungen der Formel VI liefert, hängen von der Nucleophilie des Reaktionspartners von II ab. Das Gemisch, bestehend aus II und aus den in verdünntem Alkohol gelösten Alkylaminen, muss genau auf die im Vorversuch ermittelte Temperatur erhitzt werden, um eine gute Ausbeute an VI zu ergeben.

Durch Reduktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ erhält man aus den Nitrilinen VI die entsprechenden *o*-Phenylendiamine VII, die nur teilweise in reiner Form isoliert werden konnten. In anderen Fällen wurden die Rohprodukte durch Behandlung mit organi-

³⁾ R. M. ACHESON, G. A. TAYLOR & M. L. TOMLINSON, J. chem. Soc. 1958, 3750.

schen Säuren in Benzimidazole oder durch bekannte Reaktionen in Chinoxalin-Derivate umgewandelt (s. exp. Teil).

Die Verbindung VIb konnte durch eine nach WALSH⁴⁾ modifizierte SANDMEYER-Reaktion in das 1,4-Dichlor-2-nitro-5-dimethylamino-benzol (VIII) umgewandelt werden. Das NO₂-benachbarte, neu eingeführte Chloratom liegt in VIII in leicht austauschbarer Form vor.

Das bewegliche Chloratom der Substanz II lässt sich leicht auch gegen eine Äthergruppe austauschen. So liefert es mit Natriummethylat in Methanol 1-Amino-4-chlor-5-methoxy-2-nitro-benzol (XII; exp. Teil).

Experimenteller Teil

1,5-Diamino-4-chlor-2-nitro-benzol (IV). I wird in einem Gemisch von wässer. konz. Ammoniak und 96-proz. Alkohol gelöst und nach ACHESON *et al.*³⁾, auf 115° ± 3° erhitzt. Nach Abkühlen und Nutschen des in fester Form ausgefallenen II wird die klare Mutterlauge mit dem 3–4fachen Volumen Wasser verdünnt, worauf sich IV in etwa 20% Ausbeute in Form eines amorphen, braunen Körpers ausscheidet. Nach Abfiltrieren wird er in der 10fachen Menge Aceton gelöst und mit der ber. Menge konz. HCl als kristallines Hydrochlorid gefällt. Die in Freiheit gesetzte Base kristallisiert aus 80-proz. Alkohol. Smp. 192,5–193,5°.

C₈H₈N₃O₂Cl (187,59) Ber. C 38,5 H 3,2 Cl 18,05% Gef. C 38,5 H 3,25 Cl 19,12%

5-Formylamino-6-chlor-benzimidazol (IX). 10 g IV werden in 200 ml 75-proz. Ameisensäure suspendiert und in Gegenwart von 0,5 g 5-proz. Palladiumkohle mit Wasserstoff behandelt. Nach Aufnahme von 4,4 l H₂ und Filtrieren wird die Lösung unter Rückfluss gekocht, im Vakuum eingeeengt und mit Hilfe von 5N NaOH auf pH 5,0 gebracht. Das ausgeschiedene Produkt kristallisiert aus Wasser mit 1/2 Mol. Kristallwasser. Smp. 201–202°.

C₈H₆ON₃Cl, 1/2 H₂O (204,5) Ber. C 46,85 H 3,38 Cl 17,3% Gef. C 46,7 H 3,3 Cl 17,5%

5(6)-Amino-6(5)-chlor-benzimidazol (X). 1 g IX wird mit 10 ml 3N HCl 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in 5 ml 5N HCl gelöst und die Lösung mit dem gleichen Volum abs. Alkohol versetzt. X kristallisiert in weissen Nadeln als Dihydrochlorid und schmilzt über 300° (u. Zers.).

C₇H₈N₃Cl, 2HCl (240,5) Ber. Cl 29,6% Gef. Cl 29,9%

2-Amino-1-nitro-5-chlor-4-methylamino-benzol (VIa, R₁=H, R₂=CH₃). 17,5 g II werden mit 100 g 30-proz. alkoholischer Methylamin-Lösung, 100 ml Wasser und 100 ml 96-proz. Alkohol 6 Std. im Rührautoklaven auf 130–140° erhitzt. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur scheidet sich VIa in feinen, gelben Nadeln aus. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 178–179° Ausbeute 82,5%.

