

Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Östrogene.

II. 1,4-Diamino-2,3-di-(4-oxy-phenyl)-butane und Derivate*¹.

Von

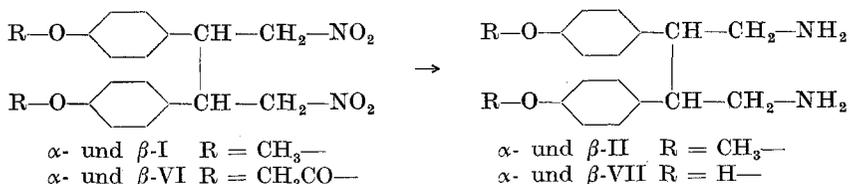
H. Bretschneider und K. Biemann.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 30. März 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 23. April 1953.)

Es wird die Reduktion der in einer vorangehenden Arbeit dargestellten 1,4-Dinitro-2,3-diarylbutane (4-Oxy- und 4-Methoxy-derivate, meso- und racem-Verbindung) zu den entsprechenden Diaminoverbindungen beschrieben sowie deren Umwandlung in Derivate der Aminofunktion. Bei der in der meso-Reihe normal verlaufenden Entmethylierung des Dimethoxydimethylamino-derivates erfolgt in der racem-Reihe Ringschluß unter Verlust eines N-Atoms und Bildung eines Pyrrolidinderivates. Die pharmakologischen Befunde über Blutdruck bzw. Curarewirksamkeit einiger Vertreter werden mitgeteilt und zur Wirksamkeit anderer Verbindungen in Beziehung gesetzt.

Aus Gründen, die wir in der I. Mitteilung¹ dieser Arbeitsreihe darlegten, beschäftigten wir uns mit der Reduktion der dort beschriebenen 1,4-Dinitro-2,3-diarylbutane (α - und β -I, α - und β -VI) zu den entsprechenden 1,4-Diaminen (α - und β -II, α - und β -VII) und deren Umwandlung in verschiedene Derivate (siehe Formelübersicht S. 566/567):



* Auszugsweise vorgetragen anlässlich der VÖCh-Tagung, Wien, 2. November 1951.

¹ I. Mitt.: Mh. Chem. 83, 71 (1952).

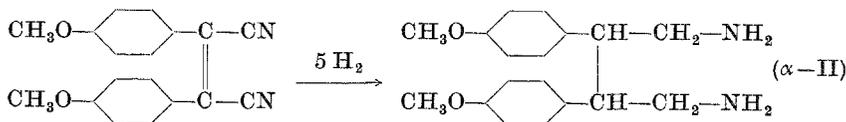
Diese Zuordnung ist in Übereinstimmung mit der Relation von Schmelzpunkt und Raumstruktur in der Hexoestrolreihe, woselbst ein strenger Beweis durch die optische Spaltung der tiefer schmelzenden Verbindung von *Wessely* und Mitarbeiter² erbracht wurde, getroffen worden.

Die Nitrogruppen konnten sowohl nichtkatalytisch (Zinn bzw. Zinnchlorür und Salzsäure, Versuche 1, 9 und 10) als auch katalytisch (*Raney-Nickel*, Versuche 3, 12, 15 und 18) zu den Aminogruppen reduziert werden, wobei sich letztere Methode als günstiger erwies. Es wurden auf diesem Wege (α -II, β -II, α -VII und β -VII) in 52-, 23-, 62- und 76%iger Ausbeute erhalten. In allen Fällen der *Raney-Nickel*-Reduktion wurde in ammoniakgesättigtem Äthanol hydriert, um der Bildung sekundärer Amine entgegenzuwirken. Hierbei werden natürlich die O-Acetylgruppen von α - und β -VI — ebenso wie bei der Reduktion im salzsauren Medium — verseift.

Daß die nur an den hochschmelzenden Dinitroverbindungen durchgeführte nichtkatalytische Reduktion zu denselben Produkten führte wie die Reduktion mit *Raney-Nickel*, wurde jeweils durch die Identität der Base (α -II) (Versuch 5) bzw. des N,N'-Diacetylderivates (α -VIII) bewiesen (Versuche 11 und 13).

Die Verbindungen (α -II, β -II und β -VII) wurden aus dem Reaktionsgemisch der katalytischen Hydrierung in Form ihrer Hydrochloride isoliert, nur bei (α -VII) mußte ein Umweg eingeschlagen werden. Diese Verbindung ist so wenig in Äthanol löslich, daß sie im Zuge der Reduktion fast quantitativ ausfällt. Sie wurde daher nach dem Abfiltrieren des Katalysators von diesem mit Lauge abgelöst. Durch Sättigen der alkalischen Lösung mit CO₂ fiel aber nicht die freie Phenolbase (α -VII) selbst, sondern deren Bicarbonat (wie aus der CO₂-Entwicklung und Ausbeute bei der Überführung in das Hydrochlorid geschlossen werden muß) aus (Versuch 12).

