

Trennung mit Digitonin: 50 mg eines Gemisches von Zymosterin und Epizymosterin (Schmp. 105—125°), das bei der Reduktion von Zymostadienon erhalten worden war, wurden nach der Vorschrift von Windaus⁷⁾ in 8 ccm 96-proz. Alkohol gelöst und mit 10 ccm einer 1-proz. Digitonin-Lösung heiß zusammengegeben. Es entstand sofort ein Niederschlag; dieses Zymosterin-digitonid wurde abgesaugt und getrocknet. Es wog 70 mg. Das zur Trockne eingedampfte Filtrat wurde mit Äther behandelt, wobei das Sterin in Lösung ging. Nachdem vom überschüssigen Digitonin abfiltriert war, wurde der Äther verdampft. Nach dem Umkrystallisieren des Rückstandes aus Aceton wurde das reine Epizymosterin vom Schmp. 160° erhalten.

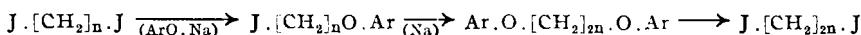
Aus dem Digitonid wurde durch Zersetzung mit Äther-Pyridin Zymosterin erhalten, das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol den Schmp. 107—109° hatte.

235. Karl Ziegler, Heinrich Weber und Hans Georg Gellert: Die Darstellung langkettiger Polymethylen-dihalogenide, II. Mitteilung*).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Halle a. d. S.]

(Eingegangen am 13. November 1942.)

Vor einiger Zeit haben wir über die Darstellung von Polymethylen-dihalogeniden mit 2-n. Methylengruppen aus solchen mit n. Methylenen berichtet. Unser Verfahren griff auf alte Versuche von J. v. Braun¹⁾ zurück: Wir verwandelten Polymethylen-dibromide oder -dijodide zunächst in 1-Aroxy-ω-brom- oder -jod-paraffine, verkuppelten diese nach Wurtz zu ω.ω'-Diaroxy-paraffinen von der doppelten Kettenlänge und verseiften diese schließlich wieder zu Dijodparaffinen.



Ein gleiches hatte bereits J. v. Braun¹⁾ angestrebt, aber nur bis zur Synthese des 1.12-Dihalogen-dodecans verwirklicht. Er bediente sich des Phenoxyls als Hilfsgruppe. Sein Verfahren scheiterte beim Versuch der Synthese sehr langkettiger Produkte an der Schwierigkeit der Verseifung der höheren ω.ω'-Diphenoxy-paraffine. So vermochte J. v. Braun schon das 1.20-Diphenoxy-eikosan nicht mehr in Dijodeikosan überzuführen.

Unser Kunstgriff zur Lösung der Schwierigkeit bestand in der Anwendung passend substituierter Phenoxyle als Hilfsgruppen. Kuppelte man z. B. 1.10-Dijod-decan halbseitig nicht mit Natriumphenolat, sondern mit einem Alkalialsalz des Hydrochinon-monomethyläthers, so ließ sich das 1.20-Bis-[p-methoxy-phenoxy]-eikosan in der Endphase leicht zum Dijodeikosan aufspalten. Wir haben unsere damaligen ersten Erfahrungen mit dieser Modifikation des v. Braunschen Verfahrens in der Zwischenzeit vervollständigt und berichten hierüber im folgenden.

I) Die Verseifbarkeit von Polymethylen-glykol-diaryläthern.

Es wurde zunächst untersucht, wie sich die entsprechenden Resorcin- und Brenzcatechinäther bei der Verseifung verhalten. Das 1.20-Bis-[m-methoxy-phenoxy]-eikosan wird etwa ebenso leicht durch Jodwasserstoff

⁷⁾ B. 42, 238 [1909].

^{*}) I. Mitteil.: B. 70, 1275 [1937].

¹⁾ B. 42, 4541 [1909]; vergl. auch B. 70, 973 [1937].

gespalten wie unser zuerst untersuchtes Hydrochinon-Derivat. Der entsprechende Diguajacetylather dagegen verseift sich wesentlich schwerer. Hier war z. B. nach 50 Stdn. die Spaltung noch nicht so weit vorgeschritten wie in den beiden anderen Fällen nach 15 Stunden. Dabei ließ sich allein hier die Zwischenstufe eines 1.20-Bis-[*o*-oxy-phenoxy]-eikosans — HO.C₆H₄O.[CH₂]₂₀.O.C₆H₄.OH — nachweisen.

Die gesteigerte Verseifbarkeit aller dieser Stoffe könnte man vielleicht mit einer durch die Methoxyle erhöhten Löslichkeit in der wässr. Jodwasserstoffsäure in Zusammenhang bringen. Dagegen spricht jedoch, daß, wie wir feststellten, auch das 1.20-Bis-[β -naphthyl-oxy]-eikosan²⁾ durch einfaches Kochen mit Jodwasserstoff verseift werden kann, und zwar mit einer Geschwindigkeit, die zwischen der der oben erwähnten Resorcin- und Brenzcatechin-Derivate liegt. Hier ist die Löslichkeit aber sicher geringer als im Falle des v. Braunschen 1.20-Diphenoxy-eikosans. Es läßt sich daher für die von uns gefundenen Effekte zunächst keine einfache anschauliche Erklärung geben. Es bleibt nur die Feststellung übrig, daß die verschiedenen Aryle die Festigkeit der Bindung zwischen aliphatischer Kette und Sauerstoffatom in den untersuchten Arylthern verschieden beeinflussen, und daß man deshalb durch geeignete Wahl der Aryle die im Fall der Phenoxy-Derivate beobachtete Schwierigkeit ohne weiteres überwinden kann.

