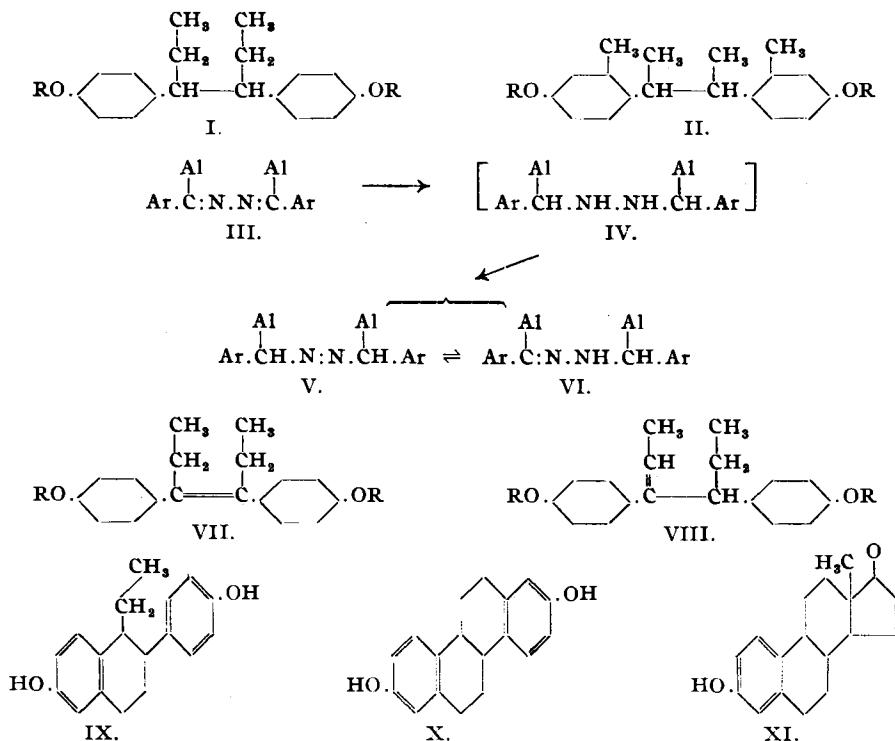


75. Hermann Bretschneider, Alice de Jonge-Bretschneider und Nikolaus Ajtai: Über synthetische Östrogene der Diphenyläthan-Reihe.

[Aus d. Forschungslaborat. d. Firma Chinoïn A.-G., Ujpest, Ungarn.]
(Eingegangen am 25. Februar 1941.)

Allgemeiner Teil.

Im nachstehenden soll über schon längere Zeit¹⁾ zurückliegende Untersuchungen auf dem Gebiet der symmetrischen 4.4'-Dioxy-diphenyläthane berichtet werden. Diese führten fast gleichzeitig, jedoch auf anderem Wege als in anderen Arbeitskreisen²⁾³⁾ zur Auffindung des östrogen hochwirksamen 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenylhexans vom Schmp. 187° (I, R = H), und seines ebenfalls, aber etwas schwächer aktiven Strukturisomeren des 4.4'-Dioxy-2.2'-dimethyl- β . γ -diphenyl-butans (II, R = H), welches hier erstmalig beschrieben wird⁴⁾.



¹⁾ Ungar. Patentanmeldung vom 24. Dezember 1938.

²⁾ Dodds u. Mitarb., Nature [London] **142**, 1121 [1938]; v. Wessely u. Mitarb., Naturwiss. **27**, 131 [1939].

³⁾ Die beiden stereomeren Formen der Dimethyläther des 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenylhexans wurden von Földi und Fodor nach dem unten beschriebenen ersten Weg vom *p*-Methoxy-propiophenon ausgehend (Ungar. Patentanmeldung vom 3. Januar 1939) dargestellt; vergl. die nachfolgende Abhandlung, auf die des öfteren verwiesen wird.

⁴⁾ Die hohe östrogene Aktivität des 2.2'-Dimethyl-4.4'-dioxy- β . γ -diphenylbutans wurde erstmalig am 20. Januar 1941 in einem Kolloquium am Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Chemie in Heidelberg von Hrn. Prof. F. v. Wessely erwähnt.

Ausgangspunkt für die allgemeine Synthese der beiden Östrogene sowie ihrer Derivate war eine Beobachtung Thieles⁵⁾), nach welcher (symmetrisches) ω -Azotoluol bei relativ niederen Temperaturen in Diphenyläthan und Stickstoff zerfällt. Wir gelangten zu ähnlichen labilen hydroxyl- und gleichfalls alkylsubstituierten Derivaten des ω -Azotoluols auf zwei Wegen.

Der erste Weg besteht darin, daß Phenolketone oder deren Derivate in die Ketazine (III) übergeführt werden; diese nehmen in meist glatt verlaufender katalytischer Hydrierung ungefähr 4 Wasserstoffatome auf. Die Primärprodukte der Hydrierung sind — besonders in der von uns zuerst bearbeiteten Oxyreihe — infolge ihrer Empfindlichkeit nicht ganz leicht zu handhaben, so daß es uns verwehrt war, der Frage nach ihrer Einheitlichkeit bzw. Zusammensetzung längere Zeit nachzugehen. Es sei somit nur festgestellt, daß sowohl die amorphen Rohprodukte der Hydrierung als auch deren leicht zersetzbare und Krystall-Lösungsmittel enthaltende Krystallisate Reaktionen geben, auf Grund welcher wir geneigt sind, in den Krystallisaten die Ketazin-tetrahydride (IV) anzunehmen: sie reagieren deutlich alkalisch auf Lackmus, sind auch in Form ihrer Äther und Ester autoxydabel und treten in Lösung mit Jod, ammoniakalischem Silbersalz und Sauerstoff, mit diesen besonders in Gegenwart von Kupferverbindungen (N. Ajtai), in Reaktion. Vielleicht sind die noch unveränderten primären Hydroprodukte schon thermolabil, doch finden sich unter den Zersetzungspunkten basische Stoffe neben den in geringer Menge gebildeten Diphenyläthan-Derivaten. Werden aber die Lösungen der Ketazinhydride einer Oxydation bis zur Stabilität gegenüber dem Oxydationsmittel (meist Jod oder Sauerstoff) unterworfen, so lassen sich aus ihnen von den vorhin beschriebenen primären Produkten der Hydrierung verschiedene, krystalline Verbindungen gewinnen, und zwar in einer Ausbeute von 30—80%, bezogen auf das Ketazin. Wir nehmen an, daß in ihnen Ketazindihydride (V oder VI) vorliegen; dafür spricht außer ihrer analytischen Zusammensetzung ihr im Gegensatz zu den primären Hydroprodukten der Ketazine schwach basischer Charakter, ihre Beständigkeit gegen Oxydationsmittel, ihre hydrolytische Spaltung und ihr thermischer Zerfall. Während nach der Hydrolyse mit Salzsäure der Stickstoff in Form von Hydrazin-bishydrochlorid in guter Ausbeute wiedergefunden wird (Abwesenheit von organischen Basen) und daneben etwa im Verhältnis 1:1 das zugrundeliegende Keton (Oxypropiophenon) sowie vermutlich ein Anol-polymeres erhalten werden, wird bei der thermischen Zersetzung aller vorhandener Stickstoff gasförmig abgespalten. Diese Befunde erlauben nicht, eine der beiden Formeln für das Ketazindihydrid auszuwählen.

Der Zerfall der eben besprochenen Ketazindihydride erfolgt bei Temperaturen von wenig über 120°, wobei der gesamte vorhandene Stickstoff abgespalten wird (volumetrische Messung und Fehlen basischer Produkte). Das Reaktionsgemisch besteht zu mindestens 60% der Theorie, bezogen auf die thermolabile Verbindung, aus einem äquimolekularen Gemenge der beiden zu erwartenden, isonieren Diphenyläthan-Derivate (Meso- und Racem-Form)⁶⁾, daneben entstehen jedoch stets halbmolekulare Produkte, deren sichere

⁵⁾ A. **376**, 265 [1910].

⁶⁾ Bezüglich Zuteilung von Meso- und Racem-Form vergl. v. Wessely²⁾. Nach einer freundlichen Privatmitteilung von Hrn. Prof. F. v. Wessely ist die Zuteilung der Racem-Form an die tiefer schmelzende Verbindungsreihe durch die gelungene Spaltung in die optisch aktiven Antipoden gesichert. Inzwischen veröffentlicht: Naturwiss. **28**, 780 [1940].

Identifizierung noch aussteht; und zwar im Fall freier Phenole mehr als bei deren Estern.

Unter Umgehung der Isolierung von krystallisierten Ketazinhydriden gelangten wir erstmalig zum physiologisch aktiven 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexan vom Schmp. 187°, in dem wir das Hydroprodukt des 4.4'-Dioxy-propiophenonazins der dehydrierenden Wirkung von Palladium-Mohr aussetzten. Doch sind dabei die Ausbeuten infolge der Bildung größerer Mengen halbmolekularer Verbindungen ziemlich niedrig. Wie später erkannt wurde, zerfällt nämlich das Diphenol selbst am Palladium-Kontakt allmählich (siehe unten).

