

**194. Fritz Mayer und Wilhelm Krieger<sup>1)</sup>:  
Studien in der Reihe des Diphenylen-oxydes.**

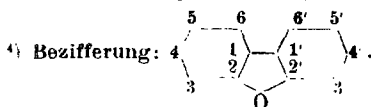
(Eingegangen am 6. April 1922.)

Gelegentlich einer in anderem Zusammenhang zu veröffentlichenden Arbeit sind wir in den Besitz der  $\gamma$ -[Diphenylen-oxyd]- $\gamma$ -oxo-*n*-buttersäure und der  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd]- $\gamma$ -oxo-*n*-buttersäure gekommen. Es hat uns interessiert, zu erfahren, an welcher Stelle der Rest- $\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$  in das Molekül des Diphenylen-oxydes eingetreten ist. Mit alkalischer Permanganat-Lösung gelingt es nun, die erstgenannte Säure zu einer Diphenylenoxyd-carbonsäure vom Schmp.  $246\text{--}247^\circ$  abzubauen. Bekannt ist dagegen eine andere Diphenylenoxyd-carbonsäure vom Schmp.  $266^\circ$ , welche W. Borsche und W. Bothe<sup>2)</sup> über die Nitroverbindung des Diphenylen-oxydes, sein Aminoderivat und das Nitril erhalten haben. Die Genannten geben ferner an, durch Oxydation des von Galewsky<sup>3)</sup> gewonnenen Acetyl-diphenylenoxydes die gleiche Säure erhalten zu haben, und teilen ihr, da der Eintritt der Acetylgruppe immer in *p*-Stellung zum Sauerstoff erfolge, die 5-Stellung<sup>4)</sup> zu. Wir haben aber bei der Oxydation von Acetyl-diphenylenoxyd mit Natriumcarbonat und Chlorkalk nur eine Diphenylenoxyd-carbonsäure vom Schmp.  $246\text{--}247^\circ$  erhalten können, welche mit der von uns beim Abbau der Oxo-buttersäure erhaltenen identisch ist.

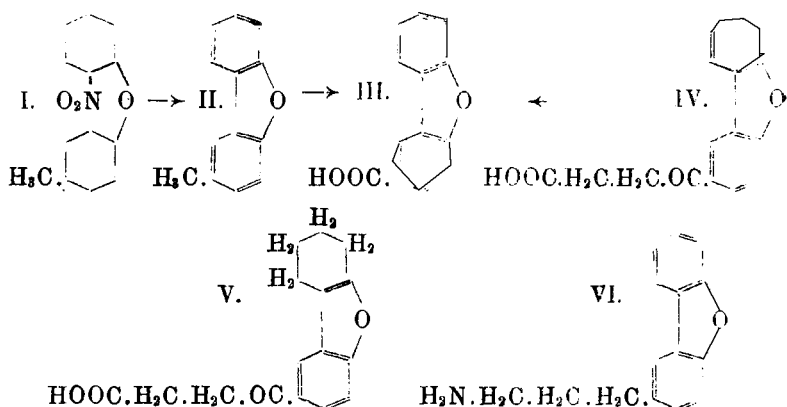
Ferner haben wir, auf Versuche von C. Graebe und F. Ullmann<sup>5)</sup> aufbauend, *o*-Brom-nitro-benzol mit *p*-Kresol kondensiert und den entstandenen 2-Nitro-4'-methyl-diphenyl-äther (I.) reduziert, diazotiert und in 5-Methyl-diphenylen-oxyd (II.) verwandelt:

<sup>1)</sup> Auszug aus der Dissertat. von W. Krieger, Frankfurt a. M., 1922, dort auch Einzelheiten.

<sup>2)</sup> B. 41, 1941 [1908]      <sup>3)</sup> A. 264, 191 [1891].



