

# Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Östrogene.

IV. Darstellung und Reaktionen des Dimethylaminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlormethans<sup>1</sup>.

Von

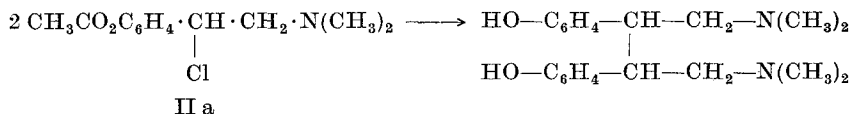
H. Bretschneider und W. Sachsenmaier.

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

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

Nach Darlegung des Arbeitszieles — Gewinnung von Bis-dehydro-thyramin-Verbindungen — werden die Darstellung, Eigenschaften und Reaktionen des Dimethylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethans (II) beschrieben. (II) ist sogar als Base eine relativ beständige Verbindung, deren Umwandlung in das auch auf anderem Weg erhaltene dimere Quartärsalz (IV) so langsam vor sich geht, daß (II) sowohl in Hordenin, als auch, wie in einer folgenden Arbeit gezeigt werden soll, in ein Bis-(oxyphenyl)-butanderivat umgeformt werden konnte. Beobachtungen über die teilweise Umwandlung von quartären Ammoniumsalzen in die entsprechenden Ammoniumhydroxyde durch Diazomethan werden mitgeteilt.

Ursprüngliches Arbeitsziel dieser Untersuchung war es, durch eine Wurtzsche Reaktion mit der, wie gezeigt wird, relativ leicht zugänglichen und relativ stabilen, im Titel genannten Chlorbase (IIa) das in einer vorangehenden Mitteilung<sup>2</sup> beschriebene 1,4-Bis-dimethylamino-2,3-di-(p-oxyphenyl)-butan aufzubauen:



Das gesteckte Ziel wurde erreicht, jedoch auf solchen Umwegen, daß dieser Reaktion keine präparative Bedeutung zukommt. Beobachtungen

<sup>1</sup> III. Mitt.: H. Bretschneider und R. Lutz, Mh. Chem. 84, 575 (1953).

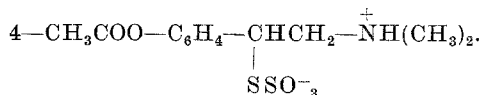
<sup>2</sup> H. Bretschneider und K. Biemann, Mh. Chem. 84, 563 (1953).

über das reaktive Verhalten der Chlorbase (IIa) sowie die an dieser Verbindung abnormal verlaufende *Wurtzsche* Reaktion, die überraschenderweise zu einem Aminoaldehyd führte<sup>3</sup>, erscheinen aber interessant genug, um ihre Mitteilung zu rechtfertigen.

Die zur Gewinnung des Chlorhydrochlorids (II) nötige Carbinolbase (I) wurde außer auf dem von *Corrigan*<sup>4</sup> angegebenen Wege auch durch N-Methylierung von Methylaminomethyl-p-oxyphenylcarbinol (Sympatol) (V) in Form des Tartrats mit Formaldehyd und Ameisensäure dargestellt (Versuch 3). Die Darstellung des Chlorhydrochlorids erfolgte nach der von dem einen von uns vor einiger Zeit angegebenen Methode der Salzacylierung<sup>5</sup> durch Behandeln mit HCl-Gas-gesättigtem Eisessig und Acetylchlorid. Das gut kristallisierende Chlorhydrochlorid (II) wurde in einer Ausbeute von 48%, bezogen auf p-Benzoxy- $\omega$ -bromacetophenon (Ia), bzw. 47%, bezogen auf Sympatol (V), erhalten.

Die Verbindung (II) ist sehr feuchtigkeitsempfindlich, im Exsikkator über KOH aber haltbar und kann nur durch vorsichtiges Umfällen aus Eisessig-Äther gereinigt werden. Die Abwesenheit des ähnlich schmelzenden Monomethylderivates (VI) in dem aus Sympatol erhaltenen Derivat wurde dadurch bewiesen, daß eine Probe beim Kochen mit Acetylchlorid unverändert blieb (VI geht unter diesen Bedingungen in das Methylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethan-N-acetat vom Schmp. 83° über<sup>6</sup>).

In Übereinstimmung mit der Reaktionsweise analoger Verbindungen<sup>7</sup> gibt das Chlorhydrochlorid (II) mit Natriumthiosulfat in 1%iger Essigsäure eine als inneres Salz aufzufassende Thioschwefelsäureverbindung (II b) vom Schmp. 218° u. Zers. (Versuch 4):



Darstellung der Chlorbase (IIa) und ihre Umwandlung in das Quartärchlorid (IV).