C₇H₈N₃O₂Cl (201,62) Ber. C 41,8 H 4,0% Gef. C 42,0 H 4,3%

VIa liefert durch Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und Essigsäure das gelbe *1-Amino-4-chlor-5-(acetyl-methylamino)-2-nitro-benzol (XI)*. Smp. nach Umlösen in der 40fachen Menge Alkohol 192,5–193,5°.

C₉H₁₀O₃N₃Cl (243,65) Ber. C 44,4 H 4,15% Gef. C 44,4 H 4,4%

Weitere *o*-Nitraniline der Formel VI wurden analog zu VIa hergestellt:

VIb, R₁=R₂=CH₃. Reaktionstemperatur: 145–150°. Smp. 137–138° (aus Alkohol).

C₈H₁₀N₃O₂Cl (215,09) Ber. C 44,6 H 4,68 Cl 16,48% Gef. C 44,7 H 4,8 Cl 16,48%

VIc, R₁=R₂=C₂H₅. Reaktionstemperatur: 160–170°. Smp. 122° (aus Alkohol).

C₁₀H₁₄N₃O₂Cl (243,96) Ber. C 49,3 H 5,78% Gef. C 49,5 H 5,9%

VIId, R₁=C₆H₅CH₂, R₂=CH₃. Reaktionstemperatur 130–140°. Smp. 156–157° (aus Aceton-Alkohol 1:2).

C₁₄H₁₄N₃O₂Cl (291,8) Ber. C 57,62 H 4,84% Gef. C 57,5 H 4,8%

⁴⁾ L. H. WALSH, J. Amer. chem. Soc. 63, 3278 (1941).

1-Amino-4-chlor-5-methoxy-2-nitro-benzol (XII). 6,9 g Natrium werden in 300 ml Methanol gelöst, mit 30 g II versetzt und im Autoklaven 8 Std. auf 100° und weitere 3 Std. auf 120° erhitzt. Nach Abkühlen können 36 g des alkoholfleuchten Produktes genutscht werden, das aus Aceton, dann Methanol und schliesslich aus Aceton-Alkohol 1:3 umgelöst wird: Smp. 175°.

$C_7H_7N_2O_3Cl$ (202,6) Ber. C 41,4 H 3,47% Gef. C 41,4 H 3,25%

4-Chlor-1,5-(2-hydroxyäthylamino)-2-nitro-benzol (XIII). 45 g I, in 200 ml 1N Butanol gelöst, werden mit 24,4 g 2-Hydroxyäthylamin und 30 g K_2CO_3 8 Std. unter Umrühren zum Sieden erhitzt. Dann wird 1 Std. lang mit Wasserdampf behandelt und der Rückstand gekühlt. Das sich abscheidende rote Öl erstarrt langsam und wird in 1 l heissem Alkohol gelöst, mit Kohle behandelt und heiss filtriert. XIII kristallisiert in roten Nadeln vom Smp. 172–173°; nach nochmaliger Kristallisation aus der 20-fachen Menge Methanol Smp. 175–176°.

$C_{10}H_{14}N_2O_4Cl$ (275,5) Ber. C 43,55 H 5,1 Cl 12,86% Gef. C 43,5 H 5,2 Cl 12,9%