Die Konstitution von (α -II) wird nicht nur durch die gut stimmenden Analysenwerte, sondern auch durch die Identität sowohl der Base (α -II) als auch des N-Diacetats (α -III) mit einer auf ganz anderem Wege,



nämlich der katalytischen Reduktion von 4,4'-Dimethoxy-dicyanstilben, hergestellter Verbindung³ gesichert, wodurch vor allem die Verknüpfungsstelle an den α -Kohlenstoffatomen bewiesen ist.

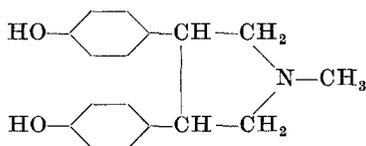
² *F. Wessely* und *H. Welleba*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 777 (1941).

³ *H. Bretschneider* und *R. Lutz*, Mh. Chem. **84**, 575 (1953).

Die N-Dimethylverbindungen (α -IV) und (β -IV) konnten aus den entsprechenden primären Aminen (α -II) und (β -II) mit Formaldehyd-Ameisensäure erhalten werden (50 bzw. 34%, Versuche 4, 16). Die Phenolbase (α -VII) lieferte unter den gleichen Bedingungen ein Gemisch mehrerer Reaktionsprodukte, aus dem (α -IX) nicht isoliert werden konnte.

Diese Verbindung konnte jedoch durch Entmethylierung der entsprechenden Dimethoxyverbindung (α -IV) mit 48%iger Bromwasserstoffsäure in Form des Hydrobromids erhalten (Ausbeute 52%, Versuch 7) und damit der Übergang von der Methoxy- zur Oxyreihe durchgeführt werden. Durch Behandlung der Base mit Methyljodid in methanol. Lösung wurde das gleiche Quartärsalz (α -X) erhalten (Versuch 8), das auch direkt aus (α -VII) mit überschüssigem Methyljodid in Methanol unter Zusatz von Kaliumcarbonat entstand (Versuch 14). Ebenso wurden (α -II) und (α -IV) in ein identes Methojodid (α -V) übergeführt (Versuche 6 bzw. 5) und aus (β -VII) das Methojodid (β -X) gewonnen (Versuch 19). Letztere Verbindung erwies sich ident mit einem Methojodid, das auf ganz anderem Wege⁴ dargestellt wurde. Durch Feststellung dieser Identität wird mit Einbezug der Bildungsweisen beider Verbindungen die angenommene Konstitution weitgehend gegenseitig gestützt.

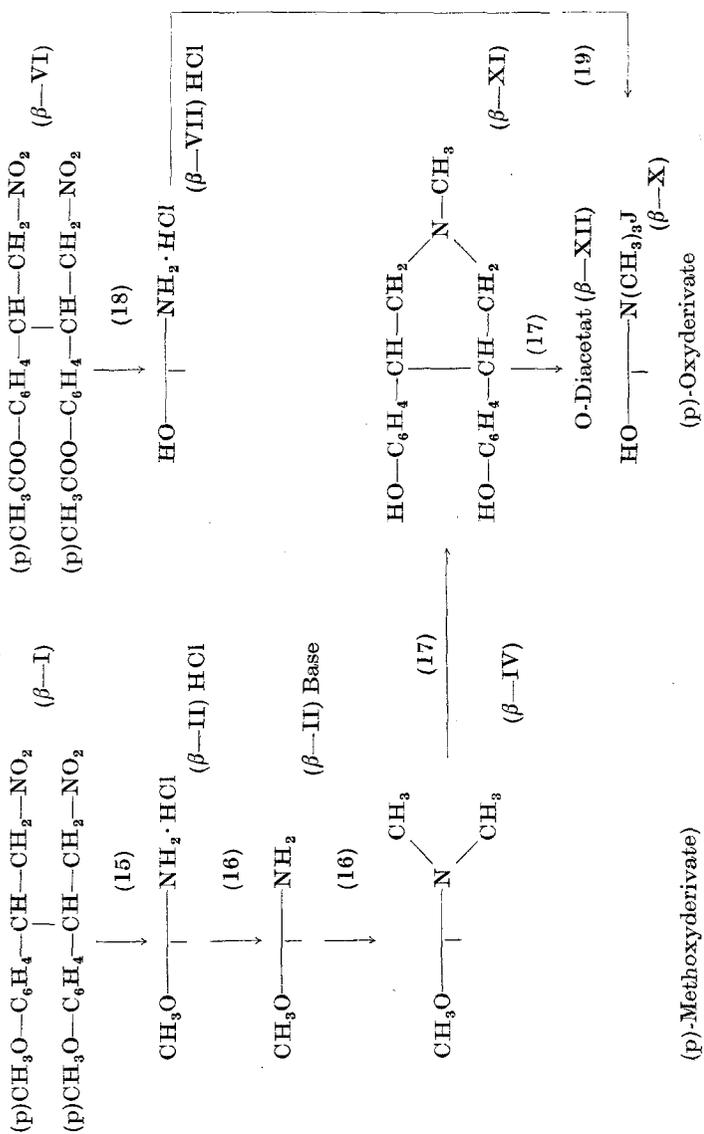
Ein wesentlicher Grund für die oben erwähnte Annahme, daß die tiefschmelzenden — („ β “) — Isomeren die Racemform darstellen, ist im Reaktionsverlauf der Entmethylierung von (β -IV) mit Bromwasserstoffsäure zu sehen (Versuch 17). Diese führt in der α -Reihe glatt von (α -IV) zu (α -IX) (Versuch 7); (β -IV) liefert wohl auch eine Verbindung mit freier Phenolgruppe, die Analysenwerte des O-Diacetats zeigten aber, daß bei dieser Entmethylierung gleichzeitig ein N-Atom abgespalten und dabei wahrscheinlich ein Pyrrolidinderivat gebildet wurde (Ausbeute 42%):