Trotz der genannten Labilität des Chlorhydrochlorids (II) ist es überraschenderweise möglich, aus dem Salz die entsprechende Chlorbase (IIa) durch Alkalisieren mit  $\text{NaHCO}_3$  in Freiheit zu setzen, mit organischen Lösungsmitteln auszuschütteln, aus diesen zu isolieren und

<sup>3</sup> Vgl. die folgende Mitteilung: Einwirkung von Na auf Dimethylaminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlormethan.

<sup>4</sup> I. R. *Corrigan* et alii, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1894 (1945).

<sup>5</sup> H. *Bretschneider*, Mh. Chem. **78**, 82 (1948).

<sup>6</sup> H. *Bretschneider* und Mitarb., Mh. Chem. **81**, 45 (1950).

<sup>7</sup> H. *Bretschneider*, Mh. Chem. **81**, 372 (1950).

sogar bei gutem Vakuum unverändert der Destillation zu unterwerfen (Versuche 5 und 6). Der Beweis für das Vorliegen der monomeren, öligen Chlorbase (IIa) konnte durch Rücküberführen mit ätherischer Salzsäure in das ursprüngliche Hydrochlorid (II) (Versuch 6a) sowie durch Hydrogenolyse zum O-Acetyl-hordenin-hydrochlorid (III) und anschließende Verseifung zum p-Oxyphenyl-dimethyl-aminoäthan-hydrochlorid (Hordenin-HCl, Formel IIIa) (Versuch 7) erbracht werden.

Die freie, ölige Base (IIa) ist jedoch als solche, insbesondere bei längerer Wärmeeinwirkung nicht absolut beständig und geht unter fortschreitender Kristallisation in das dimere Quartärsalz (IV) über (Versuch 6c und 8). Lösungen von (IIa) in Äther, Benzol und Toluol scheinen auf Grund ihres längeren Klarbleibens hingegen beständiger zu sein. Die Struktur dieses quartären Piperazinsalzes (IV) wurde durch Synthese desselben aus dem bereits von *H. Bretschneider*<sup>8</sup> beschriebenen 2,5-Bis-(p-acetoxyphenyl)-N,N'-dimethyl-piperazin (VII) bewiesen (Versuch 9). Diese Verbindung (VII) kann durch Einwirkung organischer Basen auf Methylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethan-hydrochlorid (VI) erhalten werden<sup>8</sup> und besitzt an den beiden Stickstoffatomen je eine Methylgruppe weniger als (IV). Die Methylierung von (VII) mit Methyljodid lieferte das Jodmethylat (VIIIb), das nach Abspaltung der Acetylreste und anschließendem Ersatz von J' gegen Cl' in das Quartärchlorid (IVa) übergeführt werden konnte. Zur selben Verbindung gelangte man durch milde Abverseifung der Acetylreste des fraglichen Körpers (IV) (Mischprobe), wodurch die Konstitution des letzteren gegeben ist (Versuch 9). Die Bildung des heterocyclischen Quartärsalzes (IV) erfolgt demnach aus zwei Molekülen Chlorbase (IIa) unter Ionisierung des Chloratoms. Eine analoge Reaktion wurde erstmals am Dimethylaminoäthylchlorid von *L. Knorr*<sup>9</sup> beobachtet. Diese Verbindung verwandelt sich beim Stehen in das Tetramethylpiperazinium-bis-chlorid. Gleichsinnige Beobachtungen wurden in neuerer Zeit von *L. Ruzicka*<sup>10</sup> gemacht.

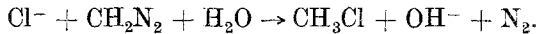
Bei einem Versuch, durch Einwirkung von Diazomethan auf das entacetylierte Quartärchlorid (IVa) zur an den Phenolgruppen methylierten Verbindung zu gelangen, wurde die auffallende Beobachtung gemacht, daß die ursprünglich neutrale Lösung von (IVa) in Methanol nach beendeter Reaktion stark alkalisch reagierte (Versuch 10a). Die gleiche Erscheinung zeigte sich bei einem Modellversuch mit Phenyl-trimethylammoniumchlorid und Diazomethan (Versuch 10b). Im letzteren Falle wurde durch Titration die Entstehung einer starken Base (10% d. Th., bezogen auf eingesetztes Salz) nachgewiesen. Es lag nahe, hierbei

<sup>8</sup> *H. Bretschneider*, Mh. Chem. **78**, 86 (1948).