5(4)-Chlor-1,2-diamino-4(5)-dimethylamino-benzol (XIV). Eine Lösung von 36 g Natriumhydrosulfid (techn.) in 160 ml Wasser wird mit 2N NaOH auf pH 7,0 gebracht und mit 6 g des Nitranilins VIb versetzt. Dieses geht unter Rühren durch langsames Erwärmen auf 75° und portionenweise Zugabe von 200 ml Alkohol in Lösung, wobei unter Reduktion die gelbe Farbe verschwindet. Durch Kühlen über Nacht auf 0° scheidet sich eine grössere Salzmenge aus, die abgenutscht und mit 50-proz. Alkohol gewaschen wird. Das Filtrat versetzt man mit 10 ml Eisessig und 20 ml 5N HCl und engt im Vakuum auf 120 ml ein. Nach Zugabe von 40 g NaCl und Einstellen des pH auf 8,5 wird das Reaktionsprodukt mittels Äther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt hinterlässt nach Trocknen und Verdampfen 5 g XIV als bald erstarrendes, hellbraunes Öl. Aus Essigester-Petroläther weisse Nadeln vom Smp. 86–87°.

$C_8H_{12}N_3Cl$ (186,7) Ber. C 51,76 H 6,52% Gef. C 51,6 H 6,5%

5(6)-Chlor-6(5)-dimethylamino-benzimidazol (XV). XIV liefert beim Erhitzen mit überschüssiger konz. Ameisensäure XV, das nach Verjagen der überschüssigen Ameisensäure in 3N HCl aufgenommen, 20 Min. lang zum Sieden erhitzt und wieder zur Trockene gebracht wird. Der Trockenrückstand enthält das Dihydrochlorid von XV, das in abs. Alkohol gelöst und mit Äther gefällt wird. Nach 3fachem Umfällen Smp. 265° (Zers.). Das Produkt enthält offenbar auch nach längerem Trocknen noch etwas Wasser.

$C_9H_{10}N_3Cl \cdot 2HCl$ (268,6) Ber. C 40,24 H 4,5% Gef. C 40,0 H 5,1%

5(6)-Chlor-6(5)-diäthylamino-benzimidazol (XVI). Aus 6 g VIc wird zuerst durch Reduktion mit $Na_2S_2O_4$ das entsprechende Diäthyl-Analogue zu XIV hergestellt. Dieses (ein helles Öl) wird ohne weitere Reinigung durch Erhitzen mit 90-proz. Ameisensäure in XVI übergeführt. Nach Verdampfen der überschüssigen Ameisensäure im Vakuum wird der Rückstand mit 100 ml 2N HCl 20 Min. zum Sieden erhitzt. Man macht die Lösung nach Erkalten mit konz. Ammoniak alkalisch (pH 8,5–9,0) und extrahiert das ausgeschiedene Produkt mit Chloroform. Der Chloroform-Auszug ergibt nach Eindampfen und Behandeln mit Äther-Petroläther ein weisses Pulver. Dieses wird in 10 ml Chloroform plus 20 ml Äther gelöst und mit etwa 50 ml Petroläther versetzt, worauf 3,5 g XVI in weissen Nadeln vom Smp. 127° auskristallisieren.

$C_{11}H_{14}N_3Cl$ (226,6) Ber. C 59,2 H 6,32% Gef. C 59,1 H 6,6%

6(7)-Chlor-7(6)-dimethylamino-chinoxalin (XVII). 5 g XIV (rohes Reduktionsprodukt) liefern mit 7 g Glyoxal-Natriumhydrosulfid in verd. Alkohol erhitzt XVII. Die Reinigung erfolgt durch Wasserdampfdestillation; man sammelt etwa 3 l Destillat, extrahiert dieses mit Äther und erhält nach Trocknen und Verdampfen des Äthers 4 g Rohprodukt. Nach Umlösen aus Benzol und Umkristallisieren aus Wasser mit 5% Alkohol erhält man 3,7 g XVII vom Smp. 51–52°.

$C_{10}H_{10}N_3Cl$ (207,7) Ber. C 58,0 H 4,87% Gef. C 58,2 H 5,05%

6(7)-Chlor-7(6)-diäthylamino-chinoxalin (XVIII). Aus dem ungereinigten, aus VIc durch Reduktion mit $Na_2S_2O_4$ hergestellten *o*-Phenylendiaminderivat (helles Öl) wird das Chinoxalin XVIII durch Kondensation mit Glyoxal-Natriumhydrosulfid wie oben erhalten. Eine Wasserdampfdestillation ist in diesem Fall nicht nötig; die von Alkohol befreite Reaktionslösung kann direkt mit Äther extrahiert werden. Der Ätherauszug liefert nach Einengen ein helles Öl, das im Hochvakuum destilliert wird. Sdp. 110–120°/0,05 Torr (orange gefärbt).