Diese Reaktion muß aber, wie die Betrachtung der beiden Molekülmodelle lehrt, an der Racemverbindung leichter möglich sein als an der Mesoform.

Im Modell der racem-(trans)-Verbindung sind bei größter Raumnähe der N-Atome die Phenylkerne einigermaßen beweglich und zueinander in einem Winkel von zirka 45° geneigt, in dem Modell der meso-(cis)-

⁴ H. Bretschneider und W. Sachsenmaier, Mh. Chem. 84 (1953), im Druck.



polymethylen-bishydrochloriden (unter Abspaltung von 1 Mol Ammonchlorid) stehende Reaktion auch schon an analogen N-alkylierten ω,ω' -Diamino-polymethylenimin-salzen beobachtet wurde, ist uns nicht bekannt.

Eine Betrachtung der pharmakologischen Ergebnisse der von *Niedert*⁵

⁵ J. B. *Niedert* und Mitarbeiter, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3071 (1948).

Die eingeklammerten arabischen Zahlen geben die Nummer des Versuches an.

und uns dargestellten Verbindungen hinsichtlich ihrer Kreislaufwirksamkeit zeigt, daß sie alle als sehr schwach bis unwirksam zu bezeichnen sind. *Niederls* niedriger homologe Diphenyläthanderivate sind in Dosen von 4 mg/kg schwach kreislaufwirksam, und zwar depressorisch. Unsere mesoiden Bistyramine (α -II) und (α -VII) zeigen in Dosen von 6 mg/kg keine Veränderung des Blutdruckes, während sie in höheren Dosen depressorische Wirkung besitzen. Tyramin ist in Dosen von 0,6 bis 1,5 mg/kg nach *Tainter*⁶ so aktiv, wie Adrenalin in Dosen von 0,03 mg/kg. Die mesoiden Quartärsalze (α -V) und (α -X) zeigen relativ unspezifische Curarewirksamkeit, der Art nach zwischen Tubo- und Celebassen-Curare.

Für die Erarbeitung der pharmakologischen Ergebnisse sind wir Herrn Prof. Dr. O. Schaumann (Pharmakognost. Institut der Universität Innsbruck) sowie den wissenschaftl. Laboratorien der Hoffmann-La Roche AG., Basel, sehr dankbar. Für die verschiedenliche Förderung dieser Arbeit durch die Hoffmann-La Roche AG., Wien, möchten wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

(Dr. K. Biemann.)

Versuch 1: *Reduktion von 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butan* (α -I) mit Zinnchlorür und Salzsäure zum entsprechenden 1,4-Diamin-(α -II)-Bis-hydrochlorid.