<sup>9</sup> *L. Knorr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3508 (1904).

<sup>10</sup> *L. Ruzicka* und Mitarb., Helv. Chim. Acta **27**, 1554 (1944).

eine Reaktion des Chlorions mit Diazomethan unter Bildung von Methylchlorid anzunehmen:



Dies ist gleichbedeutend mit der Freisetzung einer Quartärbase aus ihrem Salz. Nach Ausarbeitung der Methode könnte diese unter Umständen vor der üblichen Verwendung von Silberoxyd gewisse Vorteile bieten.

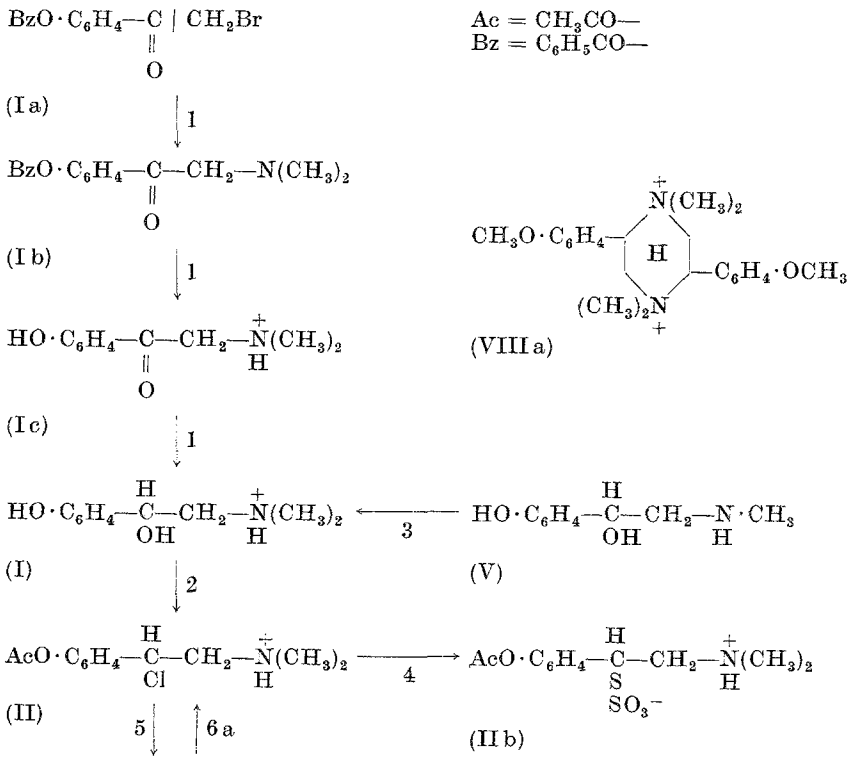
Obige Annahme wird gestützt durch eine inzwischen von *R. Kuhn*<sup>11</sup> veröffentlichte Arbeit, in welcher unter anderem die quantitative Bildung von Alkalihydroxyden neben Methylhalogenid durch Einwirkung von Diazomethangas auf wäßrige Lösungen von Alkalisalzen beschrieben wird.

### Formelübersicht.

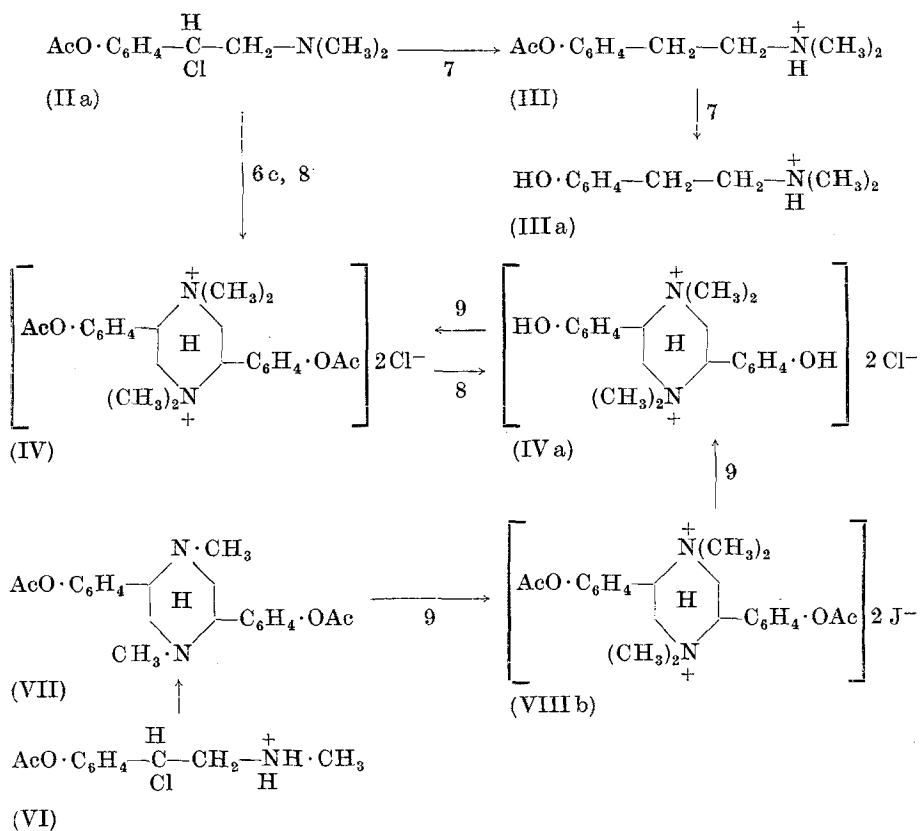
Römische Ziffern: Formelnummern.