Als verseifendes Mittel ist in allen Fällen die konstant siedende Jodwasserstoffsäure (127°) angewandt worden. Dabei wurde zur Verbesserung der Durchmischung gleichzeitig gerührt. Die schwierige Verseifbarkeit der Brenzcatechin-Derivate veranlaßte uns, die Anwendung energischerer Verseifungsbedingungen zu prüfen. Tatsächlich kann man ohne weiteres auch in zugeschmolzenem Rohr in einem auf 180° geheizten Schüttelbombenofen arbeiten. Unter diesen Umständen läßt sich die Verseifungsdauer für die Hydrochinonäther auf 3—5 (sonst etwa 15) Stdn. abkürzen. Diese Beobachtung widerspricht Erfahrungen J. v. Brauns, nach denen die Anwendung derartiger Versuchsbedingungen lediglich zu undefinierten Zersetzungspunkten führen sollte. Zur Abrundung unserer Versuche haben wir daraufhin auch das Diphenoxyeikosan nochmals auf seine Verseifbarkeit bei 180° im Schüttelbombenofen geprüft. Es stellte sich heraus, daß es unter diesen Bedingungen auch verseifbar ist; allerdings erfordert es 50 Stdn. Reaktionszeit bis zur fast völligen Verseifung. Um den Unterschied zwischen unseren Beobachtungen und denen v. Brauns zu klären, haben wir nunmehr unter den gleichen Bedingungen, aber im stillstehenden Bombenrohr, gearbeitet. Da v. Braun von einem Schütteln nichts angibt und zur Zeit der v. Braunschen Arbeiten die Anwendung von Schüttelbombenöfen nicht üblich war, lag der Gedanke nahe, daß das Schütteln ausschlaggebend für den Erfolg ist. Dieses erscheint ohne weiteres einleuchtend, wenn man bedenkt, daß das Verseifungsgenisch heterogen und die gegenseitige Löslichkeit der Komponenten sicherlich gering ist. Tatsächlich kann man in Übereinstimmung mit den v. Braunschen Erfahrungen im stillstehenden Rohr keine nennenswerte Verseifung erzielen.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß allein das Unterlassen des Schüttelns bei dem entscheidenden Versuch v. Brauns im Jahre 1909 die Entwicklung auf diesem Gebiet um rund 30 Jahre aufgehalten hat. Diese Feststellung ändert nicht am Grundsätzlichen der Beobachtungen v. Brauns,

²⁾ Aus Dijodeikosan + β -Naphtholkalium, farblose Blättchen, Schmp. 122°.

nämlich an der Feststellung, daß die Verseifung der höheren Diphenoxy-Körper sehr schwierig ist. Es wird damit die Anwendung der von uns eingeführten methoxylierten Arylreste nicht überflüssig, da z. B. die Hydrochinon-Derivate zur Verseifung nur etwa den 20. Teil der Zeit wie die Diphenoxy-Körper erfordern.

Für die systematische Weiterarbeit könnten nach unseren Erfahrungen die ω -Jod-alkyläther des Hydrochinon- und des Resorcin-monomethyläthers in gleicher Weise in Frage kommen. Wenn wir trotzdem fast ausschließlich mit den Hydrochinon-Derivaten gearbeitet haben, so deshalb, weil sie infolge ihrer Löslichkeitseigenschaften gewisse präparative Vorteile gegenüber den Resorcinäthern bieten. Im übrigen verlaufen die Wurtzschen Synthesen mit den Jodverbindungen besser als mit Bromverbindungen.

Die leichte Verseifbarkeit der Polymethylenglykol-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther durch Jodwasserstoff ist bis weit über den Eikosandiöläther hinaus gegeben. Wir konnten als bisher höchste Verbindung dieser Art das 1.40-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-tetrakontan noch glatt in das zugehörige Di-jodid umwandeln, und es hat nicht den Anschein, als ob etwa bei noch längerkettigen Stoffen so bald wieder Schwierigkeiten von der Art auftreten würden, wie sie J. v. Braun beim Diphenoxy-eikosan beobachtete.

II) Die Darstellung der [ω -Halogen-alkyl]-aryl-äther.

Die Gesichtspunkte, die zwecks ergiebiger Darstellung dieser Verbindungen beachtet werden müssen, haben wir in der I. Mitteilung*) schon ausführlich beschrieben. Es sei nur kurz darauf verwiesen, daß es zwei Mittel gibt, um die Reaktion nur eines Halogens im $\omega\omega'$ -Dihalogen-paraffin mit dem Alkaliphenolat zu begünstigen: Anwendung eines Überschlusses von Dihalogenparaffin oder dauernde Beseitigung des 1-Monoalkoxy- ω -halogen-paraffins aus der Reaktionsmischung auf Grund von dessen geringer Löslichkeit unter den Versuchsbedingungen. Dieses Verfahren gestattet die Anwendung äquivalenter Mengen von Phenolat und Dihalogenparaffin. Es bewährte sich besonders bei der Darstellung der ziemlich schwer löslichen Hydrochinon-methyl-jodalkyl-äther.