In eine durch Erhitzen hergestellte Lösung von 3,80 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (= 16,8 Mmol) in 4,0 cem A. + 5,7 cem konz. HCl wurde 1,0 g (α -I) (= 2,8 Mmol) eingetragen und der Brei am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Stdn. trat völlige Lösung ein. Nach insgesamt 3stündigem Erhitzen wurde nach dem Erkalten ein zirka 600 mg (α -I) entsprechender Teil des Reaktionsgem. alkalisiert (teilw. Lösung der Zinnsalze) und mit Essigest. mehrmals extrahiert, dieser erst mit Wasser und dann mit verd. HCl geschüttelt. Die salzsaure Phase wurde wieder alkalisiert, mit Ä. extrahiert und nach dem Trocknen des letzteren durch ä. HCl das Hydrochlorid von (α -II) gefällt. Nach Umkristallisieren aus A. 180 mg (= 30% d. Th.), Zersp. 285 bis 295^o. Diese Verb. ist sehr gut lösl. in W., wenig in kaltem, besser in h. A. (1:200), unlösl. in Ä. Durch Alkalisieren der wäßr. Lösg. und Ä.-Extraktion erhält man die Base vom Schmp. 138 bis 141^o, die in allen organischen Lösungsm. und HCl gut, in W. nicht lösl. ist.

Zur Analyse wurde das (α -II) Hydrochlorid nochmals aus A. umkristallisiert. Zersp. 300 bis 310^o. Die etwas hygroskopische Verb. wurde bei 100^o/1 mm über P_2O_5 konstant getrocknet.

(α -II)-Hydrochlorid: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (373,3). Ber. C 57,91, H 7,02, N 7,50.
Gef. C 57,58, H 6,79, N 7,44.

⁶ M. L. Tainter, zitiert nach M. Guggenheim, Die biogenen Amine, 3. Aufl., S. 495.

⁷ Die Schmelz- und Zersetzungspunkte sind am Mikroheiztisch nach Kofler bestimmt und daher korrigiert.

Die oben erwähnte Base wurde aus Benzol umkristallisiert und zeigte hierauf einen Schmp. 149 bis 152°.

Versuch 2: *Acetylierung von 1,4-Diamino-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butan (α -II) zum N-Diacetat (α -III).*

120 mg (α -II) Base wurden in 5 ccm Eg. heiß gelöst, mit 8 ccm Eg.-anhydrid 15 Min. am Wasserbad erhitzt, im Vak. auf die Hälfte eingengt, mit 15 ccm Ä. versetzt und zur Krist. gestellt. 110 mg (α -III), Schmp. 239 bis 241°. Zur Analyse wurde nochmals aus Eg.-anhydrid umkrist., mit Ä. gewaschen und bei 100°/1 mm über P₂O₅ konstant getrocknet.

(α -III): C₂₂H₂₈O₄N₂ (384,5). Ber. C 68,73, H 7,34, N 7,29.
Gef. C 68,40, H 7,21, N 7,38.

Versuch 3: *Katalytische Reduktion von (α -I) zu (α -II) mit Raney-Nickel.*

2,0 g (α -I) und zirka dieselbe Menge Raney-Ni wurden in 140 ccm NH₃-gesätt. A. suspendiert und bei 85 bis 95° unter 90 atü H₂ 6 Stdn. geschüttelt, wobei die Substanz in Lösg. ging. Der Vak.-Eindampfrest des Katalysatorfiltrats, 1,70 g schmierige Krist., wurde in 15 ccm A. warm gelöst, alkohol. HCl bis zur kongosauren Reakt. zugesetzt und das auskristallisierende Hydrochlorid nach mehrstündigem Stehen abgesogen. 1,0 g an A. und Ä. gewaschenem (α -II) Hydrochlorid, Zersp. 300 bis 310°. Gesamtausbeute nach Aufarbeitung der Mutterlauge 1,07 g (= 52% d. Th.).

800 mg (α -II) Hydrochlorid wurden in 10 ccm W. gelöst und mit n KOH alkalisiert. (α -II).Base kristallisierte in weißen Nadeln aus; nach Absaugen und Waschen mit W. 560 mg (= 87% d. Th.), Schmp. 153 bis 154°. Der Mischschmp. mit der durch Red. mit SnCl₂ erhaltenen Base vom Schmp. 149 bis 152° ergab keine Depr.

Versuch 4: *Permethylierung des 1,4-Diamino-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butans (α -II) zum 1,4-Bis-dimethylamino-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butan (α -IV) mit Formaldehyd und Ameisensäure.*

1,13 g (α -II) Base wurden mit 1,80 ccm 90%iger Ameisensäure und 1,55 ccm 34%iger Formaldehydlösg. 2 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Die in den ersten 15 Min. starke Gasentwicklung klingt rasch ab. Das Reaktionsgemisch wurde nach Versetzen mit 15 ccm W. 2mal mit Essigest. extrahiert, die wäßr. Phase alkalisiert und mit Ä. erschöpft. Der ölige Eindampfrest der Ä.-Phase (1,15 g) kristallisierte nach einiger Zeit und zeigte einen Schmp. von 100 bis 107°. Zur Reinigung wurden 500 mg davon bei 0,01 mm/150 bis 160° Badtemp. im Kugelrohr destilliert und so 296 mg (α -IV) Base vom Schmp. 114,5 bis 116° erhalten (= 50% d. Th.). Die Verbindung ist sehr leicht lösl. in Säure und organischen Lösungsm. außer PÄ., unlösl. in W.