Arabische Ziffern: Versuchsnummern.

Die Substituenten am Phenylkern stehen in *para*-Stellung.



<sup>11</sup> *R. Kuhn* und *H. W. Ruelius*, Ber. dtsch. chem. Ges. **82**, 420 (1950).



### Experimenteller Teil.

(W. Sachsenmaier.)

#### Versuch 1: Dimethylaminomethyl-p-oxyphenyl-carbinol-hydrochlorid (I)<sup>4</sup>.

Wir nahmen die Darstellung der Verbindung ohne Kenntnis der Arbeit von Corrigan in ähnlicher Schrittfolge wie dieser Autor vor, erzielten jedoch etwas bessere Ausbeuten auf folgende Weise: 2250 ccm Benzol wurden mit 85 g 33%iger, wäßriger Dimethylaminlösung (2 Mol) geschüttelt und die beiden Schichten getrennt. Hierauf wurden portionsweise 100 g p-Benzoyloxy-bromacetophenon (Ia) (1 Mol) in die benzolische Dimethylaminlösung eingetragen. Nach erfolgter Lösung wurde erneut so lange mit der noch das restliche Dimethylamin enthaltenden wäßr. Lösung durchgeschüttelt, bis kein Amingeruch mehr wahrnehmbar war. Hierbei fiel ein Teil des gebildeten Aminoketons aus und mußte durch Zusatz von Methanol wieder in Lösung gebracht werden. Die Benzollösung wurde 4mal mit je 250 ccm Wasser durchgewaschen und der dabei jedesmal entstandene Niederschlag von Aminoketon durch erneuten Methanolzusatz (insgesamt 400 ccm) aufgelöst. Die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknete und filtrierte Benzollösung wurde durch Überleiten eines trockenen HCl-Gasstromes unter Rühren bis zur eben

kongosauren Reaktion gebracht, wobei das Hydrochlorid des p-Benzoyloxy-*o*-dimethylamino-acetophenons (Ib) ausfiel. Nach kurzem Stehen in der Kälte wurde das Kristallisat abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 66,3 g (66,3% d. Th.) vom Schmp. 195 bis 199° (Schmelze erstarrt und schmilzt erneut bei 215 bis 219°).

66,3 g (Ib) wurden in 300 ccm 10%iger HCl gelöst und zur Abverseifung des Benzoensäurerestes 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die gebildete Benzoensäure mit Äther ausgeschüttelt und die saure, wäbr. Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit 160 ccm heißem Alkohol aufgenommen, nach Zusatz von 3 g Tierkohle filtriert und die im Filtrat beim Abkühlen einsetzende Kristallisation durch Zugabe von 250 ccm Äther vervollständigt. Ausbeute 39,4 g p-Oxy-*o*-dimethylamino-acetophenon-hydrochlorid (Ic) (88,5% d. Th.) vom Schmp. 234 bis 237° (Beriblock) (Literatur: Schmp.<sup>4</sup> 233 bis 235°).