III) Die Wurtzsche Synthese mit Halogenalkyl-aryl-äthern.

Die Verschweißung der Halogenverbindungen durch Natriummetall zu Stoffen mit der doppelten Anzahl C-Atome ist eine an sich bekannte Unisetzung. Zur möglichsten Erhöhung der Ausbeute und zur Anpassung der Ausführungsform an die besonderen Eigenschaften unserer Ausgangsmaterialien waren gleichwohl eine Reihe von systematischen Versuchen notwendig. Ihre wesentlichen Ergebnisse seien im folgenden zusammengefaßt.

1) Jodverbindungen geben bessere Ausbeuten und reinere Produkte als Brom-Derivate. Der Vorteil ist so groß, daß es sich empfiehlt, auch in den Fällen Jodverbindungen zu verwenden, in denen man bei Benutzung eines Überschlusses an Dihalogenid ursprünglich von Dibrom-paraffinen ausgegangen ist. Brom kann ja mit Natriumjodid in einem geeigneten Lösungsmittel (Aceton) leicht gegen Jod ausgetauscht werden.

2) Kaliummetall gibt wesentlich schlechtere Ausbeuten an Verkuppelungsprodukten als Natrium.

3) Erhöhung der Konzentration an Halogenverbindungen begünstigt bis zu einem bestimmten Punkt die Wurtzsche Reaktion. Bei weiterer Konzentrationserhöhung werden die Ausbeuten schließlich konstant. Ausschlaggebend für den Erfolg scheint die möglichst vollständige Belegung der Natriumoberfläche mit der Halogenverbindung in einer monomolekularen adsorbierten Schicht zu sein. Eine solche wird von einer bestimmten Minimalkonzentration an erreicht und kann dann natürlich nicht mehr vollständiger werden.

4) Erhöhung der Temperatur wirkt ungünstig. Die besten Ergebnisse lassen sich in siedendem Äther (35°) erzielen, und die Reaktion verläuft häufig auch dann noch vollständig und mit guter Ausbeute, wenn während der Reaktion ein erheblicher Teil des Halogenids zunächst in Suspension bleibt. Erst mit dem starken Herabsinken der Löslichkeiten in Äther bei ziemlich hochmolekularen Stoffen, z. B. Hydrochinon-methyl-[20-jod-eikosyl]-äther, machen sich Schwierigkeiten bemerkbar, die dazu zwingen, zwecks Erhöhung der Löslichkeit mit der Versuchstemperatur hinaufzugelten. Es läßt sich dies ebensowohl durch Arbeiten mit Diäthyläther im zugeschmolzenen Rohr als auch durch Anwendung passend siedender Gemische von Diäthyl- und Di-n-butyl-äther (Sdp. 141°) erreichen. In diesen Fällen nehmen wegen des überragenden Einflusses der Konzentration die Ausbeuten mit steigender Temperatur zu. Die zu erreichenden Höchstausbeuten nehmen dagegen im Vergleich zu Versuchen mit anderen (niedriger molekularen) Stoffen bei tieferer Temperatur ab. Der Temperatureinfluß wird durch die folgende Zusammenstellung gezeigt:

Hydrochinon-methyl-[10-jod-decyl]-äther wird durch Natrium zu Eikosandiol-(1.20)-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther verkuppelt in einer Ausbeute von
80 % bei 35° , 57 % bei 67° , 44 % bei 86° (jeweils gleiche Konzentration).

Eine weitere Übersicht über erzielte Ausbeuten gewährt die folgende Zusammenstellung.

Hydrochinon-Derivate.

Allgemeine Formel: $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$.

n	Schmelzpunkt	Höchstausbeute bei der Wurtzschen Synthese
12	128°	80 %
20	124°	80 %
24	124°	75 %
32	124°	72.5 %
40	124°	52 %

Andere Äther des Eikosandiols-(1.20) ($n = 20$).

Bis-guajacyl-äther	91°	72 %
Bis-[<i>m</i> -methoxy-phenyl]-äther	75°	66 %

Zu dieser Zusammenstellung ist zu bemerken: Die Darstellung der Verbindung mit 40 CH_2 -Gruppen ist noch präparativ völlig befriedigend. Man kann hieraus schließen, daß bis mindestens etwa 50 CH_2 -Gruppen keine besonderen Schwierigkeiten bei der Wurtzschen Synthese auftreten werden.