<sup>5)</sup> B. 29, 1876 [1896].



dessen Oxydation die Diphenylenoxyd-5-carbonsäure (III.) ergab, welche den Schmp. 246—247° zeigte, sich als identisch mit der aus der obigen Oxo-buttersäure (IV.) und der aus Acetyl-diphenylenoxyd erhaltenen erwies und mit der nach der Vorschrift von Borsche und Bothe (a. a. O.) dargestellten Säure vom Schmp 266° eine Depression im Misch-Schmelzpunkt zeigte.

Somit tritt der Säurerest in *p*-Stellung zum Sauerstoff ein, während der Nitrorest offenbar eine andere Stellung wählt, was wir demnächst bestimmen wollen. Aber auch das Brom tritt in die 5-Stellung ein, da sich in dem von uns dargestellten Monobromderivat des Diphenylen-oxydes mittels der Grignard-schen Reaktion das Brom durch die Carboxylgruppe ersetzen ließ. Die erhaltene Säure erwies sich nämlich wiederum als Diphenylen-oxyd-5-carbonsäure. Der  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd]- $\gamma$ -oxo-*n*-buttersäure schreiben wir aus Analogiegründen mit Vorbehalt die gleiche Konstitution (V.) zu.

Beide Oxo-buttersäuren haben wir sodann durch Reduktion in die zugehörigen *n*-Buttersäuren  $C_{12}H_{17}O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$  bzw.  $C_{12}H_{19}O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$  verwandelt und, in der Hoffnung, zu physiologisch wirksamen Substanzen zu kommen, das nächst niedere Amin: das  $\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]-*n*-propylamin (VI.) und das  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd-5]-*n*-propylamin dargestellt. Die pharmakologische Untersuchung, für welche wir Hrn. Prof. Dr. L. Lautenschläger in Höchst a. M. zu größtem Danke verpflichtet sind, ergab jedoch für Warmblüter keine an Morphin-Wirkung anklingende Reaktion.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

### Beschreibung der Versuche.

Oxydation der  $\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]- $\gamma$ -oxo-*n*-buttersäure (IV.) zur Diphenylenoxyd-5-carbonsäure (III.).

24 g Säure vom Schmp. 184—185° wurden in der berechneten Menge Natriumcarbonat gelöst und nach und nach insgesamt 210 g Kaliumpermanganat bei Wasserbad-Wärme zugegeben. Nach der Aufarbeitung wurden 8—10 g Diphenylenoxyd-5-carbonsäure vom Schmp. 246—247°, unter Erweichen bei 237°, erhalten.

Die gleiche Verbindung entsteht bei der Oxydation von 6 g Acetyl-5-diphenylenoxyd mit 200 ccm einer gesättigten Chlorkalk-Lösung unter Zusatz von etwas Natriumcarbonat bei Wasserbad-Wärme und nachträglichem Zusatz von etwa 10 g Chlorkalk innerhalb 10 Stdn. Ausbeute annähernd quantitativ. Farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 246—247°.

0.1752 g Sbst.: 0.4701 g CO<sub>2</sub>, 0.0605 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (212.13). Ber. C 73.57, H 3.83.

Gef. » 73.34, » 3.86.

Ferner läßt sich die Verbindung aus 5-Brom-diphenylenoxyd erhalten. Dieses wird gewonnen, wenn 16.8 g Diphenylenoxyd (1/10 Mol.) in 100 ccm Schwefelkohlenstoff langsam mit 16 g Brom (1/10 Mol.) versetzt wurden. Man ließ über Nacht stehen und erwärmte noch 3—4 Stdn. schwach auf dem Wasserbade. Sdp.<sub>40</sub> 220°, Schmp. 108—109° (Nadeln aus Alkohol). Ausbeute 20 g.

0.1235 g Sbst.: 0.2657 g CO<sub>2</sub>, 0.0289 g H<sub>2</sub>O. — 0.2085 g Sbst.: 0.1570 g AgBr.

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>OBr (247.04). Ber. C 58.31, H 2.86, Br 32.35.

Gef. » 58.69, » 2.62, 32.04.