39,4 g (Ic) wurden in 270 ccm Wasser gelöst und mit 0,2 g PtO<sub>2</sub>-Katalysator bei 5 atü und Zimmertemp. hydriert. Im Verlauf von 6 Stdn. sank der Druck um 1,35 Atm. und blieb dann konstant (erwartete Druckabnahme 1,15 Atm.). Der ölige Rückstand des Katalysatorfiltrats wurde in Methanol aufgenommen, bis zur starken Kristallisation eingeeengt und mit 200 ccm Äther versetzt. 38,2 g Dimethylaminomethyl-p-oxyphenyl-carbinol-hydrochlorid (I) (96,5% d. Th.) vom Schmp. 143 bis 146°. (Ein Versuch, in der von Benzoensäure befreiten Hydrolysenlösung unmittelbar die Hydrierung vorzunehmen, schlug fehl.)

Versuch 2: *Dimethylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethanhydrochlorid (II)*.

38,2 g (I) wurden in 115 ccm HCl-gesättigtem Eisessig gelöst, teilweise mit 115 ccm Acetylchlorid versetzt und über Nacht bei Zimmertemp. belassen. Die Lösung wurde sodann bei 40° Wasserbadtemp. im Wasserstrahlvak. (Feuchtigkeitsausschluß) bis zur starken Kristallisation eingeeengt und 2 Stdn. in Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Das farblose Kristallisat wurde abgesaugt, zuerst mit Aceton, dann mit Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über Kieselgel und Ätznatron getrocknet. Ausbeute 40,8 g (84% d. Th.) Dimethylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethanhydrochlorid (II) vom Schmp. 182 bis 183° u. Zers. Die wie ihre Analogen<sup>5</sup> labile Verbindung kann, falls nötig, vorsichtig aus Eisessig-Äther umgefällt werden und ist nur über NaOH-Kieselgel lagerfähig.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>NCl<sub>2</sub> (278,18). Ber. Cl 25,49. Gef. Cl 25,40.

Versuch 3: *Dimethylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethanhydrochlorid (II) aus Methylaminomethyl-p-oxyphenylcarbinol-tartrat (Sympatol-tartrat V)*.

a) 24,2 g (0,1 Mol) Sympatol-tartrat (V) wurden mit 20 ccm 95%iger Ameisensäure (0,4 Mol) und 12 ccm 35%igem, wäbr. Formaldehyd (0,12 Mol) 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die bei zirka 50° einsetzende CO<sub>2</sub>-Entwicklung hörte nach 1/2 Std. fast vollständig auf und Zusatz von etwas HCHO und HCOOH bewirkte keine weitere Gasentwicklung mehr. Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvak. bei 90° Badtemp. bis zur hochviskosen Konsistenz eingedampft, mit Wasser aufgenommen und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren der wäbr. Schicht mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde die N-methylierte Base durch 5maliges Ausschütteln in Essig-

ester aufgenommen. Das Lösungsmittel hinterließ beim Eindampfen 15,65 g (85% d. Th.) gelbliches Harz, das wie in Vers. 2 der Salzacylierung mit 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig und 40 ccm Acetylchlorid (nach Schütteln) unterworfen wurde (12 Stdn. 20°). Das Vakuumkonzentrat wurde durch Verreiben mit Aceton kristallin erhalten. Zusammen mit den aus der Mutterlauge durch Einengen gewonnenen Anteilen wurden 11,6 g (Aceton-gewaschenes, trockenes) Chlorhydrochlorid (II) vom Schmp. 176° u. Zers. (41,5% d. Th.) erhalten. Die Mischprobe mit dem nach Vers. 2 erhaltenen Produkt zeigte keine Schmp.-Depression.

b) Darstellung aus Sympatol-tartrat, ohne eine Isolierung der (I)-Base nach erfolgter N-Methylierung vorzunehmen: 24,2 g Sympatol-tartrat (V) wurden nach a) der N-Methylierung unterworfen, der in Wasser aufgenommene Vakuum eindampft des Ansatzes 3mal mit Äther ausgeschüttelt und erneut der Trockenrest hergestellt. Das resultierende, hochviskose Öl wurde mit 40 ccm HCl-gesättigtem Eisessig und 40 ccm Acetylchlorid wie beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 12,95 g (46,5% d. Th.) Chlorhydrochlorid (II) vom Schmp. 178° u. Zers. Die Mischprobe mit dem nach Vers. 2 erhaltenen Produkt zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

*Beweis der tertiären Aminogruppe in der aus Sympatol dargestellten Verbindung (II).*

2 g aus Sympatol-tartrat (V) dargestelltes Chlorhydrochlorid (II) wurden 3 Stdn. mit 20 ccm Acetylchlorid unter Rückfluß gekocht (Feuchtigkeitsausschluß), wobei keine sichtbare Veränderung eintrat. Die ungelöste Substanz wurde abgesaugt, im Vak. getrocknet und zurückgewogen. Es wurden 1,86 g (93%) Ausgangsmaterial (II) vom Schmp. 182° erhalten (vgl. Anm. 6).