Von zwei Versuchen, die Ketten „ C_{32} “ und „ C_{40} “ in die Ketten „ C_{64} “ und „ C_{80} “ zu verwandeln, war dem zweiten keinerlei Erfolg beschieden. Die Schwierigkeiten begannen dabei aber bereits bei der Halbäther-Darstellung. Im ersten Fall war das Versuchsergebnis auch nicht sehr befriedigend, doch

gestatten unsere vorläufigen Ergebnisse die Aussage, daß sich diese Synthese im Fall der Wiederholung wahrscheinlich meistern lassen wird. Entscheidend für die Begrenzung des Erfolgs mit fortschreitender Kettenlänge ist allein das Herabsinken der Löslichkeiten der Halogenide mit steigendem Molekulargewicht, und es gibt deshalb, gemessen am Gesamterfolg, für die Anwendung unseres „Hydrochinonäther-Verfahrens“ ein gewisses optimales Gebiet, jenseits dessen sich die durch die Hydrochinonreste gesteigerte Schwerlöslichkeit nur noch ungünstig auswirkt. Will man hier synthetisch noch wesentlich weiterkommen, so wird man dies vermutlich mit solchen Hilfsgruppen erreichen können, die die Löslichkeit der Halogenverbindungen nicht so stark beeinflussen. Für die Wurtzsche Synthese sind z. B., wie bisher in einem Fall nachgeprüft wurde, auch die recht leicht löslichen 1-Methoxy- ω -jod-paraffine vorzüglich geeignet. 1-Methoxy-10-jod-decan ist noch flüssig (1-[*p*-Methoxyphenoxy]-10-jod-decan schmilzt bei 74—75°). Es liefert bei der Wurtzschen Synthese über 70% d. Th. an 1.20-Dimethoxy-eikosan, das dann spielend leicht ins Dijodid übergeführt werden kann.

Für die Darstellung der Monomethoxyjodparaffine ist die Umsetzung von Dijodparaffinen mit Silbersalzen³⁾, insbesondere mit Silberperchlorat, in Methanol besonders gut geeignet. Bei richtiger Dosierung des Silbersalzes läßt sich die Verätherung vornehmlich halbseitig durchführen, doch ist bei der Aufarbeitung eine Trennung von unverändertem Dijodid, Monomethoxyjoddecan und Dimethoxydecan durch fraktionierte Destillation im Vak. nötig und wegen genügend großer Differenzen in den Siedepunkten auch ohne weiteres möglich. Mit steigender Zahl der Methylengruppen werden diese Differenzen allerdings kleiner, und die Herausarbeitung der 1-Monomethoxy- ω -jod-paraffine wird dadurch schwieriger werden. Dadurch dürfte die Verwendbarkeit einfacher Methoxyle als Hilfsgruppen gerade in den Fällen auf Schwierigkeiten stoßen, in denen diese in der Phase der Wurtzschen Synthese vermutlich besondere Vorteile bieten würden. Vielleicht wird man aber bei hohem Molekulargewicht der Versuchsobjekte auf die Verwendung reiner Monomethoxy-jodparaffine verzichten können. Bei Anwendung von etwas mehr als 1 Äquivalent Silbersalz in Methanol wird man wohl den Dijodidanteil im Reaktionsgemisch sehr klein halten können. Das Reaktionsprodukt nach Durchführung der Wurtzschen Synthese muß dann im wesentlichen aus einer Mischung von $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$ und $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_{2n} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$ bestehen, deren Trennung durch Destillation keine Schwierigkeiten mehr machen kann.

Die Zeitverhältnisse gestatteten es leider nicht mehr, diese Überlegungen zu einer nochmaligen Erweiterung der synthetischen Möglichkeiten über die der Verwendung von Hydrochinonäthern gesetzten Grenzen hinaus auszunutzen.

IV) Wurtzsche Synthesen mit Mischungen von Halogenalkylaryl-äthern.

Die bisher beschriebenen Versuche gestatteten lediglich die Zusammenschweißung zweier gleicher Reste unter Verdoppelung der Kettenlänge. Unter

³⁾ Das im Grunde schon lange bekannte (Nef, A. 309, 144 [1899]), aber in der Folgezeit nur selten praktisch angewandte Verfahren ist vor einigen Jahren von H. Lütgert im hiesigen Institut ausführlicher bearbeitet worden, wobei insbesondere die gute Eignung von Silberperchlorat für derartige Versuche erkannt wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchung, die noch nicht veröffentlicht sind, wurden uns von H. Lütgert in entgegenkommender Weise zugänglich gemacht.

praktischen Gesichtspunkten wird aber häufig auch die „Gemischte Wurtzsche Synthese“ eine Rolle spielen können. Denn einerseits wird man nicht immer eine Verbindung von gewünschter Kettenlänge bequem aus zwei gleichlangen Bruchstücken zusammensetzen können. Andererseits ist für Stoffe mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen auf analoge Weise nur die „Gemischte Wurtzsche Synthese“ denkbar. Beispielsweise ist das Dijodid „C₁₅“ recht schwer zugänglich. Die Synthese von „C₃₀“ = 2-mal „C₁₅“ bietet daher gewisse Schwierigkeiten. Hier wird man zweckmäßiger die Kette „C₃₀“ aus „C₂₀“ + „C₁₀“ zusammensetzen.

Bei der „Gemischten Wurtzschen Synthese“ wird von vornherein folgendes zu beachten sein:

1. Aus zwei Jodiden R₁J und R₂J wird man selbstverständlich drei verschiedene Verkupplungsprodukte erhalten (R₁R₁, R₁R₂ und R₂R₂), und es wird nur dann Zweck haben, die Reaktion durchzuführen, wenn die Differenzen in den Molekulargewichten der drei Verbindungen groß genug sind, um ihre Trennung durch Destillieren zu gewährleisten. Es wird z. B. nicht zweckmäßig sein, den Äther ArO-[CH₂]₁₈-OAr durch Verkuppeln von ArO-[CH₂]₁₀-J und ArO-[CH₂]₉-J herzustellen, da sich die drei Reaktionsprodukte mit 18, 19 und 20 [CH₂]-Gruppen zu wenig unterscheiden werden. Dagegen wäre die Kombination „C₁₂“ + „C₇“ schon günstiger, da sie zu den leichter trennbaren Produkten mit 14, 19 und 24 C-Atomen führt.