12 g Bromverbindung wurden in 50 ccm frisch destilliertem Anisol gelöst und zu einer Mischung von 1.2 g Magnesium und 10 ccm Äther gegeben, die mit einigen Tropfen Bromäthyl in Reaktion gebracht war. Nach 5-stündigem Erhitzen wurde Kohlendioxyd eingeleitet. Die entstandene Säure war mit den oben beschriebenen identisch: Farblose Nadeln aus Alkohol; Schmp. 246—247°, unter Erweichen bei 237°.

### 2-Nitro-4'-methyl-diphenyläther (I.).

15 g Kalium wurden in einem 50-proz. Überschuß von *p*-Kresol gelöst und unter Zusatz von 50 g Naphthalin mit 80 g *o*-Brom-nitro-benzol 6 Stdn. unter Rühren auf 220—230° (Badtemperatur) erhitzt. Sodann wurde mit Wasserdampf abgeblasen, der Rückstand in Äther aufgenommen und der Äther-Aus-

zug der Vakuum-Destillation unterworfen. Sdp.<sub>17-18</sub> 230—232°, Schmp. 48—48.5°, derbe Prismen aus Alkohol. Ausbeute 55 g.

0.1684 g Sbst.: 0.4207 g CO<sub>2</sub>, 0.0717 g H<sub>2</sub>O — 0.2308 g Sbst.: 12.25 ccm N (16°, 761 mm)

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N (229.17) Ber. C 68.10, H 4.84, N 6.11.

Gef. » 68.15, » 4.77, » 6.16.

## 2-Amino-4'-methyl-diphenyläther.

Die Reduktion gelingt mit alkoholischem Schwefelammonium (1 g auf 10 ccm gesättigter alkoholischer Schwefelammonium-Lösung, 1 Tag stehen lassen, 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmen, mit Ammoniak und Schwefelwasserstoff noch einmal erneut sättigen). Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand mit verd. Salzsäure ausgezogen. Die mit Ammoniak aus dem salzsauren Salz freigemachte Base hat den Sdp.<sub>15</sub> 195°. Ausbeute aus 46 g Nitroverbindung 26—27 g Base.

0.1967 g Sbst.: 0.5660 g CO<sub>2</sub>, 0.1141 g H<sub>2</sub>O — 0.2273 g Sbst.: 13.6 ccm N (19°, 743 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ON (199.18) Ber. C 78.36, H 6.58, N 7.03.

Gef. » 78.50, » 6.49, » 6.84.

## 5-Methyl-diphenylenoxyd (II.).

15 g Base wurden in verd. Schwefelsäure gelöst, das auskrySTALLISIERENDE Sulfat zerrieben und diazotiert. Die Diazoniumsalz-Lösung wurde mit demselben (300 ccm) Volum 50-proz. Schwefelsäure versetzt und unter Rückfluß bis zum Versagen der Kupplungsreaktion (6—8 Stdn.) gekocht. Sodann wurde mit Wasserdampf destilliert, das übergehende Öl in Äther aufgenommen, von Phenolen durch Ausschütteln mit Natronlauge befreit und destilliert; Sdp.<sub>90</sub> 160°, Schmp. 45°. Feine Nadeln aus Alkohol. Ausbeute 3.5—4 g.

0.1663 g Sbst.: 0.5225 g CO<sub>2</sub>, 0.0817 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O (182.15) Ber. C 85.68, H 5.53

Gef. » 85.72, » 5.50.

## Oxydation des Methylderivates.

1 g des 5-Methyl-diphenylenoxydes wurde in Wasser aufgeschlämmt und mit 1.7 g Kaliumpermanganat auf dem Wasserbade unter Rühren oxydiert. Das erhaltene Oxydationsprodukt erwies sich als Diphenylenoxyd-5-carbonsäure, der Misch-Schmelzpunkt mit den oben erwähnten Säuren war nicht erniedrigt, derjenige mit einer nach Borsche und Bothe über die Nitrover-

bindung dargestellten Diphenylenoxyd-carbonsäure<sup>1)</sup> vom Schmp. 266° war bis 200—220° erniedrigt. Ausbeute an Diphenylenoxyd-5-carbonsäure<sup>2)</sup> 0.1 g.