*Versuch 4: Dimethylaminoäthyl-p-acetoxyphenyl-thioschwefelsäure (IIb).*

8,3 g Chlorhydrochlorid (II) wurden teilweise in eine 80° heiße Lösung von 7,9 g Natriumthiosulfat (7% Überschuß) in 14,5 ccm 1%iger Essigsäure eingetragen. Die zuerst von etwas ausgeschiedenem Schwefel milchige Lösung wurde dabei klar, erhielt jedoch einen gelben Farbton. Nach weiteren 10 Min. Erwärmen auf 80 bis 90° wurde durch langsames Abkühlen schließlich auf 0° die bereits in der Hitze einsetzende Kristallisation vervollständigt. 8 g mit Eiswasser bis zur Salzfreiheit und anschließend mit Aceton-Äther gewaschenes Rohprodukt vom Schmp. 213° u. Zers. (84% d. Th.). Zur Analyse wurde aus der 50fachen Menge 1%iger Essigsäure umkristallisiert. Schmp. der Reinsubstanz 216 bis 217° u. Zers.

In kaltem Wasser ist die Substanz schwer, in organischen Lösungsmitteln unlöslich. Die Verbindung zeigt alle der von dieser Körperklasse<sup>7</sup> bekannten Reaktionsweisen.



*Versuch 5: Dimethylaminomethyl-p-acetoxyphenyl-chlormethanbase (IIa).*

12 g Chlorhydrochlorid (II) wurden in eine Lösung von 3,84 g NaHCO<sub>3</sub> in 100 ccm Wasser eingetragen, rasch 4mal mit je 50 ccm Toluol ausgeschüttelt (CO<sub>2</sub>-Entwicklung) und die Toluollösung mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Ausbeute an Base ergab sich durch Titration eines aliquoten Teiles mit n/10 HCl (Methylorange) zu 7,5 g (72% d. Th.) bzw. durch Verdampfen des Lösungs-

mittels eines 2. aliquoten Teiles zu 7,3 g (70% d. Th.). Die ölige Base ist zunächst leicht löslich in Äther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und verd. Salzsäure, unlöslich jedoch in Wasser. Nach Erhitzen mit alkohol. KOH kann  $\text{Cl}^-$  in beträchtlicher Menge nachgewiesen werden. Die Verbindung zeigt alkalische Reaktion gegen feuchtes Lackmuspapier. Bezüglich der Umwandlung durch Erhitzen in Kristalle, die auch durch längeres Stehen bei Zimmertemp. erhalten werden können, siehe unten (Vers. 6c).

Versuch 6: *Reaktives Verhalten der Chlorbase (IIa).*

a) Auf Zusatz von äther. Salzsäure zu einer Lösung von (IIa) in Äther wurden Kristalle erhalten, die sich nach dem Mischschmp. mit dem Chlorhydrochlorid (II) als ident erwiesen.

b) Eine äther. Lösung von (IIa) wurde vorsichtig zur Trockene verdampft und der ölige Rückstand rasch der Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 0,5 mm/Hg und 145° Luftbadtemp. destillierte die Chlorbase als farbloses Öl, das nach wenigen Minuten sich zu trüben begann. Eine Lösung der dest. Base in Äther ergab mit äther. Salzsäure das Chlorhydrochlorid (II) (Mischprobe). Ein neben dem Öl in Spuren erhaltenes Destillat kristalliner Beschaffenheit erwies sich als ident mit der unter c) beschriebenen Verbindung.

c) Umwandlung in das Quartärchlorid (IV). Eine äther. Lösung von (IIa) wurde zur Trockene verdampft und der ölige Rückstand 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei kristallisierte die Substanz vollkommen durch. Die Kristalle zeigten einen Rohschmp. von 215° u. Zers., sind in Wasser und Methanol leicht löslich und enthalten  $\text{Cl}^-$ -Ionen. Durch Nachacetylierung mit Acetylchlorid und Kristallisation aus Eisessig-Äther stieg der Schmp. auf 240 bis 243° u. Zers. an (Identifizierung siehe Vers. 8 und 9).