2. Wird man darauf achten müssen, daß während der Wurtzschen Synthese beide Reaktionskomponenten völlig gelöst sind. Andernfalls würde zunächst im wesentlichen die leichter lösliche Komponente durchreagieren, die schwerer lösliche würde nachfolgen, und die gewünschte Verkupplung zweier verschiedenartiger Reste würde nur in einem geringen Betrage eintreten.

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir eine Reihe von „Gemischten Wurtzschen Synthesen“ durchgeführt, von denen wir im Versuchs-Teil als Beispiel die Herstellung von Derivaten des Dokosandiols aus den Bausteinen C₆ und C₁₆ beschreiben.

Die Ergiebigkeit derartiger Reaktionen ist naturgemäß wegen der am Schluß notwendigen Trennung der entstandenen Substanzgemische (durch Molekulardestillation) nicht sonderlich groß, sie reicht aber aus, um gegebenenfalls rasch kleinere Mengen eines bestimmten, sonst schwer zugänglichen Polymethylendihalogenids darzustellen. Allerdings gilt dies nur für die gegenseitige Verkupplung zweier Reste mit geradzahligen CH₂-Ketten. Die Verkettung von Hydrochinon-methyl-[1-jod-pentyl]- und -[1-jod-heptyl]-äther mit Hydrochinon-methyl-[1-jod-eikosyl]-äther zu Abkömmlingen des Penta- und Heptakosans verlief sehr schlecht. Die Synthese langkettiger Polymethylen-dihalogenide mit einer ungeraden Zahl von Kohlenstoffatomen bereitet daher vorläufig auch weiter noch ziemliche Schwierigkeiten.

V) Die dargestellten Verbindungen.

Im Verlaufe unserer Versuche haben wir eine ganze Reihe von bisher unbekannten Verbindungen hergestellt, die nicht alle im einzelnen genannt werden sollen. Wir möchten hier lediglich eine merkwürdige Eigenschaft der Polymethylenglykol-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther erwähnen. Die Verbindungen dieser Reihe mit einer geraden Zahl von CH₂-Gruppen zeigen

mit Ausnahme der beiden Anfangsglieder fast die gleichen Schmelzpunkte wie die Dicarbonsäuren mit gleich viel Methylenen. Die geradzahligen Dicarbonsäuren haben von $\text{HO}_2\text{C} \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ bis $\text{HO}_2\text{C} \cdot [\text{CH}_2]_{32} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ praktisch gleichbleibende Schmelzpunkte von 126—127°. Die genannten Bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther schmelzen von $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_{16} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ bis $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_{40} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ gleich, und zwar bei 124°. Wir stellten, um diese Gesetzmäßigkeit zu studieren, die homologe Reihe dieser Äther bis zu ihren niedrigsten Gliedern dar, in den einfacheren Fällen natürlich nicht durch Würtzsche Synthese, sondern unmittelbar aus den Dihalogenverbindungen. Zwischen den beiden entsprechenden Reihen von Verbindungen mit einer ungeraden Zahl von CH_2 -Gruppen besteht keine so nahe Beziehung⁴⁾. Die folgenden Zahlen orientieren über diese Verhältnisse.

Schmelzpunkte der Verbindungen $x \cdot [\text{CH}_2]_n \cdot x$.

Geradzahlige Reihen.

$n =$	2	4	6	8	10	12	16	20	24	32	40
$x = \text{CO}_2\text{H}$	183°	151°	140°	133°	128°	126°	125°	125—26°	125—26°	127—28°	—
$x = \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$	150°	142°	136°	132°	130°	128°	124°	124°	124°	124°	124°

Ungeradzahlige Reihen.

$n =$	1	3	5	7	9	13	15	25	27	29
$x = \text{CO}_2\text{H}$	136°	97°	106°	106°	111°	115°	118°	121—23°	—	123°
$x = \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$	53°	88°	100°	93°	90°	88°	89°	—	102°	—

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche.

Verschiedene Halogenalkyl-aryl-äther.

Hydrochinon-methyl-[10-brom-decyl]-äther: Darstellung bereits in unserer I. Mitteil.*⁴⁾ beschrieben.

Analog stellten wir her:

Brenzcatechin-methyl-[10-brom-decyl]-äther: Sdp._{0,01} 145—155°, farblose Blättchen aus Alkohol vom Schmp. 27°. Ber. Br 23.3. Gef. Br. 23.2.

Resorcin-methyl-[10-brom-decyl]-äther: Eigenschaften ähnlich. Schmp. ebenfalls 27°. Brombestimmung.

Hydrochinon-methyl-[7-brom-heptyl]-äther: Sdp._{0,8} 155°, Schmp. 32°.