$C_{12}H_{14}N_3Cl$ (235,7) Ber. C 61,2 H 6,04 Cl 15,15% Gef. C 60,9 H 6,1 Cl 15,32%

Herrn Professor Dr. TH. WAGNER-JAUREGG danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit und nützliche Ratschläge. Herrn Dr. ERICH HÄBERLI und Herrn PETER BLASER danke ich für die Ausführung der Mikroanalysen. Herrn Ing. RUDOLPH HUNZIKER bin ich für die Ausführung mehrerer Hochdruckreaktionen zu Dank verpflichtet.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Aminolyse von 2,4,5-Trichlor-1-nitro-benzol (I) mit Ammoniak bei 115° liefert neben 1-Amino-4,5-dichlor-2-nitro-benzol (II) auch 1,5-Diamino-4-chlor-2-nitro-benzol (IV), das rein isoliert und, nach Reduktion der Nitrogruppe, in 5(6)-Amino-6(5)-chlor-benzimidazol übergeführt werden konnte.

II gibt durch Umsatz mit nucleophilen Reagentien (Amine, Alkoholate) in 4- und 5-Stellung ungleich substituierte *o*-Nitraniline (VI, XII), welche durch Reduktion die entsprechenden 4,5-unsymmetrisch substituierten *o*-Phenylendiamine liefern. Zwei solche *o*-Phenylendiamine wurden in die entsprechenden 5,6-unsymmetrisch substituierten Benzimidazole, bzw. die analogen Chinoxaline überführt.

Aus dem *o*-Nitranilin VIIb wurde nach SANDMEYER-WALSH 1,4-Dichlor-2-nitro-5-dimethylamino-benzol (VIII) hergestellt, in dem das der Nitrogruppe benachbarte Chloratom in aktivierter Form vorliegt.

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT, Zofingen

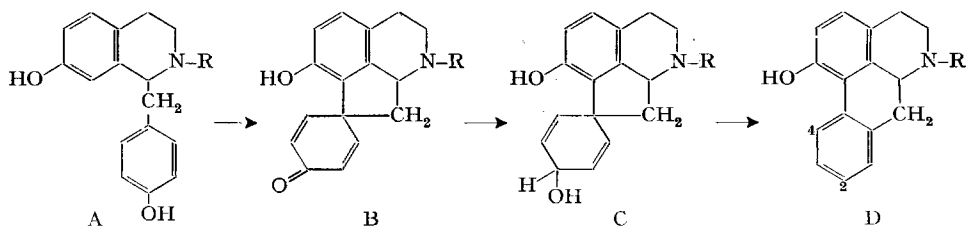
198. Pronuciferin, ein Benzylisochinolin-Alkaloid mit *para*-Cyclohexadienon-Gruppierung

Vorläufige Mitteilung

von **Karl Bernauer**

(27. VI. 63)

Nach BARTON & COHEN¹⁾ kann man sich Aporphin-Alkaloide (D), die keine Sauerstoff-Funktionen in der 2- oder 4-Stellung besitzen, durch Phenoloxydation aus Alkaloiden vom 1-(*p*-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-isochinolin-Typ (A) entstanden denken. Die von der Theorie geforderten Zwischenstufen dieses Biosyntheseweges, nämlich *p*-Cyclohexadienone des Typs B und die entsprechenden sek. Alkohole (Typ C), sind bisher nicht bekannt geworden.



Im asiatischen Lotus, *Nelumbo nucifera* GAERTN., kommen nebeneinander das Alkaloid Armepavin (I) als Derivat des Typs A und die Alkaloide Nornuciferin (II),

¹⁾ D. H. R. BARTON & T. COHEN, Festschrift Arthur Stoll, Basel 1957, 117 ff.