Versuch 7: *Katalytische Dehalogenierung der Chlorbase (IIa).*

Eine nach Vers. 5 dargestellte Lösung von 575 mg (IIa) in 5 ccm Toluol wurde bei einer Badtemp. von 60° vorsichtig im Wasserstrahlvak. bis nahe zur Trockene eingedampft. Die letzten Reste Toluol wurden durch wiederholtes Aufnehmen mit Aceton und vorsichtiges Einengen entfernt. Schließlich wurde die ölige Chlorbase in 10 ccm absol. Aceton gelöst und an 200 mg Pd-Mohr hydriert (26 ccm Gesamtlösungsmittelmenge). Im Verlaufe von 12 Min. wurden 57 ccm  $\text{H}_2$  (1 Mol) verbraucht, worauf die Aufnahme fast völlig zum Stillstand kam. Nach 20 Min. (Aufnahme 1,1 Mol) wurde die Hydrierung abgebrochen. Während sich bereits Kristalle von O-Acetylhordenin-hydrochlorid (III) aus der Acetonlösung abzuscheiden begannen, wurde rasch filtriert und der Katalysator mehrmals mit Aceton ausgekocht. Die vereinigten Filtrate hinterließen beim Eindampfen 459 mg (80% d. Th.) kristallinen Rückstand. Aus Aceton-Äther 338 mg (III) vom Schmp. 178 bis 182° (bei 156° Umwandlung in lange Spieße). Aus der Mutterlauge nach weiterem Zusatz von Äther noch 40 mg (III) vom Schmp. 172 bis 182°. Die Substanz ist in Wasser und Alkohol leicht, in Aceton schwer und in Äther unlöslich. Die wäbr. Lösung reagiert neutral, enthält ionogenes  $\text{Cl}^-$  und gibt mit  $\text{FeCl}_3$  keine Farbreaktion.

100 mg (III) wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz einiger Tropfen konz.  $\text{HCl}$  3 Tage bei Zimmertemp. belassen, wobei Umesterung an der Phenolgruppe stattfand. Die saure Lösung wurde eingedampft, der Eindampfrest aus Aceton-Äther kristallisiert, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Es wurden 60 mg farblose Kristalle (73% d. Th.) vom Schmp. 177



bis 181° erhalten. Die Mischprobe mit Hordenin-hydrochlorid (IIIa) (Schmp. 179 bis 181°) zeigte keine Schmp.-Depression. Das Eutektikum mit der Ausgangssubstanz (III) liegt bei 154°. In der wäßr. Lösung erzeugt FeCl<sub>3</sub> eine violette Färbung gleicher Art wie bei Hordenin-hydrochlorid (IIIa).

Versuch 8: *2,5-Bis-(p-oxyphenyl)-N,N'-tetramethyl-piperazinium-dichlorid (IVa)*.

Eine nach Vers. 5 dargestellte Lösung von 413 mg Chlorbase (IIa) in 5 ccm Toluol wurde im Vak. zur Trockene verdampft und der anfangs ölige Rückstand am siedenden Wasserbad 2 Stdn. erwärmt. Die dabei kristallin erstarrte Substanz zeigte einen unscharfen Schmp. von zirka 215° u. Zers. (über weitere Eigenschaften vgl. Vers. 6c). Zur Gewinnung der Phenolverbindung wurde das rohe Acetylprodukt (IV) in 30 ccm Alkohol gelöst und nach Zusatz einiger Tropfen konz. HCl mehrere Tage bei Zimmertemp. belassen. Die abgeschiedenen Kristalle der Oxyverbindung (IVa) wurden abgesaugt und mit Alkohol-Aceton gewaschen. 257 mg vom Schmp. 269 bis 280° u. Zers. Die Mutterlauge lieferte noch weitere 53 mg vom Schmp. 265 bis 275° u. Zers. Gesamtausbeute 77% d. Th. Durch mehrfache Umkristallisation aus heißem Wasser und Wasser-Aceton stieg der Schmp. auf den konstanten Wert 279 bis 281°. Die Substanz ist in Wasser und Methanol mäßig, in Eisessig schwer und in Äther unlöslich. Die wäßr. Lösung gibt mit FeCl<sub>3</sub> eine violette Farbreaktion (freie Phenolgruppe) und enthält Cl<sup>-</sup>-Ionen. Die Reaktion der wäßr. Lösung gegen Lackmus ist neutral.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (399,35). Ber. C 60,15, H 7,07. Gef. C 60,40, H 7,21.

Versuch 9: *Konstitutionsbeweis von (IVa) durch Synthese aus 2,5-Bis-(p-acetoxyphenyl)-N,N'-dimethylpiperazin (VIII)*.