Hydrochinon-methyl-[6-brom-hexyl]-äther: Flüssig, Sdp._{0,2} 132° bis 140°.

Hydrochinon-methyl-[5-brom-pentyl]-äther: Flüssig, Sdp._{0,2} 122°.

Hieraus sind die entsprechenden Jodverbindungen wie folgt dargestellt worden: Man kocht die bromierten Äther 5—6 Stdn. mit dem 1.5-fachen d. Th. an Natriumjodid in so viel Aceton, wie zur völligen Lösung nötig ist, destilliert das Aceton ab, versetzt mit Wasser und isoliert das Reaktionsprodukt mit Äther. Dann wiederholt man die Behandlung mit der Hälfte des zunächst verwandten Natriumjodids.

*⁴⁾ Bzw. gilt diese Beziehung offenbar erst von einer recht hohen Gliederzahl ab.

Brenzcatechin-methyl-[10-jod-decy1]-äther: Farblose Blättchen aus Äthanol, Schmp. 37°.

Resorcin-methyl-[10-jod-decyl]-äther: farblose Blättchen aus Äthanol, Schmp. 40°, Sdp._{0,5} 178°.

Das entsprechende Hydrochinon-Derivat ist in der I. Mitteil.*⁾ beschrieben.

Hydrochinon-methyl-[7-jod-heptyl]-äther: Sdp._{0,2} 157°.

Hydrochinon-methyl-[6-jod-hexyl]-äther: Farblose Blättchen aus Äthanol, Schmp. 66°.

Hydrochinon-methyl-[5-jod-pentyl]-äther: Schmp. 23°.

Alle Hydrochinon-methyl-jodalky1-äther mit 10 und mehr C-Atomen im Alkyl stellten wir nach dem in unserer I. Mitteil.*⁾ am Hydrochinon-methyl-[10-jod-decyl]-äther ausgearbeiteten „Schwerlöslichkeitsverfahren“ dar. Die Ausbeuten betrugen dabei in den folgenden Beispielen 80—90% d. Theorie.

Hydrochinon-methyl-[12-jod-dodecyl]-äther: Farblose Blättchen aus Äthanol, Schmp. 80°.

Hydrochinon-methyl-[14-jod-tetradecyl]-äther: Eigenschaften ähnlich, als Rohprodukt weiter verarbeitet.

Hydrochinon-methyl-[16-jod-hexadecyl]-äther: Die Verbindung kann nicht unmittelbar nach der früher gegebenen allgemeinen Vorschrift gewonnen werden, da sie sich zu wenig löst. Erhöhung der Versuchstemperatur bewährte sich hier jedoch nicht. Im einzelnen verfuhren wir wie folgt:

144 g (0.3 Mol) 1.16-Dijod-hexadecan und 45 g (0.35 Mol) Hydrochinon-monomethyläther werden in 250 ccm *n*-Butanol eingetragen und bei 35° (Heizung mit siedendem Äther) anteilweise mit einer Lösung von 11.7 g (0.3 g-At.) Kalium in 250 ccm Butanol unter dauerndem Rühren versetzt. Das Dijodhexadecan ist nur teilweise gelöst und erreicht daher bei weitem nicht die Konzentration der Dijodverbindung im vorhergehenden Versuch. Aus diesem Grunde dauert die Umsetzung sehr lange. Die Alkalität der Lösung sinkt erst im Verlauf von 280 Stdn. von 0.56-*n* auf 0.01-*n* ab, womit die Reaktion praktisch beendet ist. Man saugt alles Ausgefallene scharf ab, wäscht mit Methanol, Wasser und wieder mit Methanol und trocknet. Man erhält 134 g rohen Hydrochinon-methyl-[16-jod-hexadecyl]-äther (Schmp. 82—83°), der 24.73% Jod enthält (ber. 26.78%). Das Präparat besteht hiernach zu 92.5% aus dem gesuchten Produkt, der Rest ist Hexadecandiol-(1.16)-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther. Gesamtausbeute an Jodhexadecyl-äther: 85%. Nach wiederholtem Umlösen aus Butanol oder einer Mischung von Diäthyl- und Dibutyläther steigt der Schmp. auf 87°.

Hydrochinon-methyl-[20-jod-eikosyl]-äther.

26.7 g (0.05 Mol) 1.20-Dijod-eikosan und 9.3 g (0.075 Mol) Hydrochinon-monomethyläther werden in 50 ccm *n*-Butanol bei 47° (siedendes Propylchlorid) und unter dauerndem Rühren anteilweise mit 1.85 g (0.04759 Gr.-Atom) Kalium in 50 ccm Butanol versetzt. Auch hier geht das Dijodid erst ganz allmählich im Verlauf der Umsetzung in Lösung. Die Normalität geht von anfänglich 0.45-*n* in 72 Stdn. auf 0.02-*n* zurück. Nach 120 Stdn. reagiert die Lösung neutral. Die wie oben gewonnenen 23 g Roh-

produkt (Schmp. 86—88°) enthalten 23.22% Jod statt 23.95% und sind fast rein. Schmp. nach Umlösung aus Dibutyl-Diäthyläther: 89°.

Wurtzsche Synthesen.