Die oben beschriebene Reaktionsfolge: Ketazin \rightarrow Azintetrahydrid \rightarrow Azindihydrid \rightarrow Diphenyläthan-Derivat, in welcher Reihe die mittleren Produkte nicht isoliert werden müssen, konnte besonders an Hand von Verbindungen mit abgedeckter Hydroxyl-Gruppe übersichtlich verfolgt werden. So wurde erstmalig von Földi und Fodor³⁾ das *p*-Methoxy-propiophenonazin über zwei gleichzeitig entstandene Azindihydride (Schmp. 77° bzw. 58—65°) in die ebenfalls gleichzeitig entstehenden Stereoisomeren des 4.4'-Dimethoxy- γ . δ -diphenyl-hexans (Mesoid Schmp. 144° und Racemoid Schmp. 55°) umgewandelt. Aus Diacetooxy-propiophenonazin erhielten wir über ein labiles Azinhydrid von nicht sicherer Einheitlichkeit (Schmp. 115—116°) das 4.4'-Diacetooxy- γ . δ -diphenyl-hexan. (Mesoid Schmp. 141°.) Der Zusammenhang mit den beiden Formen des freien Diphenols (Schmp. 187° und 128°) wurde durch Acetylierung bzw. Methylierung und umgekehrt durch Verseifung (Földi und Fodor³⁾) hergestellt. Auch in der Reihe der stickstoffhaltigen Zwischenprodukte ließ sich eine Verbindung herstellen: ein aus dem nachoxydierten *p*-Oxy-propiophenonazin-tetrahydrid gewonnenes, nicht sicher einheitliches Krystallisat ließ sich durch Methylierung in guter Ausbeute in die bei 77° schmelzende, vermutlich einheitliche Verbindung von Földi und Fodor überführen. Zu einer nach der Mischprobe identischen Verbindung, welche bei ihrem Zerfall ebenfalls die beiden Formen des 4.4'-Dimethoxy- γ . δ -diphenyl-hexans liefert, gelangten wir auch auf einem ganz anderen Weg von Anisaldazin aus, wie weiter unten besprochen wird.

Die in der Reihe des *p*-Oxy-propiophenons und seiner Derivate gewonnenen Erfahrungen ließen sich analog auch auf ein strukturisomeres Keton, das 4-Oxy-2-methyl-acetophenon (Acetometakresol) und dessen Methyläther übertragen. Es gelang so nach Überwindung einiger Schwierigkeiten die Herstellung eines ebenfalls östrogen hochaktiven Stoffes vom Schmp. 192°, dem wir auf Grund seiner Bildungsweise, Analyse und Eigenschaften die Formel eines 4.4'-Dioxy-2.2'-dimethyl- β . γ -diphenyl-butans (II, R = H) zuteilen. Auch hier wurde der Zusammenhang zwischen der Oxy- und Methoxy-Reihe durch Methylierung bzw. Verseifung der Endprodukte hergestellt. Das sicher vorhandene isomere (vermutlich racemische) Diphenol zu isolieren, hatten wir nicht Gelegenheit.

Der zweite Weg, der über eine labile stickstoffhaltige Verbindung zu einem 4.4'-substituierten γ . δ -Diphenyl-hexan führte, wurde in Erweiterung von Beobachtungen von M. Busch⁷⁾ in der Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf Anisaldazin gefunden. Bei schonender Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ließ sich u. a. dieselbe labile, stickstoffhaltige Verbindung vom Schmp. 77° isolieren, die, wie oben erwähnt, von Földi und Fodor aus

⁷⁾ B. 43, 741 [1910].

p-Methoxy-propiophenonazin und nachher von uns aus der entsprechenden Oxy-Verbindung erhalten wurde. Durch die Zersetzung der Verbindung vom Schmp. 77° oder durch die Zersetzung des gesamten ätherlöslichen Reaktionsproduktes der Grignard-Einwirkung wurden wieder gleichzeitig die beiden isomeren Formen des 4.4'-Dimethoxy- γ . δ -diphenyl-hexans (Schmp. 144° und 55°) gebildet. Die gleiche Reaktion wurde, wahrscheinlich später als von uns⁸⁾, auch von Dodds⁹⁾ bearbeitet, jedoch wurde dabei das stickstoffhaltige Zwischenprodukt der Reaktion nicht aufgefunden und infolge anderer Versuchsbedingungen eine viel kleinere Ausbeute als wir sie erhielten, erhalten. Was den Reaktionsverlauf anlangt, der zur Bildung solcher Diphenyläthan-Derivate führt, so können wir heute auf Grund des aufgefundenen stickstoffhaltigen Zwischenproduktes vom Schmp. 77° der Formel V oder VI sagen, daß mit Sicherheit 2 Mol. Grignard-Reagens an die zwei Doppelbindungen des Benzaldazins bzw. seines Derivates addiert werden und nicht 1 Mol., wie es Busch⁷⁾ annahm, und andere es übernommen haben¹⁰⁾.

Viele Versuche wurden angestellt, um eine Verknüpfung unserer Diphenyläthan-Verbindungen der Formel I mit den entsprechenden hochaktiven Diphenyläthylen-Derivaten herzustellen, deren wichtigster Vertreter von Dodds¹¹⁾ erstmalig aufgefunden und Diäthyl-stilbostrol (Formel VII) genannt worden war. Wir versuchten dies sowohl durch Beeinflussung des Zerfalls der labilen stickstoffhaltigen Zwischenprodukte als auch durch Oxydation bzw. Dehydrierung der fertigen Diphenyläthan-Verbindungen. Keiner der beiden Wege führte zum Ziel der Darstellung des krystallinen (vermutlich *trans*-) Diäthyl-stilbostrols, der zweite Weg brachte aber immerhin mitteilenswerte Ergebnisse. Die Einwirkung von Palladium-Mohr unter Bedingungen, die eine Dehydrierung der allerdings anders substituierten und aktivierten Äthan-Brücke herbeiführen (Übergang von Dicyandibenzyl zu Dicyan-stilben¹²⁾) ließ die beiden Dimethyläther der isomeren Dioxy- γ . δ -diphenylhexane fast unverändert. Das freie (mesoide) Phenol von Schmp. 186° wird dagegen unter ähnlichen Bedingungen in größerem Ausmaß angegriffen, doch tritt Zerfall in halbmolekulare Bruchstücke ein. Ganz anders verlief hingegen die Einwirkung von Palladium-Kohle auf die beiden Dimethyläther. Beide Dimethyläther wurden verändert. Während jedoch von den Reaktionsprodukten des Dimethyläthers vom Schmp. 144° nur 28% sicher identifiziert und als Ausgangsmaterial erkannt werden konnten, blieb der isomere Dimethyläther vom Schmp. 55° zu 35% unverändert, zu 42% war die Umlagerung in den Dimethyläther vom Schmp. 144° eingetreten. Es ist also möglich, von den in physiologischer Hinsicht weniger aktiven Racem-Verbindungen (über deren Dimethyläther) zu den wertvollen MgO -Verbindungen zu gelangen. Ob diese Umlagerung ein Effekt der Kohle allein oder der Palladium-Kohle-Kombination ist, bedarf noch näherer Untersuchung.

In physiologischer Hinsicht interessierte uns die Darstellung des Monomethyläthers des 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexans (vom Schmp. 187°). Sie

⁸⁾ Ungar. Patentanmeldung vom 14. Februar 1939 (3257/1939, Zusatzanm. zu 1)).

⁹⁾ Proceed. Roy. Soc. [London], Ser. B., **1940**, 253 (6. Oktober 1939).

¹⁰⁾ Runge, Organometallverbindungen, Teil I, Organomagnesiumverbindungen, Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 1932, S. 239.

¹¹⁾ Nature [London] **141**, 247 [1938].

¹²⁾ Knoevenagel, B. **36**, 2861 [1903].

gelang auf drei Wegen, nachdem erkannt worden war, daß der Monomethyläther sich mit verdünnter Lauge nicht aus ätherischer Lösung herausholen läßt, mit stärkerer Natronlauge aber ein in Äther unlösliches und in Wasser schwer lösliches Natriumsalz liefert. Die drei Wege waren partielle Methylierung bzw. partielle Verseifung und drittens in präparativer Hinsicht am wenigsten ergiebig, in theoretischer jedoch interessant, die gleichzeitige Zersetzung von einem Gemisch von *p*-Oxy- und *p*-Methoxy-propiophenonazinhydrid. Die Zahl der Fälle, in welchen bei dem gemeinsamen, vermutlich über Radikale erfolgenden Zerfall zweier verschiedener labiler Stoffe unsymmetrische Radikal-Assoziate entstehen, scheint nämlich gering zu sein (vergl. Wittig¹³)), obwohl gerade, um die vorübergehende Anwesenheit von Radikalen zu beweisen, einige Reaktionen, freilich anderer Art als die hier beschriebene, diesbezüglich schon untersucht wurden.