(α -IV): C₂₂H₃₂O₂N₂ (356,5). Ber. C 74,11, H 9,05, N 7,86.
Gef. C 74,08, H 8,99, N 7,98.

Versuch 5: *Quaternärisierung von (α -IV)-Base zum 2,3-Di-(4-methoxyphenyl)-butan-1,4-bis-trimethylammoniumjodid (α -V).*

270 mg dest. N-Dimethylbase (α -IV) wurden mit 10 ccm absol. Methanol und 2 ccm Methyljodid im Rohr unter häufigem Schütteln 1 Std. im siedenden W. erhitzt. Die nach dem Erkalten abgeschiedenen Kristalle des

Methojodids (α -V) wurden abgesogen und aus der Mutterlauge durch Versetzen mit Ä. noch ein 2. Kristallinat erhalten. Gesamtausb. 430 mg (= 89% d. Th.). Aus Wasser unter Kohlezusatz umkrist. 272 mg, Zersp. 255 bis 260°. (α -V) ist in h. W. gut, in kaltem wenig lösl., schwer in A., unlösl. in Ä. und Aceton.

(α -V): $C_{24}H_{38}O_2N_2J_2$ (640,4). Ber. C 45,01, H 5,98, J 39,64.
Gef. C 45,13, H 6,10, J 38,68.

(Zur Analyse bei 130°/1 mm 12 Stdn. über Silicagel getrocknet.)

Versuch 6: *Darstellung von (α -V) durch direkte Methylierung von (α -II) Hydrochlorid mit Methyljodid.*

210 mg (α -II) Hydrochlorid, in 7 ccm Methanol heiß gelöst, wurden nach Zusatz von 245 mg wssfr. K_2CO_3 (= 3 Mol) und 0,3 ccm Methyljodid 1½ Stdn. am Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und aus W. umkristallisiert. 120 mg (α -V) (= 43,4% d. Th.), Zersp. 253 bis 257°. Mischschmp. mit (α -V) aus Vers. 5 zeigt keine Depression.

Versuch 7: *Entmethylierung von (α -IV) mit Bromwasserstoffsäure.*

In einem kleinen Glasautoklaven wurden 0,65 g (α -IV) Rohprodukt (aus Vers. 4) in 1 ccm verd. HBr warm gelöst und 15 ccm 48%ige HBr zugegeben. Hierbei kristallisiert das (α -IV) Hydrobromid aus, welches jedoch beim Erhitzen im Ölbad (155°) rasch in Lösung geht. Mit fortschreitender Entmethylierung kristallisiert das Hydrobromid des 4-Oxy-Derivates (α -IX) langsam aus. Nach insgesamt 4½ stünd. Erhitzen wurde abgekühlt, abgesogen und das Kristallinat zuerst mit wenig HBr, dann mit A. und Ä. gewaschen. 425 mg. Durch Vak.-Konzentrieren und Kühlen wurden noch 30 mg erhalten (Gesamtausb. 51,5%). Nach Umkristallisieren aus W. unter Kohlezusatz 388 mg (α -IX) Hydrobromid vom Zersp. 319 bis 322°. Sehr gut lösl. in h. W., weniger in kaltem, schwer in konz. HBr und A., unlösl. in Ä. Blaue $FeCl_3$ -Reaktion in wäßr. Lösg.

Zur Analyse wurde nochmals aus wenig W. umkrist. und bei 130°/1 mm 15 Stdn. über Silicagel getrocknet.

(α -IX)-Hydrobromid: $C_{20}H_{30}O_2N_2Br_2$ (490,3). Ber. C 48,99, H 6,17, Br 32,60.
Gef. C 48,28, H 6,16, Br 32,81.

100 mg (α -IX) Hydrobromid, in 10 ccm W., wurden langsam mit verd. NH_3 versetzt, die auskristallisierte (α -IX) Base abgesogen und mit W. gewaschen. 61 mg vom Zersp. 295 bis 297°.

Versuch 8: *2,3-Di-(4-oxyphenyl)-butan-1,4-trimethyl-ammonium-jodid (α -X) aus (α -IX).*

50 mg (α -IX) Base in 5 ccm absol. Methanol wurden mit 0,5 ccm Methyljodid im Rohr 1 Std. im siedenden W. erhitzt. Nach mehrstündigem Stehen in der Kälte war das gebildete (α -IX) zum Großteil auskristallisiert und wurde abgesogen, mit A. und Ä. gewaschen. 64 mg, Zersp. 287 bis 290°. Aus der Mutterlauge wurden mit Ä. noch 16 mg gefällt. Gesamtausbeute 86% d. Th.