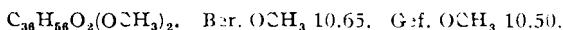
Nach den im allgemeinen Teil geschilderten, an der Synthese des Eikosandiol-(1.20)-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äthers gewonnenen Erfahrungen haben wir die Wurtzschen Synthesen soweit irgend möglich in absol. äther. Lösung oder Suspension mit dem 3-fachen der Theorie an Natrium in Form von 0.5 mm starkem Draht durchgeführt. Eine Löslichkeit der Jodverbindung in kochendem Äther von etwa 0.1-*m* führt noch zu Ausbeuten von bis zu 80% d. Th. an normalem Reaktionsprodukt. Bei geringerer Löslichkeit ist die Versuchstemperatur zu steigern (vergl. allgemeinen Teil und weiter unten). Wir erhitzten so lange, bis eine kleine eingedampfte Probe der Lösung beim Erhitzen im Glühröhrchen kein Jod mehr entwickelte. Nach Beendigung der Reaktion destillierten wir in der Regel den Äther zum größten Teil ab, versetzten den Rückstand zur Beseitigung des Natriums mit Methanol und saugten das gesamte unlösliche Material ab. Es wird mit Methanol, Wasser, wieder Methanol und schließlich mit Äther verrieben und jeweils abgesaugt. Der Waschäther nimmt leichter lösliche Nebenprodukte der Wurtzschen Synthese weg. Schließlich bleibt der praktisch reine Polymethylenglykol-bis-[*p*-methoxy-phenyl]-äther zurück.

1.12-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-dodecan: Aus dem Hydrochinonmethyl-jodhexyl-äther. Ausb. 80%, farblose Blättchen aus Butanol. Schmp. 128°. Analyse.

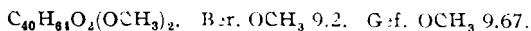
1.20-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-eikosan: Vergl. I. Mitteil.*).

1.20-Bis-[*o*- und *m*-methoxy-phenoxy]-eikosan: Analoge Darstellung. Schmp. 91° bzw. 75°. Die Ausbeuten an diesen wesentlich leichter löslichen Produkten sind nur 72% und 66% d. Th., da bei der Reinigung mehr verloren geht.

1.24-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-tetrakosan: Aus dem Hydrochinonmethyl-joddodecyl-äther. Ausb. 75% d. Theorie. Farblose Blättchen aus Butanol. Schmp. 124°.



1.28-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-oktakosan: Aus dem rohen Hydrochinonmethyl-jodtetradecyl-äther, der noch 1.14-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-tetradecan enthielt. Lösungsmittel: 250 ccm Diäthyläther + 70 ccm Dibutyl-äther auf 58 g des Jodäthers. Das Reaktionsprodukt aus 2 Ansätzen, zusammen 36.6 g, wurde im absol. Vak. der Molekulardestillation unterworfen (Apparat nach K. Freudenberg und K. Friedrich⁵)). Bei einer Badtemperatur von 140° gehen zunächst 9.6 g 1.14-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-tetradecan über. Dann verlangsamt sich die Sublimation stark. Nach Steigerung der Badtemperatur auf 160° kommen dann 27 g des Oktakosan-Derivats, farblose Blättchen vom Schmp. 124° aus Butanol.



1.32-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-dotriakontan: Aus dem Jodhexadecyl-hydrochinon-methyläther (11.9 g) in 40 ccm Diäthyl- + 20 ccm Dibutyl-

⁵) A. 494, 57 [1932].

äther (Sdp. der Mischung 46°) + 1.8 g Natrium (10 Stdn.). Erhalten 6.3 g des Dotriakontan-Derivats. Farblose Blättchen. Schmp. 124°.



1.40 Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-tetrakontan: 26.5 g Hydrochinon-methyl-[20-jod-eikosyl]-äther werden mit 3.5 g Natriumdraht in 130 ccm Diäthyl- + 130 ccm Dibutyläther (Sdp. des Gemisches 53°) 10 Stdn. gekocht. Wegen der geringen Löslichkeit der Nebenprodukte der Synthese in kaltem Äther saugt man die auf etwa 40° abgekühlte Lösung scharf ab, zerstört das Natrium mit Methanol und behandelt dann nach der oben gegebenen allgemeinen Vorschrift weiter. (Waschäther heiß.) Man bekommt 11.7 g eines schon recht reinen Tetrakontan-Derivats (Schmp. 120—123°), das zur völligen Reinigung der Molekulardestillation unterworfen wird (s. oben). Dabei gehen gegen 200° zunächst etwas 1.20-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-eikosan, dann bei 255° Badtemperatur 10.5 g des recht reinen 1.40-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-tetrakontans über. Farblose Blättchen, aus Butanol, Schmp. 124°.

4.325 mg Sbst.: 2.33 mg AgJ.



Als der gleiche Versuch in reinem Diäthyläther ausgeführt wurde, in dem das Ausgangsjodid äußerst schwer löslich ist, lieferten 15.9 g Ausgangsjodid nur 1 g Tetrakontan-Derivat. Dabei machte dessen Herausarbeitung aus großen Mengen von Begleitprodukten erhebliche Schwierigkeiten. (Einfluß der Konzentration auf die Ausbeute s. allgem. Teil.)

Gemischte Wurtzsche Synthese.

1.22-Bis-[*p*-methoxy-phenoxy]-dokosan.