Zum Schluß möge kurz auf die physiologische Seite der Untersuchung eingegangen werden. Die in unserem Biolaboratorium von den HHrn. Dr. A. Fischer und Ing. M. Engel ausgeführten Bio-Teste der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen und anderer Östrogene sind in der Tafel auf S. 576 aufgeführt. Über die Aktivität mancher der angegebenen Verbindungen wurde schon von anderen berichtet, doch scheinen so am besten Vergleichsmöglichkeiten gegeben zu sein. Überraschend erscheint in der Zusammensetzung im Hinblick auf das Problem von Konstitution und Wirkung die hohe Wirksamkeit des 4.4'-Dioxy-2.2'-dimethyl- β . γ -diphenyl-butans. Sehen wir doch, wie eine relativ grobe Strukturänderung gegenüber den bekannten, höchst aktiven Östrogenen (Diäthyl-stilböstrol, Formel VII, und 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexan, Formel I), bestehend in der Verlegung der beiden endständigen Methylgruppen an die beiden Kerne eine viel kleinere Änderung der Aktivität hervorruft als der Übergang von Meso- zu Racem-Form am 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexan (I) (Verhältnis nach Wessely 1:100) oder der Übergang des *cis*- in das *trans*-unsymmetrische Diphenylhexen-Derivat (Formel VIII, nach Wessely 1:1000)¹⁴). Werden jedoch die Enden der mittelständigen Hexankette auf einer oder auf beiden Seiten an die ihnen entfernter liegenden Kerne unter Ausbildung des Naphthalin- (IX) oder Chrysenringes (X) angeschlossen, so kommt es, wie Dodds zeigte¹⁵), trotz größerer Ähnlichkeit mit den natürlichen Hormonen (Östradiol, Formel XI) zu einer starken Aktivitätsabnahme. Und so scheint es, daß erst ein viel größeres Vergleichsmaterial, wohl auch gepaart mit einer anderen Betrachtungsweise, die Merkmale erkennen läßt, auf Grund welcher eine Verbindung zum hochaktiven östrogenen Stoff wird.

Die in der folgenden Tafel angegebenen Dosen der Allen-Doisy-Teste an Maus und Ratte stellen die Minimalmenge vor, die, in 3-maliger Unterteilung gegeben, ausreichend ist, um bei etwa 75 % der Tiere eine positive Reaktion auszulösen. Die Verbindungen werden, in 0.3 ccm Olivenöl gelöst, in drei Dosen zu 0.1 ccm subcutan verabreicht. Die Vesicular-Teste wurden so ausgeführt, daß infantile Ratten 10 Tage hindurch je 1 γ der zu untersuchenden Substanz erhielten, am 11. Tag wurden die Tiere getötet und die Vesiculardrüsen gewogen. Es ist bemerkenswert, daß die zwischen dem Diäthyl-stilböstrol und seinem Hydroprodukt, dem 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexan

¹³) Angew. Chem. **52**, 93 [1939].

¹⁴) v. Wessely, Naturwiss. **27**, 567 [1939].

¹⁵) Dodds u. Mitarbb., 1-Aethyl-2-[*p*-hydroxyphenyl]-6-hydroxy-tetrahydronaphthalin, Proceed. Roy. Soc. [London], Ser. B., **1939**, 141; Trans-4.10-dihydroxy-hexahydro-chrysen, Nature [London] **141**, 247 [1938].

(Schmp. 187°), biologisch eben kenntlichen Unterschiede nur bei der Prüfung an der Maus nach Allen-Doisy auftreten, bei der Ratte werden sowohl im Allen-Doisy- als auch im Vesicular-Test gleiche Werte gefunden.

Substanz	Allen-Doisy-Test an		Gewicht der Vesikulärdrüsen in mg
	Maus in γ	Ratte	
Östron	0.1	0.7	11
Östradiol	0.033	0.35	19.5
Diäthyl-stilböstrol	0.075	0.15	21.5
4,4'-Dioxy-γ,δ-diphenyl-hexan, Schmp. 187°	0.18	0.15	20.0
Diäthyl-stilböstrol-propionat	0.15	0.4	16.0
4,4'-Dioxy-γ,δ-diphenylhexan-propionat	0.30	0.4	15.0
2,2'-Dimethyl-4,4'-dioxy-β,γ-diphenyl-butan	0.2	0.3	

Der Leitung der Firma Chinoïn sind wir für die Genehmigung zur Veröffentlichung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

A) Darstellung des mesoiden und racemischen 4,4'-Dioxy-γ,δ-diphenyl-hexans (I, R = H¹⁸).

1) *p*-Oxy-propiophenonazin (Formel III, Ar = *p*-Oxyphenyl, Al = Äthyl).
6.0 g *p*-Oxy-propiophenon wurden mit 16 ccm absol. Alkohol, 1.1 ccm Hydrizinhydrat und 1.3 ccm Eisessig 3 Stdn. gekocht. Nach dem weitgehenden Vertreiben des Lösungsmittels erfolgte auf Zugabe von verd. Methanol Krystallisation. Nach einigem Stehenlassen wurde das auf Lacknus fast neutral reagierende Gemisch mit wenig verd. Eisessig eben sauer gemacht, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das exsiccator-trockne, fast weiße Reaktionsprodukt (6.6 g) wird beim 1-stdg. Erhitzen auf 120°/1 mm unter Gewichtsverlust gelb und schmilzt nach kurz vorhergehendem Sintern bei 170—171°. Das Ketazin ist in Methanol sehr leicht, schwer dagegen in Benzol löslich. Aus einem Gemisch beider Lösungsmittel erhält man es in Form farbloser Krystalle, die ab 100° unter deutlichem Sintern gelb werden und nach erneutem Sintern (bei etwa 160°), wie oben angegeben, schmelzen. Das Ketazin ist sehr widerstandsfähig und lässt sich im Kugelrohr bei etwa 250° Luftbadtemperatur und gutem Hochvakuum unzersetzt destillieren. Zur Analyse gelangte ein bei 1 mm und 120° getrocknetes Produkt.

5.040 mg Sbst.: 0.4106 ccm N₂ (21.5°, 752 mm).

C₁₈H₂₀O₂N₂. Ber. N 9.46. Gef. N 9.34.

2) Katalytische Hydrierung des Ketazins (Formel IV).

11.84 g Oxypropiophenonazin (Schmp. 170°) wurden in 80 ccm absol. Alkohol in Gegenwart von 2 g aushydriertem 20-proz. Palladium-Kohle-

¹⁸) Ann. b. d. Korrektur. Verspätet erhielten wir Kenntnis von anderen Synthesen des 4,4'-Dioxy-γ,δ-diphenyl-hexans durch amerikanische Autoren: Docken u. Spielmann, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 2163 [1940]; Bernstein u. Wallis, ebenda, 2871 [1940].

Katalysator in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. In 3 Stdn. wurde eine Aufnahme von 2100 ccm Wasserstoff beobachtet (Theorie: 1940 ccm). Die Aufnahmgeschwindigkeit war zum Schluß stark abgesunken.

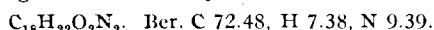
Der Versuch, das in der Lösung sicher vorhandene Tetrahydrid näher zu untersuchen, wurde nach der Feststellung seiner unerfreulichen Eigenchaften bald aufgegeben. Wohl läßt sich aus dem Rohprodukt der Hydrierung, einem blaßgelben viscosen Harz, durch Krystallisation aus Äther-Benzol ein krystallines Hydrid gewinnen; die Feststellung des Reinheitsgrades und somit seiner Einheitlichkeit ist jedoch durch seinen tiefliegenden unscharfen Schmelzpunkt (Abgabe von Krystall-Lösungsmittel) und durch die bei weiterer Steigerung der Temperatur alsbald eintretende Zersetzung (unter Gas-Entwicklung) sehr schwierig.

Ein solches krystallisiertes Ketazinhydrid vom ungefährnen Schmp. 85° reagiert auf Lackmus in Methanol-Wasser deutlich alkalisch und reduziert stark eine alkohol., kaliumacetathaltige Jod-Lösung sowie eine ammoniakalische Silbernitrat-Lösung in Methanol. (Phenol und *p*-Oxy-propiophenon wirken unter denselben Bedingungen um vieles schwächer reduzierend.) Auch bei längerem Lagern an der Luft scheint das Tetrahydrid in das weiter unten zu besprechende Dihydrid überzugehen. Infolge der nicht sicheren Einheitlichkeit des Ketazintetrahydrides soll von den mit ihm vorgenommenen Versuchen nur die thermische Zersetzung erwähnt werden: 500 mg Ketazintetrahydrid wurden bei gutem Hochvakuum im Kugelrohr, welches sich in einem Luftbad befand, erhitzt. Bei 90° setzte Gas-Entwicklung ein, welche nach 25 Min. Erhitzen auf 124° beendet war. Man spülte das inzwischen Destillierte zurück und destillierte anschließend im Hochvakuum: bei 120° wurden 110 mg einer auf Lackmus alkalisch reagierenden Fraktion gewonnen, welche, aus Äther krystallisiert, einen Schmp. von 111—113° nach Sintern zeigte. Die zweite Fraktion ging bei 195° über und wog 120 mg. Aus ihr ließen sich 20 mg des später zu besprechenden 4,4'-Dioxy- γ - δ -diphenyl-hexans vom Schmp. 186° gewinnen.