500 mg (VII)<sup>8</sup> vom Schmp. 208° wurden mit 40 ccm Aceton und 2 ccm Methyljodid im Bombenrohr 10 Stdn. auf 100° erhitzt. Die zuerst klare Lösung schied dabei in wachsendem Maße Kristalle ab. Nach dem Erkalten wurde das Kristallinat abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausbeute 799 mg (92% d. Th.) vom unscharfen Schmp. 264 bis 293° u. Zers. Zur Abspaltung der Acetylgruppen wurde die Substanz 1 Std. mit 1%iger wäßr. Jodwasserstoffsäure unter Rückfluß gekocht und der Eindampfreist 2mal aus siedendem Wasser umkristallisiert. Das entacetylierte Jodmethylat, das einen Schmp. 274 bis 280° u. Zers. zeigt, ist in Wasser und Methanol schwer, in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich.

Die Spitzenfraktion des Jodmethylats (318 mg) wurde in 75 ccm heißem Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Chlorsilber aus 2 g AgNO<sub>3</sub> 3 Stdn. geschüttelt. Die durch Aktivkohle geklärte Lösung des Chlormethylats wurde zur Trockene verdampft, der Eindampfreist in 5 ccm heißem Wasser gelöst, nochmals filtriert und in der Kälte der Kristallisation überlassen. 139 mg farblose Kristalle vom Schmp. 276 bis 279° u. Zers. (63,5% d. Th.). Die Mutterlauge lieferte noch weitere 61 mg vom Schmp. 253 bis 272° u. Zers. (zusammen 92% d. Th.). Durch mehrfache Umkristallisation aus Wasser stieg der Schmp. auf 277 bis 280° u. Zers. Die Mischprobe mit dem ausgehend von der Chlorbase (IIa) erhaltenen Produkt (IVa) (Schmp. 279 bis 280° u. Zers.) zeigte keine Schmp.-Depression. Löslichkeit und FeCl<sub>3</sub>-Reaktion wie beim Vergleichspräparat (IVa).

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (399,35). Ber. C 60,15, H 7,07. Gef. C 60,16, H 7,19.

Durch Acetylierung einer kleinen Menge (IVa), dargestellt aus (VII), mit Acetylchlorid und Eisessig 1:1 (3stündiges Rückflußerhitzen) wurden farblose Kristalle vom Schmp. 240 bis 243° u. Zers. erhalten, deren Identität mit dem gleich schmelzenden (IV) durch Mischprobe bestätigt wurde.

Versuch 10: a) *Einwirkung von Diazomethan auf das entacetylierte Quartärchlorid (IVa).*

100 mg (IVa) wurden in 50 ccm Methanol gelöst und anteilweise mit äther. Diazomethanlösung aus 3 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Anfangs trat unter lebhafter N<sub>2</sub>-Entwicklung rasch Entfärbung ein. Nach Zugabe der halben Menge wurde der Äther vorsichtig im Vak. abgedampft, um auskristallisierte Substanz wieder in Lösung zu bringen. Dann wurde der Rest Diazomethanlösung zugesetzt und 2 Stdn. bei 0° stehengelassen, nach welcher Zeit noch überschüssiges Diazomethan vorhanden war. Beim Einengen des Ansatzes trat in wachsendem Maße Gelbfärbung auf und der ölige Rückstand reagierte stark alkalisch. Durch Flammenfärbung konnte kein Alkali nachgewiesen werden. Kristallisationsversuche nach Neutralisation mit alkohol. HCl blieben erfolglos.

b) *Einwirkung von Diazomethan auf Phenyltrimethylammoniumchlorid (Modellversuch).*

100 mg Phenyltrimethylammoniumchlorid wurden in 30 ccm Methanol gelöst und mit einer äther. Diazomethanlösung aus 3 g Nitrosomethylharnstoff anteilweise versetzt, die Entfärbung abgewartet und vor neuerlicher Zugabe des Methylierungsmittels der Äther im Vak. abgedampft. Gegen Ende der Zugabe blieb die Lösung dauernd gelb und wurde schließlich noch 2 Stdn. bei 0° stehengelassen. Der Vakuumeindampfrest wurde in 5 ccm Wasser aufgenommen, wobei eine trübe Lösung resultierte. Diese reagierte gegen Universalindikator stark alkalisch (pH 10) und enthielt Cl-Ionen. Eine approximative Titration mit 0,1 n HCl (Methylrot) ergab einen Verbrauch von 0,50 ccm, entsprechend einer Ausbeute von 10% Quartärbase, bezogen auf eingesetztes Quartärchlorid.

Der Firma *C. H. Boehringer & Sohn*, Ingelheim, sind wir für die Überlassung von Ausgangsmaterial zu Dank verbunden.