Versuch 9: *Reduktion und gleichzeitige Verseifung von (α -VI) mit Zinn und Salzsäure zum 1,4-Diamino-2,3-di-(4-oxyphenyl)-butan (α -VII) Hydrochlorid.*

400 mg (α -VI) (zirka 1,1 Mmol) wurden mit 400 mg granul. Sn (= 3,4 Milli-at.), 3 ccm konz. HCl und 3 ccm A. am Wasserbad 3 Stdn. erhitzt. Das Sn ging innerh. 30 Min. in Lösg., nach 2 Stdn. wurden noch 50 mg Sn zugefügt. Das Reaktionsgemisch färbte sich im Laufe der Zeit rot, blieb aber immer inhomogen. Nach längerem Stehen in der Kälte wurde abgesogen, mit konz. HCl, A. und Ä. gewaschen und so 125 mg rohes (α -VII) Hydrochlorid erhalten. Das Filtrat wurde verdünnt (zirka 150 ccm W.) und mit H₂S das Sn als Sulfid in der Hitze gefällt. Durch Eindampfen des Filtrats und Behandeln des Rückstandes mit A. wurden noch 30 mg erhalten.

Versuch 10: *Reduktion mit Stannochlorid.*

Analog Vers. 1 wurden 600 mg (α -VI) mit SnCl₂ in A./HCl reduziert. Nach 10 Min. war völlige Lösg. erzielt, während des insgesamt 30min. Erhitzens bildeten sich Kristalle, die sich beim Stehen in der Kälte vermehrten. Nach Absaugen und Waschen mit konz. HCl und A. 150 mg (α -VII) Hydrochlorid (= 25% d. Th.).

Zur Analyse wurde in wenig W. gelöst, mit A. versetzt und in der Kälte zur Krist. gestellt. 88 mg. Bei 100°/0,5 mm über P₂O₅ konstant getrocknet. (α -VII)-Hydrochlorid: C₁₆H₂₀O₂N₂ · 2 HCl (345,3).

Ber. C 55,65, H 6,42, Cl 20,54. Gef. C 55,76, H 6,39, Cl 20,47.

Die Verbindung ist gut lösl. in W. (zirka 1 : 10), wenig in konz. HCl und A., unlösl. in Ä.

Versuch 11: *Überführung des 1,4-Diamino-2,3-di-(4-oxyphenyl)-butan (α -VII)-Hydrochlorides in das entsprechende N-Diacetat (α -VIII) über das (α -VII)-Bicarbonat.*

Zirka 5 mg (α -VI) Hydrochlorid in 0,5 ccm W. wurden mit 0,3 ccm NaHCO₃-Lösg. versetzt. Die nach mehrstündigem Stehen gebildeten Kristalldrusen wurden abgesogen und mit W., A. und Ä. gewaschen. Zersp. 272 bis 275°. In W. und org. Lösungsm. nicht, in Lauge und HCl (Gasentw.) lösl. Mit FeCl₃ blau. Dieses Kristallisat wurde mit 0,5 ccm Eg. und 0,5 ccm Eg.-Anhydrid aufgekocht. Der Vak.-Eindampfrest wurde aus 0,5 ccm A. umkristallisiert. Schmp. 316 bis 319°. Diese Verbindung (α -VIII) wurde später mit dem aus durch Raney-Ni-Red. erhaltenen (α -VI) dargestellten N-Diacetat durch Mischprobe identifiziert (Vers. 13).

Versuch 12: *Reduktion von (α -VI) unter gleichzeitiger Verseifung zu (α -VII) mit Raney-Ni.*

2,0 g (α -VI) wurden analog Vers. 3 reduziert. Das im Zuge der Red. ausfallende (α -VII) wurde mit dem Katalysator abfiltriert und mit A. nachgewaschen. Der Katalysatorschlamm wurde in 10 ccm W. suspendiert, mit 10 ccm n KOH geschüttelt und wieder filtriert. Der Rückstand wurde noch 2mal mit 1 ccm n KOH + 5 ccm W. behandelt. In die vereinigten Filtrate wurde sofort CO₂ eingeleitet (bis pH 7) und über Nacht stehen gelassen. Das entstandene Bicarbonat von (α -VII) wurde abgesogen, mit W., A. und Ä. gewaschen und getrocknet. 1,183 g (62,4% d. Th.), Zersp. 270

bis 275°. 1,06 g davon wurden mit überschüssiger n HCl erwärmt (CO₂-Entwicklung). Der Vak.-Eindampfrest (1,063 g) wurde in 5 ccm h. W. aufgenommen, mit 15 ccm A. versetzt und nach 24 Stdn. das auskristallisierte (α -VII)-Hydrochlorid abgesogen (733 mg).