3) Oxydation des (nicht isolierten) Ketazinhydrates, Isolierung von vermutlichem *p*-Oxy-propiophenonazindihydrid (Formel V oder VI).

a) Mit Jod: Die nach 2) erhaltene, von Palladium-Katalysator befreite Ketazintetrahydrid-Lösung wird mit 27 g fein gepulvertem Kaliumacetat versetzt, abgekühlt und bei 0—5° Innentemperatur mit 6.8 g gepulvertem Jod in Anteilen zur Reaktion gebracht. Nach dem Eintragen des Jods wird das Gemisch in reichlich Wasser gegossen, mit Thiosulfat-Lösung ein Jod-Überschuß entfernt und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird mit Thiosulfat-, Kalumbicarbonat-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Aus 11.84 g werden etwa 8 g Rückstand erhalten. Man krystallisiert aus Äther-Petroläther und erhält so 3.7 g farblose Krystalle des *p*-Oxy-propiophenonazindihydrides, deren Schmelzpunkt infolge des sehr nahe dabei liegenden Zersetzungspunktes nicht genau anzugeben ist: nach einem bei 126° erfolgten Sintern tritt bei etwa 133° Erweichen und Beginn der Gas-Entwicklung ein, welche bei etwa 150° in der inzwischen klar gewordenen Schmelze noch andauert. Im Gegensatz zu dem unter 2) beschriebenen Krystallisat reagieren die eben erwähnten Krystalle nur schwach alkalisch auf Lackmus in Methanol-Wasser und weisen gegen Jod in Alkohol sowie ammoniakalisches Silbernitrat in Methanol keine reduzierende Wirkung auf.

Zur Analyse gelangte ein aus Benzol-Äther umgelöstes und bei 50° und 1 mm getrocknetes Krystallisat.



b) **Oxydation mit Sauerstoff:** Die nach 2) erhaltene, vom Katalysator befreite Lösung des Hydroproduktes wurde in eine Ente gebracht, der u. U. gelöste Wasserstoff durch Evakuieren entfernt und darauf die Lösung mit Sauerstoff gesättigt. Dann wurden 0.8 ccm 2-n. Natronlauge und 0.8 ccm 10-proz. Kupfersulfat-Lösung zugegeben und mit 20 ccm Wasser nachgewaschen. Nun setzte unter Erwärmung eine rasche Sauerstoff-Absorption ein. Nach 1-stdg. Schütteln waren 660 ccm Sauerstoff aufgenommen. (Für die Aboxydation von 2 Wasserstoffatomen berechnen sich 500 ccm.) Zur Aufarbeitung wurde die Alkohol-Lösung bei möglichst niedriger Temperatur im Vak. auf etwa 80 ccm konzentriert, in viel Wasser eingetragen, mit verd. Salzsäure auf eben kongosaure Reaktion gebracht und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde mit Natriumbicarbonat entsäuert, getrocknet und verdampft, gegen Ende im Vakuum. Rückstand 12.8 g Harz, aus welchem, wie unter a) beschrieben, Krystallise gewinnbar sind. Es wurde jedoch dieser Ansatz ohne ihn aufzuteilen direkt der thermischen Zersetzung unterworfen (siehe 4a).

c) **Methylierung des nach a) erhaltenen Ketazinhydrides** zu der Verbindung vom Schmp. 77° (von Földi und Fodor dargestellt³⁾): 500 mg Oxyhydrat wurden mit 1.8 ccm 2-n. Natronlauge zu einem Brei zerrieben, welcher mit 1 ccm Wasser verdünnt wurde. Der gekühlte Brei wurde mit 0.35 ccm Dimethylsulfat versetzt und nach Zugabe von 1.0 ccm absol. Alkohol unter weiterer Kühlung einige Zeit digeriert. Das Gemisch, in welchem ein feiner Niederschlag suspendiert war, blieb 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde mit Wasser stark verdünnt, die Fällung abgesaugt und mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen: 370 mg weiße Krystalle vom Schmp. 76—78° (68% d. Th.).

Methylierung mit Diazomethan: Um eine u. U. umlagernde Wirkung des Alkalis auf das phenolische Ausgangsmaterial zu vermeiden, wurden 300 mg in methylalkohol-äther. Lösung mit einem großen Überschuß äther. Diazomethan-Lösung übergossen und 3 Tage stehengelassen. Dann wurde der Äther vertrieben und in der Kälte zur Krystallisation gebracht. 110 mg Krystalle vom Schmp. 75°, identisch mit dem oben beschriebenen Präparat. Die Mutterlaugen, in welchen trotz des großen Diazomethan-Überschusses noch etwa 10% nicht umgesetztes Ausgangsmaterial vorhanden waren, lieferten noch 40 mg Dimethyläther vom niedrigeren Schmp. 63—67°, welche nach der Mischprobe jedoch identisch mit der Hauptmenge waren.

Die schwere Methylierbarkeit durch Diazomethan ist auch bei dem Diphenol vom Schmp. 187° zu beobachten. Eine nach der Mischprobe identische labile Dimethyl-Verbindung vom Schmp. 78°, durch deren Zerfall in guter Ausbeute die Dimethyläther von Meso- und Racem-Form des 4.4'-Dioxy-γ,δ-diphenyl-hexans erhalten wurden, wurde, wie schon erwähnt, von *p*-Methoxy-propiophenon³⁾ sowie vom Anisaldazin ausgehend dargestellt (siehe unten).

¹⁷⁾ Auch bei den folgenden Mikro-Analysen (besonders der Diphenole) wurden oft etwas zu niedrige Kohlenstoff-Werte gefunden.

d) Saure Hydrolyse des nach a) erhaltenen Ketazinhydrides: 2 g Oxyhydrid wurden mit 20 ccm Methanol und 4 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Min. trat in der Flüssigkeit Krystallauscheidung ein. Man ließ über Nacht in der Kälte stehen, saugte ab und wusch mit Methanol, schließlich Äther. 600 mg farblose, in Wasser leicht lösliche Krystalle vom Zers.-Punkt 198—200° und starker Reduktionswirkung auf ammoniakalische Silbersalz-Lösung (Hydrazinbishydrochlorid 83% d. Th.). Die Mutterlaugen wurden in reichlich Wasser gegossen und ausgeäthert. Die mit Bicarbonat entsäuerte Äther-Lösung hinterließ 1800 mg nichtbasische Anteile. Diese lieferten durch Methanol-Krystallisation 530 mg Oxypropiophenon (Schmp. 148—150°), von welchem noch eine kleinere Menge durch Vakuum-Destillation der Mutterlaugen (Sdp.₁ 100—170° Badtemp.) zu erhalten war. Gesamtausbeute 70% der Theorie. Das dritte Spaltstück der Hydrolyse wurde als zweite Fraktion der Vakuum-Destillation (Sdp. 200—230°) als nicht krystallisierbares glasiges Harz erhalten, in welchem wir ein Anolpolymeres vermuten (67% d. Th.).

Man könnte auf Grund dieser Hydrolysen-Befunde dem Ausgangsmaterial eine unsymmetrische Formel (Formel VI, Ar = Oxyphenyl, Al = Äthyl) zuteilen, vorausgesetzt, daß nicht die Salzsäure vorher eine Umlagerung herbeigeführt hat.

4) Zersetzung der nach 3) gewonnenen Ketazinhydride. Isolierung der beiden Formen des 4,4'-Dioxy- γ , δ -diphenyl-hexans.

a) Präparativer Versuch, durch thermische Zersetzung des gesamten, nach 3b) erhaltenen Sauerstoffoxydations-Produktes: 12.8 g Harz (3b) wurden in einem Rundkolben, welcher über ein kurzes Steigrohr mit der Ölpumpe verbunden war, im Glycerinbad bei 1 mm erhitzt. Bei 120° begann die Zersetzung, welche durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen auf 150° vervollständigt wurde. Der Zersetzung-Rückstand wurde in gutem Hochvakuum destilliert; nach Abtrennung von großen Mengen leichter flüchtiger Stoffe (Badtemp. 100—130°) wurde bei 180—240° die Fraktion bimolekularer Produkte aufgefangen. Dieser Anteil war leichtlöslich in Äther, Methanol, schwerer in Chloroform und Benzol und wurde aus einem Gemisch der beiden letztgenannten Lösungsmittel umgelöst. So wurden 1.5 g (mesoides) 4,4'-Dioxy- γ , δ -diphenyl-hexan vom Schmp. 185—187° erhalten. Aus den Mutterlaugen, die bald eine Dunkelfärbung erleiden, läßt sich am besten nach nochmaliger Hochvakuum-Destillation und Krystallisation aus Benzol unter Benzin-zusatz das (racemoide) 4,4'-Dioxy- γ , δ -diphenyl-hexan vom Schmp. 126—128° gewinnen. Identisch nach der Mischprobe mit dem von Földi und Fodor dargestellten freien Phenol, gewonnen durch Verseifung des (racemoiden) Dimethyläthers.

b) Quantitativer Versuch: 496 mg des nach 3a) erhaltenen Krystallisates von der Zersetzungstemperatur 130—150° wurden in einem langen Probieröhrchen, welches mit einer Zerewitinoff-Apparatur verbunden war, im Glycerinbad allmählich auf 140—160° erhitzt. Dabei trat eine lebhafte Gas-Entwicklung ein. Man erhielt 41.8 ccm Gas (nicht reduziert), während sich für die Stickstoffabspaltung aus einem Ketazindihydrid 40.3 ccm berechnen. Die Untersuchung des Zersetzung-Rückstandes (460 mg) ergab die Abwesenheit von basischen Stoffen. Durch direkte Krystallisation aus Chloroform konnten 140 mg 4,4'-Dioxy- γ , δ -diphenyl-hexan erhalten werden, Schmp. 183—185° (62% d. Th.).