0.1 Mol (33.4 g) Hydrochinon-methyl-[6-jod-hexyl]-äther und 0.1 Mol (47.4 g) Hydrochinon-methyl-[10-jod-hexadecyl]-äther werden in 200 ccm eines bei 59° siedenden Gemisches aus 1 Vol. Di-*n*-butyläther und 1 Vol. Diäthyläther mit 1 Gr.-Atom (23 g) Natrium 10 Stdn. erhitzt. Erhalten 26 g Gemisch der Reaktionsprodukte (47% d. Th.).

Die fraktionierte Molekulardestillation ergab: 3 g, die bei einer Badtemperatur von 150° übergingen (etwa 0.3 g/Stde.). Schmp. 124—126° (Dodecan-Derivat).

Bei Erhöhung der Badtemperatur auf 200° folgen nach einer Zwischenfraktion, bei der der Schmelzpunkt auf 113° heruntergeht, 9.4 g im Verlauf von 23 Stunden. Schmp. zwischen 121° und 124° (Dokosan-Derivat).

Schließlich geht der Schmelzpunkt der Sublimate bei der Temperaturerhöhung auf 240° zunächst wieder auf 118° herunter, und es folgen dann im Verlauf von 10 Stdn. 4.7 g. Schmp. 123—124° (Dotriakontan-Derivat).

Bei der wiederholten Sublimation der einzelnen Fraktionen wurden schließlich isoliert:

⁶⁾ Das Methoxyl spaltet sich ziemlich schwer ab. Es wurde später an anderen ähnlichen Verbindungen gefunden, daß man hier länger als normal mit der Jodwasserstoffsäure kochen muß. Daher der geringe Minderwert an Methoxyl.

8.4 g Bis-hydrochinonäther „C₂₂“, d. s. 15.2% d. Th., neben 4.2 g Bis-hydrochinonäther „C₃₂“, d. s. 7.6% d. Theorie. Aus n-Butanol farblose Blättchen. Schmp. 124°.

3.483 mg Sbst.: 2.795 mg AgJ.



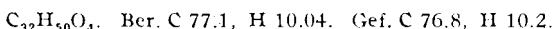
Die Polymethylen-dijodide.

Zur Verseifung benutzten wir regelmäßig das 3-fache der Theorie konstant siedender Jodwasserstoffsäure. Man kocht entweder unter Rückfluß und Röhren im offnen Gefäß oder erhitzt im Rohr im Schüttelofen auf 180°. Bei der ersten Arbeitsweise saugt man zweckmäßig nach einigen Stunden das — noch nicht ganz verseifte — Reaktionsprodukt ab und wiederholt die Umsetzung mit frischer Jodwasserstoffsäure. Im anderen Fall ist dies nicht nötig. Das schließlich isolierte, mit Wasser gut ausgewaschene und getrocknete, rohe Jodid wird durch Extraktion im Soxhlet mit Petroläther von huminartigen Zersetzungprodukten des Hydrochinons befreit und anschließend zweckmäßig im Höchstvakuum sublimiert, was sogar beim Dijodid C₄₀ bei 200—220° noch glatt möglich ist: Ausbeuten in dieser Phase gegen 90% d. Theorie. Nachstehend einige Angaben über die höheren Polymethylen-dijodide.

1.20-Dijod-eikosan: In der I. Mitteil. schon beschrieben. Verseifungsdauer: Aus dem Hydrochinon-Derivat im offnen Gefäß 10 + 5 Stunden, im Rohr 3 Stunden.

Aus dem Resorcin-Derivat 15 Stdn. im offenen Gefäß, keine Wiederholung.

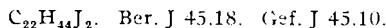
Aus dem Brenzcatechin-Derivat: Nach 5-stdg. Kochen im offenen Gefäß arbeitete man einen Teil auf. Die Hauptmenge war alkalilöslich und fiel auf Zusatz von Säure wieder aus. Aus Petroläther farblose Krystalle von 1.20-Bis-[o-oxy-phenoxy]-eikosan. Schmp. 87°.



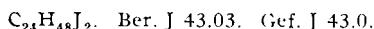
Erst nach weiterem 50-stdg. Kochen mit Jodwasserstoff oder 12-stdg. Erhitzen im Rohr liegt im wesentlichen 1.20-Dijod-eikosan vor.

Aus 1.20-Dimethoxy-eikosan: Es genügt 2-stdg. Kochen und die Reaktion geht besonders glatt.

1.22-Dijod-dokosan: 5 Stdn. bei 180° im Rohr. Aus Butanol farblose Blättchen, Schmp. 74°.

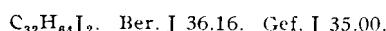


1.24-Dijod-tetrakosan: Alles wie beim vorigen Präparat. Schmp. 77°.



1.28-Dijod-oktakosan: Wie oben, Schmp. 82.5°.

1.32-Dijod-dotriakontan: Schmp. 88°.



1.40-Dijod-tetrakontan: Verseifung 25 Stdn. im offnen Gefäß oder 12 Stdn. im Rohr. Aus Butanol farblose Blättchen vom Schmp. 93°.



Der etwas zu geringe Judgehalt ist wohl durch kleine Reste unverseiften Materials bedingt.