Versuch 13: *Acetylierung von (α -VII) zu (α -VIII).*

420 mg (α -VII) Bicarbonat wurden mit 14 ccm Eg. und 5 ccm Eg.-Anhydrid kurz zum Sieden erhitzt, dann 15 Min. am Wasserbad erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Der Vak.-Eindampfrest wurde in 7 ccm n KOH und wenig W. aufgenommen, filtriert und mit verd. HCl langsam gegen Kongo angesäuert. Nach kurzem Stehen abgesogen, mit W. gewaschen und getrocknet. 356 mg (= 94% d. Th.). Schmp. 315 bis 317°. (α -VIII) ist unlösl. in W., wenig in den üblichen org. Lösungsm., am besten in Eisessig.

Zur Analyse wurde aus Bzl. umkristallisiert und bei 130°/1 mm 8 Stdn. getrocknet. Schmp. 319 bis 321°.

(α -VIII): C₂₂H₂₄O₄N₂ (356,4). Ber. C 67,39, H 6,80, N 7,86.
Gef. C 67,45, H 7,14, N 7,98.

Versuch 14: *Quaternärisierung von (α -VII) zum entsprechenden Bis-trimethylammoniumjodid (α -X).*

396 mg (α -VII) Bicarbonat (1 Mmol) wurden mit 2 ccm Methyljodid, 212 mg wssfr. Na₂CO₃ (2 Mmol) und 20 ccm absol. Methanol im Rohr 5 Stdn. in siedendem Wasser erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisierte das Methojodid (α -X) teilweise aus und wurde abgesogen. Durch Versetzen der Mutterlauge mit dem doppelten Vol. Ä. wurden noch 100 mg erhalten. Nach Umkristallisieren aus wenig W. unter Kohlezusatz resultierten 287 mg (α -X) vom Zersp. 289 bis 292°. Der Mischschmp. mit der aus Versuch 8 erhaltenen Verb. ergab keine Depression.

(α -X) ist gut lösl. in heißem, weniger in kaltem W., schwer in A., unlösl. in Ä. Blaue Eisenchloridreaktion.

Zur Analyse wurde bei 120°/1 mm 12 Stdn. über Silicagel getrocknet.

(α -X): C₂₂H₃₄O₂N₂J₂ (612,4). Ber. C 43,15, H 5,60, J 41,45.
Gef. C 43,41, H 5,79, J 41,68.

Durch Einengen der Mutterlauge wurden noch weitere 105 mg erhalten. Gesamtausbeute 392 mg (= 64% d. Th.).

Versuch 15: *Reduktion des tiefschmelzenden Isomeren des 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butans (β -I) zum entsprechenden Diamin (β -II) mit Raney-Nickel.*

3,0 g (β -I) wurden in 100 ccm NH₃-gesätt. A. gelöst und mit zirka 3 g Raney-Ni bei 100 atü und 80° 6 Stdn. geschüttelt. Der ölige Trockenrest des Katalysatorfiltrates wurde in 25 ccm 10%iger HCl aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die wäßr. Phase wurde mit Kohle filtriert und 1/5 davon im Vak. verdampft: 325 mg (= 52,7% d. Th.) (β -II) Hydrochlorid. Aus wenig A. umkrist. Nadeln vom Zersp. 305 bis 317°.

(β -II)-Hydrochlorid $C_{18}H_{24}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (373,3).

| | | |
|---------------|---------|---------|
| Ber. C 57,91, | H 7,02, | N 7,51. |
| Gef. C 58,01, | H 6,78, | N 7,65. |

Versuch 16: *Permethylierung von (β -II) zu (β -IV).*

$\frac{3}{5}$ der im Versuch 15 erhaltenen (β -II) Hydrochloridlösg. wurden mit Pottasche alkalisiert und mit Chlfm. 0,7 g der öligen (β -II) Base extrahiert. Diese wurde mit 0,8 ccm 34%ig. Formaldehydlösg. und 1,0 ccm 90%iger Ameisensäure 1 Std. am Wasserbad erwärmt (Gasentwicklung). Nach mehrstdgm. Stehen und Zusatz von 20 ccm W. wurde mit Ä. 2mal geschüttelt, dann mit Pottasche alkalisiert und wieder mit Ä. extrahiert. Die die Basenfraktion enthaltende Ä.-Lösg. wurde in einem Kugelrohr verdampft und der Rückstand bei 185 bis 195°/1 mm destilliert. 365 mg ölige (β -IV) Base (= 34% d. Th.).