B) Darstellung von 4,4'-Diacetoxy- γ,δ -diphenyl-hexan aus 4,4'-Diacetoxy-propiophenonazin.

1) Acetylierung von *p*-Oxy-propiophenonazin.

11.84 g *p*-Oxy-propiophenonazin vom Schmp. 170° wurden mit 10 ccm Pyridin übergossen, mit 8.3 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und auf dem Wasserbad am Rückflußkühler, der mit einem Kalirohr abgeschlossen war, 2 Stdn. erwärmt. Man gab noch 1 ccm Essigsäureanhydrid zu und erwärmt 1 weitere Stunde. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit Eis gründlich verrührt, filtriert und mit viel Wasser nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde aus 120 ccm Alkohol umgelöst und bei 30 mm und 100° getrocknet. Ausb. 11.5 g, Schmp. 135.5—136.5°.

5.723 mg Sbst.: 14.613 mg CO₂, 3.525 mg H₂O. -- 3.990 mg Sbst.: 0.281 ccm N₂ (21°, 750 mm).

C₂₂H₂₄O₄N₂. Ber. C 69.44, H 6.37, N 7.37. Gef. C 69.64, H 6.89, N 8.08.

2) Katalytische Hydrierung des Azins.

3.8 g feingepulvertes Acetoxyketazin und 1 g 20-proz. Palladium-Kohle-Katalysator werden in 60 ccm absol. Alkohol suspendiert und in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 7 Stdn. sind 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen, wobei das gesamte Ausgangsmaterial in Lösung geht.

3) Oxydation des rohen Hydrides in Alkohol-Lösung mit Sauerstoff.

Zur Oxydation des rohen Hydrides wurde die von der Hydrierung stammende Alkohol-Lösung, nachdem vom Palladium-Katalysator abfiltriert worden war, in eine Schüttel-Ente gebracht, das Gefäß evakuiert und nach der Füllung mit Sauerstoff bis zur bald erreichten Konstanz der Aufnahme geschüttelt. Es wurden dabei etwa 15 ccm aufgenommen. Nun wurden 0.3 ccm 10-proz. Kupfersulfat-Lösung (Nachspülen mit 2 ccm Wasser) zugegeben. Es setzte eine rasche Sauerstoffaufnahme unter Erwärmung des Reaktionsgemisches ein. Nach 1½-stdg. Schütteln stellte sich das Gleichgewicht ein. Es wurden 131 ccm Sauerstoff (0°, 760 mm) aufgenommen. Für die Oxydation des dem Ketazin entsprechenden Tetrahydrides berechnen sich 112 ccm Sauerstoff (0°, 760 mm). Schon während des Schüttelns mit Sauerstoff schied sich ein krystalliner Niederschlag ab. Zur Vervollständigung der Abscheidung wurde im Kältegemisch gekühlt, abgesaugt und mit eiskaltem Methanol nachgewaschen. 1.86 g farblose Krystalle (Sbst. 1). Schmp. 115—116°; bei etwas höherer Temperatur ist in der Schmelze Gas-Entwicklung zu sehen. Die Mutterlauge des Krystallisats von Schmp. 115—116° wurde bei 40° in 30 mm Vak. auf etwa 10 ccm eingeengt, in reichlich Wasser eingetragen und mit Äther ausgezogen. Die Äther-Lösung wurde noch 3-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann verdampft (max. Temp. 40°): 1.62 g, zähes Öl. Durch Aufnehmen in Methanol und Eindampfen (40°) bis zur beginnenden Krystallisation (Animpfen) bekam man eine weitere Abscheidung von 220 mg Krystall. Schmp. 108—111° unter Zersetzung. Die Mischprobe mit dem ersten Krystallisat ergab keine Erniedrigung. Die Mutterlauge wurde eingedampft: 1.22 g Öl (Sbst. 2). Zur Analyse gelangte das bei 115—116° schmelzende Hydrid.

5.698 mg Sbst.: 14.407 mg CO₂, 3.532 mg H₂O. -- 3.678 mg Sbst.: 0.254 ccm N₂ (21°, 754 mm).

C₂₂H₂₆O₄N₂. Ber. C 69.07, H 6.86, N 7.33. Gef. C 68.96, H 6.94, N 7.95.

4a) Thermische Zersetzung des krystallisierten Hydrids vom Schmp. 115—116°.

1.5 g der Substanz 1 werden, wie unter A 4a) beschrieben, bei 1 mm im Glycerinbad erwärmt. Bei 120° Badtemp. schmilzt die Substanz unter Zersetzung. Man erwärmt 15 Min. auf 125° und dann 30 Min. auf 150°, nach welcher Zeit die Zersetzung vollendet ist. Nach dem Abkühlen wird das harzartige Reaktionsprodukt (1.32 g) aus Methanol umkristallisiert: 470 mg 4.4'-Diacetoxy- γ . δ -diphenyl-hexan, Schmp. 137—138°. Mischprobe mit einem durch Acetylierung von 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexan (s. u.) bereiteten Produkt (Schmp. 140—141°): keine Erniedrigung.

4b) Thermische Zersetzung der ölichen Mutterlaugen (Sbst. 2).

1.22 g der ölichen Mutterlauge werden nach der obigen Vorschrift zerstellt; der Rückstand wird aus Methanol umgelöst. 170 mg rohes 4.4'-Diacetoxy- γ . δ -diphenyl-hexan, Schmp. 134—136°. Mischprobe mit dem ersten Krystallisat (Schmp. 137—138°): keine Erniedrigung.

Vollausbeute: 0.81 g 4.4'-Diacetoxy- γ . δ -diphenyl-hexan aus 3.8 g Acetoxylketazin: 21.4% (46% d. Th.).

5) Darstellung des Diacetats vom Schmp. 140—141° durch Acetylierung des mesoiden 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexans.

110 mg Phenol (Schmp. 185—187°) werden mit 1.5 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die im Vak. schwer flüchtigen Anteile werden bei 10⁻³ mm und 220—230° Luftbadtemp. destilliert. Das krystalline Destillat wird aus Methanol umgelöst. Schmp. 140—141°.

4.524 mg Sbst.: 12.380 mg CO₂, 3.057 mg H₂O.

C₂₂H₂₆O₄. Ber. C 74.53, H 7.39. Gef. C 74.63, H 7.56.

C) Darstellung von mesoidem und racemischem 4.4'-Methoxy- γ . δ -diphenyl-hexan durch Grignardierung von Anisaldazin.

Zu einer aus 7.52 g Mg, 400 ccm absol. Äther und 24.6 ccm Bromäthyl bereiteten Grignard-Lösung werden 10 g gepulvertes Anisaldazin gegeben und auf dem Wasserbad erwärmt. In ungefähr 1/2 Stde. ist das Anisaldazin gelöst. Man kocht noch etwa 3—4 Stdn. auf dem Wasserbad, dann destilliert man den Äther von dem Reaktionsprodukt ab und erhitzt noch 3 Stdn. auf dem Wasserbad. Dabei steigt die Temperatur bis auf 85—95°, und es tritt heftiges Schäumen ein. Man erhält eine dunkle, braungrüne zähe Masse. Diese wird mit Äther überschichtet in einer Kältemischung stark abgekühlt (0—5°) und dann durch Zugabe von Eis-Ammoniumchlorid-Kältemischung zersetzt. Hiernach wird ausgeäthert, auf Lackmus neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Die letzten Spuren des Äthers werden bei 30 mm entfernt. Man erhält 11.57 g Rohprodukt, ein viscoses gelbes Öl.

Isolierung des labilen stickstoffhaltigen Zwischenproduktes vom Schmp. 77° (von Földi und Fodor³) aus p-Methoxy-propiophenonazin dargestellt).

Das Rohprodukt der Grignard-Einwirkung, 11.5 g, wurde mit Methanol digeriert und nach scharfem Kühlen die Krystallabscheidung abgesaugt. Das

bei nicht über 50° und 1 mm getrocknete Krystallisat schmolz bei 76—78° und war nach der Mischprobe identisch mit dem gleichschmelzenden Methylierungsprodukt des *p*-Oxy-propiophenon-azinhydrides (siehe A 3c)).

Darstellung des 4,4'-Dimethoxy- γ,δ -diphenyl-hexans.

Dazu wurde das gesamte Rohprodukt der Grignard-Einwirkung verwendet. Zunächst wurden leichtflüchtige Bestandteile bei 30 mm bis 200° abgetrennt und darauf der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bei 130—150° Badtemp. erhaltene Fraktion, 3.6 g, wurde aus Methanol umgelöst. 1.52 g 4,4'-Dimethoxy- γ,δ -diphenyl-hexan. Schmp. 144°. Identisch nach Mischschmelzpunkt mit der nach Földi und Fodor³⁾ erhaltenen Verbindung (Ausb. 55% d. Th.).