$\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]-*n*-propylamin (VI).

Der Äthylester der  $\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]- $\gamma$ -oxo-*n*-buttersäure (Sdp.<sub>23</sub> 260°) wurde nach Clemmensen reduziert (Ansatz: 30 g Ester, 100 g amalgamiertes Zink, insgesamt 600 ccm Salzsäure (1:1), 45 Stdn. Erhitzungsdauer). Das Gemisch aus der  $\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]-*n*-buttersäure und ihrem Äthylester wurde erneut verestert und destilliert: Sdp.<sub>16</sub> 260°; Ausbeute aus 100 g Ausgangsmaterial 48—50 g zweimal destillierter Buttersäure-ester. Die  $\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]-*n*-buttersäure selbst wird durch Verseifen mit alkoholischem Kali erhalten. Farblose Nadeln aus Ligroin, Schmp. 112—113°.

0.1639 g Subst.: 0.4548 g CO<sub>2</sub>, 0.0807 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (254.19). Ber. C 75.57, H 5.55.

Gef. „ 75.70, „ 5.51.

Das Chlorid siedet bei 270—272° (10—12 mm), das Amid schmilzt bei 157° (farblose Blättchen aus Toluol).

Das Hydrazid wird durch 2-tägiges Kochen des Esters mit der 2½-fachen Menge Hydrazin-Hydrat erhalten: Derbe Krystalle aus Benzol oder Alkohol, Schmp. 122—123°. Das  $\gamma$ -[Diphenylenoxyd-5]-*n*-propylurethan, C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.NH.COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, wurde erhalten, als je 3 g Hydrazid mit wenig verd. Salzsäure versetzt wurden und bei —5° bis —10° langsam mit 4—5 ccm 5-n. Natriumnitrit-Lösung diazotiert wurden. Das Azid erstarrte nach 1-stündigem Stehen und wurde mit Äther aufgenommen; die getrocknete ätherische Lösung wurde mit absol. Alkohol übergossen und der Äther abdestilliert, sodann noch 5 Stdn. gekocht. Bei der Aufarbeitung hinterblieb das Urethan, farblose Nadeln

<sup>1)</sup> Hrn. stud. Schilz sind wir für die Darstellung der Diphenylenoxyd-carbonsäure nach Borsche und Bothe zu Dank verpflichtet.

<sup>2)</sup> Bei vergeblichen Versuchen, diese Säure auf anderem Wege zu erhalten, haben wir noch folgende Verbindungen dargestellt und analysiert: 2-Nitro-4'-carbmethoxyl-diphenyläther aus *p*-Oxy-benzoesäure-methylester und *o*-Brom-nitro-benzol: gelbe Prismen aus Alkohol vom Schmp. 88°. Der 2-Amino-4'-carbmethoxyl-diphenyläther, farblose Nadeln aus Ligroin, schmilzt bei 88—89°; 2-Nitro-4'-carboxyl-diphenyläther, durch Verseifung aus dem Nitro-ester entstanden, bildet Nadeln aus Xylol vom Schmp. 184°; der 2-Amino-4'-carboxyl-diphenyläther besteht aus gelben Nadeln vom Schmp. 120—121° (aus Benzol).

aus Ligroin, Schmp. 73—74°. Ausbeute 10.5—11 g aus 15 g Hydrazid.

0.1856 g Sbst.: 0.4961 g CO<sub>2</sub>, 0.1035 g H<sub>2</sub>O — 0.2060 g Sbst.: 9.2 ccm N (19°, 753 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N (297.25). Ber. C 72.7, H 6.44, N 4.71.

Gef. » 72.92, » 6.24, » 5.00.