Versuch 17: *Entmethylierung von (β -IV) unter gleichzeitiger Ringbildung zum vermutlichen 1-Methyl-3,4-bis-(4-oxypyphenyl)-pyrrolidin (β -XI) und Überführung in das O-Diacetat (β -XII).*

260 mg (β -IV) wurden in 2,5 ccm 48%iger HBr im Rohr 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Die Lösung wurde nach dem Verdünnen mit wenig W. vor und nach dem Alkalisieren mit KOH mit Ä. extrahiert. Durch Einleiten von CO_2 wurden 134 mg (β -XI) gefällt (= 68% d. Th.). 76 mg davon wurden mit 1 ccm Eg.-Anhydrid und 1 ccm Py. im Kugelrohr über Nacht stehen gelassen, dann 1 Std. am Wasserbad erwärmt, im Vak. vom Übersch. Eg.-Anhydrid und Py. befreit und die letzten Reste 2mal mit je 5 ccm Bzl. weggekocht. Der Rückstand wurde bei 0,8 mm/180 bis 200° Badtemp. destilliert (66 mg) (β -XII). Da das Destillat nicht zur Krist. gebracht werden konnte, wurde es in das Hydrochlorid übergeführt: 58 mg, in 3,5 ccm HCl-gesätt. Eg. wurden mit 0,75 ccm Acetylchlorid 2 Stdn. stehen gelassen und der Vak.-Eindampfreist über Nacht über KOH aufbewahrt. Beim Anreiben mit Aceton trat Krist. ein. Nach dem Umkrist. aus Aceton 38 mg (Zersp. 213 bis 215°) 1-Methyl-3,4-bis-(4-acetoxypyphenyl)-pyrrolidin-Hydrochlorid (β -XII).

(β -XII): $C_{21}H_{24}O_4NCl$ (389,9). Ber. C 64,69, H 6,20, N 3,60.
Gef. C 64,76, H 6,26, N 3,59.

Versuch 18: *Reduktion des tiefschmelzenden Isomeren des 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-acetoxypyphenyl)-butans (β -VI) unter gleichzeitiger Verseifung zum entsprechenden Diamin (β -VII) mit Raney-Ni.*

2,0 g (β -VI) wurden in 140 ccm NH_3 -gesätt. A. suspendiert und bei 90°/95 atü H_2 mit Raney-Ni 7 Stdn. geschüttelt. Der Vak.-Trockenrest des Katalysatorfiltrates (1,8 g) wurde zur Entfernung des Ammonacetats mit 20 ccm W. digeriert. Rückstand 1,13 g (β -VII). Nach Umkrist. aus A. Zersp. 235 bis 238°. Zur Überführung in das Hydrochlorid wurden 0,7 g des Rohproduktes in 10 ccm n HCl gelöst, mit Kohle filtriert und im Vak. verdampft. Der Rückstand (0,75 g) wurde aus 15 ccm A. umkristallisiert, die Mutterlg. mit Ä. versetzt. Gesamtausbeute 246 mg (= 23% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals in A. aufgenommen und mit Ä. langsam gefällt.

Zersp. 293 bis 298°. Bei 105°/1 mm 8 Stdn. über Silicagel getrocknet.
(β -VII)-Hydrochlorid: $C_{16}H_{20}O_2N_2 \cdot 2 HCl$ (345,3).

Ber. C 55,65, H 6,42, N 8,11. Gef. C 55,73, H 6,54, N 7,98.

Versuch 19: *Tiefschmelzendes 2,3-Di-(4-oxyphenyl)-butan-1,4-bis-trimethylammoniumjodid (β -X) aus (β -VII)-Hydrochlorid.*

110 mg (β -VII) HCl, in 5 ccm Methanol, wurden mit 102 mg (3 Mol) wssrfr. Na_2CO_3 und 1,1 ccm Methyljodid 7 Stdn. im Wasserbad erhitzt, wobei fast völlige Lösg. eintrat. Der Vak.-Trockenrest des Reakt.-Gem. wurde in 40 ccm h. W. aufgenommen und mit Ä. extrahiert. Die w. Phase wurde stark eingengt und zur Krist. gestellt. 52 mg (β -X), Zersp. 250 bis 255° (= 26,5% d. Th.). Durch Umkrist. aus sehr wenig W. erhöhte sich der Zersp. auf 255 bis 260° (aus der Schmelze bilden sich fiederförmige Kristalle, die bei 300 bis 310° wieder durchgeschmolzen sind).

(β -X): $C_{22}H_{34}O_2N_2J_2$ (612,4). Ber. C 43,15, H 5,60. Gef. C 43,11, H 5,78.