D) Über die Einwirkung von Palladium-Mohr und Palladium-Kohle auf das mesoide 4,4'-Dioxy- γ,δ -diphenyl-hexan (Schmp. 187°), und den racemischen und mesoiden Dimethyläther (Schmp. 55° und 144°).

1) Versuche mit Palladium-Mohr.

a) Die beiden Dimethyläther³⁾, versetzt mit 20% ihres Gewichtes an frisch bereitetem Palladium-Mohr nach Willstätter¹⁸⁾, bleiben bei 7-stdg. Erhitzen auf 250° Badtemp. im allgemeinen unangegriffen. Es lassen sich bis 80% des Ausgangsmaterials rein zurück erhalten.

b) Wird hingegen das freie mesoide Phenol, Schmp. 187°, unter ähnlichen Bedingungen erhitzt, so tritt Reaktion ein, die aber zu halbmolekularen Bruchstücken führt: 300 mg Phenol wurden mit 100 mg des bei 1) verwendeten Katalysators im langsamen CO₂-Strom 50 Min. auf 300° Luftbadtemp. erhitzt. Die anschließend durchgeführte Hochvakuum-Destillation lieferte als Hauptmenge eine niedrig (100—120° Luftbadtemp.) übergehende ölige Fraktion, dem Geruch nach Propyl- oder Propylenphenol. Als Nebenmenge wurde ein bei 200° übergehendes krystallisierendes Destillat erhalten, das nach dem Umlösen aus Äther-Benzin den Schmelzpunkt des Ausgangsmaterials zeigte und nach der Mischprobe mit diesem identisch war.

2) Einwirkung von Palladium-Kohle auf die beiden isomeren Dimethyläther. Umlagerung des racemischen in den mesoiden Dimethyläther.

a) 2 g Dimethyläther, Schmp. 55°, werden mit 0.5 g noch etwas feuchtem 20-proz. Palladium-Kohle-Katalysator in einem langsamen CO₂-Strom allmählich auf 300° erwärmt und die Temperatur des Bades noch weitere 6 Stdn. auf dieser Höhe gehalten. Nach dem Erkalten wird das Gemisch mit reichlich Äther ausgezogen und die Lösung von der Kohle filtriert und verdampft. Der trockne Extrakt, 1.90 g, wird aus Methanol umkrystallisiert; man erhält 0.94 g des mesoiden Dimethyläthers, Schmp. 144° (Mischprobe). Aus den stark konz. Mutterlaugen werden durch Krystallisation 0.66 g des Ausgangsmaterials abgetrennt.

Es tritt somit am Palladium-Kohle-Kontakt zu 42% Isomerisierung ein, während 33% an unverändertem Ausgangsmaterial leicht wiedergewonnen werden können.

¹⁸⁾ B. 54, 113 [1921].

b) Wird der isomere Dimethyläther (mesoid, Schmp. 144°) unter den gleichen Bedingungen, wie unter 2a beschrieben, mit Palladium-Kohle erhitzt, so ergibt sich folgendes Bild: Aus 4 g Dimethyläther, Schmp. 144°, werden 3.06 g vom Katalysator befreiter Ätherextrakt erhalten. Aus diesem lassen sich durch Krystallisation aus Methanol 1.11 g Ausgangsmaterial zurückgewinnen.

Die Mutterlaugen geben an 10-proz. Lauge 650 mg lösliche Anteile ab. Die Neutralteile stellen ein viscoses Harz vor, 1.30 g, von welchem 1.15 g im Hochvakuum von 130° bis 160° übergehen, ohne daß ein Vorlauf beobachtet wird. (Abwesenheit halbmolekularer Bruchstücke.) Aus dem Hochvakuum-Destillat krystallisierte Anteile in größerer Menge zu erhalten, gelang auch durch chromatographische Adsorption in Benzin (Sdp. 50° bis 60°) an Aluminiumoxyd Brockmann — wobei 5 Fraktionen gewonnen wurden — nicht.

Aus den Fraktionen 1—5 ließen sich durch Krystallisation aus Äther-Petroläther krystallisierte Stoffe in kleiner Menge gewinnen, in welchen nach Schmelzpunkt und Mischprobe von einer fest anhaftenden Verunreinigung begleitetes Ausgangsmaterial vorlag. Fraktion 6 schien dagegen Dimethyläther vom Schmp. 55° zu enthalten.

Über die gewichtsmäßige Hauptmenge der Fraktionen kann nichts gesagt werden, da es sich um nicht krystallisierbare Öle handelte.

E) Darstellung des Monomethyläthers vom mesoiden 4,4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexan, Schmp. 187°.

1) Durch partielle Methylierung des Phenols mit Dimethylsulfat und Alkali in verd. Methanol: 1.35 g Phenol, Schmp. 187°, wurden in 7.5 ccm Methanol gelöst und die Lösung mit 5.5 ccm *n*-Natronlauge (10% Überschuß) versetzt. Die klare Lösung wurde auf etwa 0° gekühlt und mit 0.5 ccm Dimethylsulfat (berechnet 0.475 ccm) vorsichtig versetzt. Das Gemisch wurde darauf auf der Maschine 3 Stdn. geschüttelt, wobei eine starke Fällung entstand. Nach dieser Zeit war die Reaktion auf Lackmus neutral geworden.

Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit etwas Wasser verdünnt, mit 13-*n*. Ammoniak bis zur deutlichen Reaktion versetzt und einige Zeit geschüttelt, um u. U. vorhandene Reste von Dimethylsulfat zu zerstören. Darauf wurde mit Wasser stark verdünnt, kongosauer gemacht und mit Äther erschöpft. Die Äther-Lösung wurde 3-mal mit 5-proz. Kalilauge ausgezogen; ein folgender Auszug mit 10-proz. Kalilauge ergab nach dem Ansäuern schon keine Trübung mehr. Aus diesen alkalischen Lösungen konnten nach dem Ansäuern und Aufnehmen mit Äther 280 mg sehr reines Ausgangsmaterial, Schmp. 183—185°, gewonnen werden.

Die mit Kalilauge behandelte Äther-Lösung wurde nunmehr mit 2×50 ccm 10-proz. Natronlauge, welche vorher mit Kochsalz gesättigt worden war, geschüttelt, wobei sich ein festes Natriumsalz an der Trennungsfläche ausschied. Dieses wurde durch Zentrifugieren (15 Min./3000 Touren) isoliert, mit Äther gewaschen und schließlich mit Säure zersetzt. Das in Freiheit gesetzte Phenol wurde mit Äther aufgenommen, 930 mg Monomethyläther-Fraktion, Schmp. des Rohprodukts 119—121° nach Sintern bei 117°. Ausb. an Monomethyläther 66% der Th., unter Berücksichtigung des wieder-gewonnenen Ausgangsmaterials 83%. Die Äther-Restlösung (neutrale Fraktion) enthielt 220 mg unreinen Dimethyläther vom Schmp. 104—127°.

Eigenschaften des Monomethyläthers: Die Verbindung wird am besten aus wenig Äther oder viel Petroläther umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt nicht erhöht, nur etwas verschärft. Schmp. 120—121°. In Äther und Methanol ist die Verbindung sehr leicht löslich, in Wasser schwer löslich. Eine

Eisenchlorid-Reaktion (in Alkohol) wird vom Monomethyläther ebenso wenig wie vom Phenol, Schmp. 187°, gegeben. Der Monomethyläther läßt sich auch durch Hochvakuum-Destillation reinigen, und zwar destilliert er bei 10-3 mm bei einer Badtemp. von 140—150°. Das Destillat erstarrte sofort krystallin und wurde zur Analyse verwendet.

5.250 mg Sbst.: 15.480 mg CO₂, 4.125 mg H₂O.

C₁₉H₂₄O₂. Ber. C 80.23, H 8.51, CH₃O 10.91. Gef. C 80.42, H 8.79, CH₃O 9.75.

Propionat des Monomethyläthers: 650 mg Monomethyläther, Schmp. 120—121°, wurden in 1.0 ccm trocknem Pyridin gelöst, mit 0.5 ccm Propionsäureanhydrid versetzt und das Gemisch 1 Stde. auf 125° Badtemp. erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Eiswasser zersetzt, die bald krystallin erstarrende Fällung abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umlösen aus verd. Methanol wurden 710 mg des Propionates erhalten. Zur Analyse wurde die Verbindung bei 10-3 mm und 140—160° Luftbadtemp. destilliert. Das Destillat erstarrte auf Anreiben krystallin und besaß einen Schmp. von 85—87°.

4.589 mg Sbst.: 13.039 mg CO₂, 3.515 mg H₂O.

C₂₂H₂₈O₄. Ber. C 77.60, H 8.29, CH₃O 9.12. Gef. C 77.49, H 8.57, CH₃O 8.74.