14 g Urethan wurden mit 28 g Kali in 200 ccm Alkohol in 20 Stdn verseift. Nach der Aufarbeitung hinterblieben 9.5 g salzsaures Salz des γ-[Diphenylenoxyd-5]-n-propylamins: farblose Blättchen aus verd. Salzsäure, Schmp. 219—220°. Das Amin siedet bei 230—232° (17—18 mm) und erstarrt in einer Kältemischung.

0.1217 g Sbst.: 0.3578 g CO<sub>2</sub>, 0.0770 g H<sub>2</sub>O — 0.1172 g Sbst.: 6.4 ccm N (22°, 750 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ON (225.21). Ber. C 79.96, H 6.71, N 6.22.

Gef. » 80.21, » 7.08, » 6.24.

Das Acetylderivat schmilzt bei 120° (farblose Nadeln aus Benzol und Ligroin).

### 3-[Diphenylenoxyd-5']-pyridazin-6,



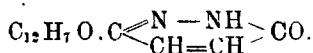
3 g γ-[Diphenylenoxyd-5]-γ-oxo-n-buttersäure wurden mit 5 ccm absol. Alkohol und 1 g Hydrazin-Hydrat gekocht. Es entstand das in der Überschrift genannte Derivat. Farblose Nadeln aus Nitro-benzol, Schmp. 199—200°. Ausbeute 2.2 g.

0.1181 g Sbst.: 0.3952 g CO<sub>2</sub>, 0.0618 g H<sub>2</sub>O. -- 0.1735 g Sbst.: 16.5 ccm N (17°, 736 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (261.20). Ber. C 72.70, H 4.58, N 10.60.

Gef. » 72.80, » 4.65, » 10.62.

### 3-[Diphenylenoxyd-5']-pyridazin-6,



entsteht durch Lösung des Pyridazinons in Eisessig (4.5 g in 20 ccm) und Zugabe von 2 ccm Brom bei Wasserbad-Wärme. Farblose Nadeln aus Tetralin, Schmp. 259—260°. Ausbeute 3 g.

0.1507 g Sbst.: 0.4062 g CO<sub>2</sub>, 0.0543 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (262.18). Ber. C 73.26, H 3.84.

Gef. » 73.53, » 3.96.

Durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid entsteht das 3-[Diphenylenoxyd-5']-6-chlor-pyridazin, Blättchen aus Xylol, Schmp. 204—205°. Das in Aussicht genommene Studium der Ringverengung ist an der Unlöslichkeit dieser Substanz gescheitert.

### Darstellung von Tetrahydro-diphenylenoxyd.

50 g Diphenylen-oxyd wurden in 500 ccm Cyclohexanol gelöst und bei beginnendem Sieden nach und nach 65 g Natrium eingetragen. Trat Abscheidung von Alkoholat ein, so wurde heißes Cyclohexanol nachgegeben. Die Ölbad-Temperatur wurde zuletzt auf 200° gesteigert. Nach dem Ausschütteln mit Wasser wurde die getrocknete Cyclohexanol-Lösung nochmals unter denselben Bedingungen mit Natrium behandelt. Sodann wurde das Cyclohexanol abdestilliert und das Reduktionsprodukt zweimal, zuletzt über Natrium, fraktioniert. Sdp. 265—270°. Ausbeute 70—75% = 35 g. Es war, wie sich bei der Weiterverarbeitung zeigte, reiner als das nach Hönigschmid<sup>1)</sup> dargestellte.

### $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd-5]-*n*-propylamin.

Die  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd-5]- $\gamma$ -oxo-*n*-buttersäure (Schmp. 152—153° aus Benzol) wurde verestert (Sdp.<sub>33</sub> 277—278°, Schmp. 68—69°, farblose Nadeln aus Alkohol), der Ester durch Clemmensen-Reduktion in den  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd-5]-*n*-buttersäure-ester (Sdp.<sub>33</sub> 253—255°) verwandelt und letzterer zu  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd-5]-*n*-buttersäure verseift; silberglänzende Blättchen aus Ligroin, Schmp. 119—120°.