2) Durch partielle Verseifung des Dimethyläthers vom Schmp. 144°: Die Versuche wurden so ausgeführt, daß 2.98 g Dimethyläther mit den unten angegebenen Mengen von Lauge, Wasser und Methylalkohol in einem Stahlautoklaven, der sich in einem Luftbad befand, erhitzt wurden. Nach dem Erkalten wurde der angesäuerte Inhalt des Autoklaven in Äther aufgenommen und in die drei Fraktionen zerlegt. Die beste Ausbeute an Monomethyläther (22%) wurde, wie aus nachstehender Tafel ersichtlich, erhalten als mit 10-proz. alkohol.-wäbr. Lauge 2½ Stdn. auf 250° erhitzt wurde. Es zeigte sich ferner, daß verhältnismäßig geringe Änderungen der Bedingungen eine starke Verschiebung in der Zusammensetzung des Reaktionsgemisches zur Folge haben.

Aus 2.98 g Dimethyläther wurden unter den folgenden Versuchsbedingungen:

	I	II	III*)	IV	V
NaOH	2 g	6 g	4 g	4 g	4 g
Wasser	10 ccm	6 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm
Methanol	10 ccm	24 ccm	20 ccm	20 ccm	20 ccm
Temperatur ...	200°	250°	200°	250°	250°
Zeit	3 Stdn.	7½ Stdn.	6 Stdn.	6 Stdn.	2½ Stdn.
erhalten:					
Phenol	0.07 g	2.80 g	—	2.15 g	0.43 g
Monomethyläth.	0.36 ,,	—	—	0.43 ,,	0.62 ,,
Dimethyläther .	2.64 ,,	—	2.50 g	0.08 ,,	1.75 ,,

*) Infolge Unklarheit des Autoklaven kein verlässlicher Versuch.

3) Durch gemeinsame Zersetzung von einem äquimolekularen Gemisch von 4-Methoxy- und 4-Oxy-propiophenonazinhydrid:

1.49 g Oxy-Verbindung, Zers.-Punkt 130—150° (s. A 3a)), 1.63 g Methoxy-Verbindung, Schmp. 58—67° (s. C) und Fußnote 3), wurden in etwa 50 ccm reinem Äther gelöst. Die Äther-Lösung wurde durch einen fein ausgezogenen

Tropftrichter in einen mit einem Ableitrohr versehenen, geräumigen Rundkolben, welcher sich in einem auf 200° erwärmen Ölbad befand, eingetragen. Das ausgeschiedene Material zersetze sich sofort. Der Zersetzungsrückstand wog 2.54 g und wurde in der gleichen Weise wie es für die Gewinnung des Monomethyläthers durch partielle Methylierung des Diphenols vom Schmp. 187° unter 1) beschrieben wurde, aufgearbeitet. Es entstanden so 920 mg Phenol-Fraktion, 280 mg Monomethyläther-Fraktion und 1140 mg Dimethyläther-Fraktion. (Die Einzel-Fraktionen stellten hier natürlich Gemische von Meso- und Racem-Form vor.)

Zur Reindarstellung des mesoiden Monomethyläthers wurden die 280 mg Substanz in gutem Hochvakuum destilliert und die bei 130—150° Luftbadtemp. erhaltene Fraktion (100 mg) aus Äther-Petroläther umgelöst. 50 mg Krystalle vom Schmp. 119—121°, nach der Mischprobe identisch mit dem nach 1) erhaltenen Monomethyläther vom Schmp. 121—122°.

4.4'-Dioxy-2.2'-dimethyl- β . γ -diphenyl-butan (II, R = H).

A) Darstellung des freien Phenols.

1) 4-Oxy-2-methyl-acetophenonazin: 64.8 g 4-Oxy-2-methyl-acetophenon werden in 120 ccm Methanol heiß gelöst mit 10.8 ccm Hydrat versetzt und durch Zugabe von 16.5 ccm Eisessig die Mischung auf eben lackmussaure Reaktion gebracht. Dann wird 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich das Reaktions-Produkt krystallin abscheidet. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen. 60.2 g farblose Krystalle. Schmp. in Kupferblock 251—253°.

$C_{18}H_{20}O_2N_2$. Ber. C 72.93, H 6.81, N 9.46. Gef. C 72.62, H 6.81, N 9.06.

Diacetyl-Derivat: 9 g Azin werden in 11 ccm trocknem Pyridin gelöst und mit 6.3 ccm Essigsäureanhydrid unter Feuchtigkeitsabschluß 5 Stdn. am Rückflußkühler (Wasserbad) erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit Eis zerrieben, die ausgeschiedenen Krystalle werden mit viel Wasser nachgewaschen. Das Rohprodukt wird aus 15 ccm Alkohol umgelöst. Ausb. 4.03 g. Sintern bei 128°, Schmp. 129—130°, auch nach nochmaligem Umlösen.

4.175 mg Sbst.: 10.635 mg CO_2 , 2.420 mg H_2O . — 3.468 mg Sbst.: 0.215 ccm N_2 (21°, 758 mm).

$C_{22}H_{24}O_2N_2$. Ber. C 69.44, H 6.37, N 7.37. Gef. C 69.47, H 6.49, N 7.17.

2) Hydrierung des Azins: Die Hydrierung des Azins bot unerwartete Schwierigkeiten, die wohl schließlich überwunden, aber nicht geklärt werden konnten; es trat unter den gleichen Bedingungen, unter welchen im Falle des *p*-Oxy-propiophenonazins und seiner Derivate eine glatte Wasserstoff-Aufnahme bei Verwendung eines Katalysators derselben Darstellung erfolgt war, keine oder äußerst langsame Reaktion ein. (Negative Versuche in alkohol. Suspension, in heißer alkohol. Lösung, als Natriumsalz in Wasser gelöst.) In Eisessig-Lösung trat rasche Hydrierung ein, doch führte sie unter Mehraufnahme zu weit. Es gelang wohl, das gesuchte Diphenyl-äthan-Derivat zu erhalten, doch waren die Ausbeuten sehr schlecht. Das Verfahren, das schließlich zum Ziele führte, bestand in der Zugabe von 4 Mol. Eisessig zur alkohol. Lösung des Azins.

8.88 g Ketazin wurden in 60 ccm absol. Alkohol aufgeschlämmt, mit 7 ccm Eisessig (4 Mol.) versetzt und in Gegenwart von 3 g 20-proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach 9 Stdn. Schütteln waren etwa 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen.

3) Oxydation des Azinhydrides mit Sauerstoff: Der Hydrierungs-Ansatz wird mit 10 g fein gepulvertem Kaliumbicarbonat versetzt und 1 Stde. auf der Maschine geschüttelt. Darauf wird die Lösung vom Katalysator und nicht umgesetzten Salz abfiltriert und die klare farblose Lösung in einer Ente mit Sauerstoff geschüttelt, wovon in $1\frac{1}{2}$ Stdn. 120 ccm aufgenommen werden. Nach der Zugabe von 0.2 ccm 10-proz. Kupfersulfat-Lösung werden noch weitere 100 ccm Sauerstoff aufgenommen. Eine weitere Kupfersulfat-Zugabe steigert die Gasaufnahme nicht mehr. Gesamt-Aufnahme 220 ccm, berechnet 370 ccm. Die stark braune Alkohol-Lösung wird etwas im Vak. eingeengt, darauf in reichlich Wasser eingetragen und die entstandene Fällung ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird mit Kaliumbicarbonat und Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und verdampft. 8.8 g viscoses Öl, welches in Benzol, Methanol und Chloroform gut löslich ist. Nach kurzem Stehenlassen tritt im Reaktionsprodukt Zersetzung und Gas-Entwicklung schon bei Zimmer-temperatur ein, so daß von weiteren Krystallisations-Versuchen zweckmäßigerweise Abstand genommen wird.

4) Thermische Zersetzung des oxydierten Ketazinhydrides: 7.9 g Öl werden im Vak. von 1 mm im Glycerinbad allmählich auf 140° erhitzt und dort $1\frac{1}{2}$ Stde. gehalten. 6.1 g glasartiges Harz bleiben als Rückstand.

Die Isolierung des Diphenyläthan-Derivates gelingt durch Kochen des Harzes mit der 15-fachen Menge Benzol unter Tierkohle-Zugabe und Eindampfen des Filtrates. Der Eindampf-Rückstand wird in Eisessig heiß gelöst und mit heißem Wasser vorsichtig bis zur eben in der Hitze eintretenden Trübung versetzt, worauf nach Animpfen Krystallisation eintritt. Bessere Ausbeuten liefert die Destillation im Hochvakuum.

Bei 10⁻³ mm und 140—150° Luftbadtemp. wird ein Vorlauf abgetrennt und darauf von 170—210° die Hauptmenge destilliert. Das nochmals im Hochvakuum ausfraktionierte Harz ist gelb und glasig und in Methanol, Äther, Eisessig, Essigester leicht löslich, in Chloroform und Benzol jedoch schwer. Es wird am besten zunächst aus Eisessig-Wasser in der oben beschriebenen Weise zur Krystallisation gebracht. Gesamtausbeute an Rohprodukt: 0.6 g aus 8.88 g Oxyketazin. Schmp. 185—188°. Zur Analyse wurde ein der Reihe nach aus Chloroform, Eisessig-Wasser und schließlich Benzol umkrystallisiertes Produkt verwendet, welches scharf bei 191—192° schmolz.

Es gelang nicht, von dem freien 4,4'-Dioxy-2,2'-dimethyl- β . γ -diphenylbutan richtige Kohlenstoff-Werte zu erhalten. Die Werte lagen immer zu tief. Die stimmenden Analysen der funktionellen Derivate (des Acetats, Propionats und des Dimethyläthers) lassen jedoch keinen Zweifel an der auch durch den Gang der Synthese gegebenen Zusammensetzung des freien Phenols. Die beste Analyse gab folgende Werte:

5.100 mg Sbst.: 14.05 mg CO₂, 3.70 mg H₂O.

C₁₈H₂₂O₂. Ber. C 79.94, H 8.21. Gef. C 75.13, H 8.12.

5) Dipropionat: 100 mg der Verbindung vom Schmp. 191° werden mit 0.5 ccm Propionsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die leichtflüchtigen Anteile werden im Vak. abgetrieben, der Rückstand aus Methanol-Wasser krystallisiert erhalten (Schmp. 122°). Zur Analyse und biologischen Prüfung wurde die Verbindung bei einer

Luftbadtemp. von 210° im Hochvakuum destilliert, wonach das ölige Destillat alsbald krystallin erstarrte und einen Schmp. von 123—124° aufwies.

5.273 mg Sbst.: 14.570 mg CO₂, 3.600 mg H₂O.

C₂₄H₃₀O₄. Ber. C 75.35, H 7.91. Gef. C 75.36, H 7.64.

6) Diacetat: Schmp. 164° (nach Sintern bei 161°).

4.541 mg Sbst.: 12.390 mg CO₂, 2.930 mg H₂O.

C₂₂H₂₆O₄. Ber. C 74.4, H 7.4. Gef. C 74.41, H 7.22.

7) Dimethyläther: 220 mg Phenol (Schmp. 191°) werden in 3 ccm Methanol gelöst und mit 0.83 ccm 2-n. Natronlauge versetzt. Zur Lösung werden 0.21 ccm Dimethylsulfat gegeben und das Gemisch auf dem Wasserbad bei gelinder Wärme digeriert, wobei durch tropfenweise Zugabe von Natronlauge für eben alkalische Reaktion gesorgt wird. Nach kurzer Zeit hat sich ein Niederschlag ausgeschieden, und es kann aufgearbeitet werden. Man digeriert mit verd. Ammoniak-Lösung, gießt in reichlich Wasser, äthert aus und wäscht die Äther-Lösung mit 10-proz. Natronlauge, 5-proz. Schwefelsäure und Kaliumbicarbonat-Lösung. Der Extrakt wird aus Methanol umgelöst. Ausb. 170 mg. Schmp. 137—139°. Nach Mischprobe identisch mit dem aus 2-Methyl-4-methoxy-acetophenonazin dargestellten 4.4'-Dimethoxy-2.2'-dimethyl-β.γ-diphenyl-butan.

B) Darstellung des Dimethyläthers (II, R = CH₃).

1) 4-Methoxy-2-methyl-acetophenonazin: 65.6 g 4-Methoxy-2-methyl-acetophenon, welches, wie erst nachträglich festgestellt wurde, nach der Methoxyl-Bestimmung vermutlich durch *m*-Kresol-methyläther verunreinigt war, und 10.66 ccm Hydrazinhydrat (10% Überschuß) wurden mit 40 ccm Methanol homogen gelöst und 5 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Darauf wurden bei 30 mm und 150° Badtemperatur (1/2 Stde.) und anschließend bei 1 mm und 150° (1 Stde.) leichtflüchtige Anteile entfernt. Der Rückstand wurde mit 40 ccm Methanol heiß aufgenommen und zum Krystallisieren aufbewahrt. 21.1 g lichtgelbe Krystalle. Sintern bei 104°, Schmp. 107—108°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umgelöst. Sintern bei 109°, Schmp. 110—111°.

4. 284 mg Sbst.: 11.695 mg CO₂, 2.802 mg H₂O. — 4.002 mg Sbst.: 0.311 ccm N₂ (22°, 754 mm).

C₂₀H₂₄O₂N₂. Ber. C 74.03, H 7.46, N 8.64. Gef. C 74.46, H 7.32, N 8.91.

2) Hydrierung des Azins: Wie im Falle der früher beschriebenen entsprechenden Oxy-Verbindung bewährte es sich (nach unbefriedigenden Versuchen in Alkohol oder reinem Eisessig) in alkohol. Suspension unter Zusatz von 4 Mol. Eisessig zu arbeiten.

20 g Azin, Schmp. 110°, wurden in 150 ccm Alkohol und 14.1 ccm Eisessig suspendiert und mit 7.0 g Palladium-Kohle-Katalysator (20%) in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach 17-stdg. Schütteln waren fast 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen und die Substanz war in Lösung gegangen.

3) Oxydation des Azinhydrides und Isolierung eines krystallinen Ketazinhydrides (V oder VI, Ar = 4-Methoxy-2-methyl-phenyl-): Der Hydrierungsansatz B2 wird mit 30 g feingepulvertem Kaliumbicarbonat versetzt und 1 Stde. in einer CO₂-Atmosphäre geschüttelt. Dann wird vom Katalysator und überschüssigem Kalium bicarbonat abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Das farblose, schwachsaure Filtrat wird mit 0.5 ccm 10-proz. Kupfersulfat-Lösung versetzt und in einer Sauerstoff-Atmosphäre geschüttelt.

In 20 Min. werden 530 ccm Sauerstoff aufgenommen (etwa 70% der erwarteten Menge). Dabei tritt Erwärmung und Krystallisation in der violett gefärbten Lösung ein. Nach Beendigung der Oxydation wird die Lösung stark gekühlt, filtriert, das Krystallisat mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. 5.92 g, Schmp. 110°, anschließend Zersetzung (farblose Krystalle). Zur Analyse wurde aus Methanol-Äther umgelöst. Sintern bei 111°, Schmp. 112—113°.

4.202 mg Sbst.: 11.380 mg CO₂, 3.154 mg H₂O.

C₂₀H₂₆O₂N₂. Ber. C 73.57, H 8.03, N 8.59. Gef. C 73.86, H 8.40, N 8.02.

Die alkohol. Mutterlaugen des krystallinen Azinhydrids wurden in die 4-fache Menge Wasser eingetragen und mit gesättigter Kaliumbicarbonat-Lösung versetzt und ausgeäthert. Die vereinigten Äther-Lösungen wurden 2-mal mit Kaliumbicarbonat gewaschen und nach dem Trocknen vorsichtig ver dampft. 13.2 g öliger Ätherextrakt. Es gelang nicht, aus dem Öl, welches schon bei Zinimertemp. Zersetzung-Erscheinungen zeigte (Gas-Entwicklung), krystallisierte Stoffe zu isolieren. Es wurde direkt der thermischen Zersetzung unterworfen (siehe unten).

4) Thermische Zersetzung des Azinhydrides vom Schmp. 113° sowie seiner Mutterlaugen: 5.92 g Verbindung vom Schmp. 113° werden wie unter A4) im Glycerinbad erwärmt. Bei 120° Badtemperatur schmilzt die Substanz, und alsbald tritt Zersetzung ein. Man hält 20 Min. auf 140° und läßt im Vak. erkalten. Der Rückstand krystallisiert spontan (4.9 g). Man löst in Äther, gibt Methanol zu und engt die Lösung bis zur in der Hitze beginnenden Krystallisation ein. 2.66 g, Schmp. 140—141° (98% d. Th., bezogen auf die Verbindung vom Schmp. 113°). Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umgelöst. Schmp. 141—142°.

C₂₀H₂₆O₂. Ber. C 80.48, H 8.79. Gef. C 80.42, H 8.45.

Das isomere Produkt (vermutlich racem. Verb.), welches in gleicher Menge entstehen soll, wurde noch nicht isoliert.

Die Mutterlaugen des Azinhydrides vom Schmp. 113° (13.2 g) wurden in analoger Weise wie das Krystallisat zersetzt, wobei im Gegensatz zu diesem schon bei 1 mm und 140° destillierende Produkte gebildet wurden. Man erhielt 11.7 g viscoses Öl, welches direkt aus Methanol umgelöst wurde. So wurden noch 0.8 g Krystalle vom Schmp. 138° erhalten, welche sich als identisch mit der vorstehenden Verbindung erwiesen. Gesamtausbeute an Dimethylverbindung vom Schmp. 142°, bezogen auf das 4-Methoxy-2-methyl-acetophenonazin: 38 % d. Theorie.

5) Verseifung des Dimethyläthers vom Schmp. 142°: 300 mg Dimethyl-äther wurden mit 1.8 ccm Eisessig und der gleichen Menge 8.8-n. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei die Verbindung allmählich in Lösung ging. Der bei 60° und 30 mm hergestellte Trocken-Rückstand wurde mit reichlich Äther aufgenommen und darauf die phenolischen Anteile mit 10-proz. Natronlauge dem Äther entzogen. Die mit Äther gewaschenen alkalischen Auszüge wurden mit CO₂ gesättigt und mit Äther erschöpft. 200 mg Phenolfraktion ergaben, umgelöst aus Benzol, 110 mg einer bei 191—192° schmelzenden Verbindung, welche nach der Mischprobe identisch war mit dem aus 4-Oxy-2-methyl-acetophenon dargestellten 4,4'-Dioxy-2,2'-dimethyl-β,γ-diphenyl-butan.