0.1755 g Sbst.: 0.4795 g CO<sub>2</sub>, 0.1122 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (258.22). Ber. C 74.39, H 7.02.

Gef. » 74.54, » 7.15.

Das Hydrazid wurde aus dem Ester und Hydrazin-Hydrat gewonnen: Farblose Nadeln aus Alkohol; Schmp. 125.5—126.5°. Das Urethan ließ sich genau wie in der Diphenylen-oxyd-Reihe erhalten; farblose Nadeln aus Ligroin; Schmp. 68—69°.

0.1680 g Sbst.: 0.4426 g CO<sub>2</sub>, 0.1120 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N (301.28). Ber. C 71.72, H 7.69.

Gef. » 71.87, » 7.46.

Das  $\gamma$ -[Tetrahydro-diphenylenoxyd-5]-*n*-propylamin entsteht durch alkalische Verseifung, wie oben geschildert. Sdp.<sub>35</sub> 220—230°, der genaue Siedepunkt ließ sich wegen zu kleiner Menge nicht sicher bestimmen.

0.1214 g Sbst.: 0.3511 g CO<sub>2</sub>, 0.0902 g H<sub>2</sub>O. — 0.1017 g Sbst.: 5.4 ccm N (21°, 765 mm).

<sup>1)</sup> M. 22, 564 [1901]; 23, 829 [1902].

$C_{15}H_{19}ON$  (229.24). Ber. C 78.56, H 8.35, N 6.11.

Gef. » 78.86, » 8.31, » 6.20.

Salzsaures Salz: Schmp. 253—254°, farblose Nadeln aus verd. Salzsäure. Acetylderivat: Blättchen aus Ligroin und Benzol. Schmp. 118°

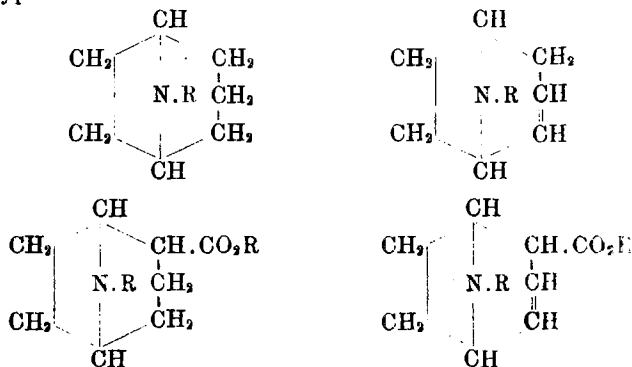
Frankfurt a. M., März 1922.

**196. Julius v. Braun, Otto Braunsdorf und Kurt Räth:**  
**Beziehungen zwischen Konstitution und pharmakologischer**  
**Wirkung bei Benzoessäure- und Tropasäure-estern von**  
**Alkaminen.**

[Aus d. Chem. Institut d. Landwirtschaftl. Hochschule Berlin u. d.  
 Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 31. März 1922.)

Bei der Untersuchung einer größeren Anzahl von Alkaminen, welche den bicyclischen Tropan-Ring enthalten, konnte von dem einen von uns gemeinsam mit E. Müller und K. Räth<sup>1)</sup> eine sehr bemerkenswerte Tatsache festgestellt worden. Synthetisiert man Reihen von homologen Verbindungen, welche den Typen:



mit verschieden langer Kette  $R = \text{---}[\text{CH}_2]_n.\text{OH}$  entsprechen, und substituiert dann die Hydroxylgruppe durch den Rest der Benzoessäure oder Tropasäure, so variiert die physiologische Wirksamkeit der neuen basischen Ester in einer deutlich erkennbaren gesetzmäßigen Weise: bei den meisten Benzoylverbindungen fällt das Maximum der anästhetischen Wirkung mit  $n=3$ , bei den meisten Tropasäure-Derivaten das Maximum der mydriatischen und Herzwirkung mit  $n=2$  zusammen.

<sup>1)</sup> B. 51, 235 [1917]; 53, 601 [1920].