

## Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Östrogene.

V. Bildung des 4-Dimethylamino-2,3-bis-(p-oxyphenyl)-butanal-(1) aus Dimethylamino-methyl-4-acetoxyphenylchlor-methan<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.)

Es wird die Reaktion des in einer vorangehenden Arbeit beschriebenen Dimethylaminomethyl-4-acetoxyphenyl-chlor-methans mit Na in inerten Lösungsmitteln beschrieben, die unter Verlust einer Dimethylaminogruppe zu dem Aminoaldehyd 4-Dimethylamino-2,3-bis-(p-oxyphenyl)-butanal-(1) (III) führt. Die Konstitution des (III) wird durch seine Eigenschaften, Derivate und Abbaureaktionen, schließlich durch Umwandlung (nach reduktiver Einführung einer Dimethylaminogruppe) in das 2,3-Di-(p-oxyphenyl)-butan-1,4-bis-trimethyl-ammoniumjodid (VII) bewiesen. Die Verbindung (VII) erwies sich als ident mit einem auf ganz anderem Weg erhaltenen Präparat.

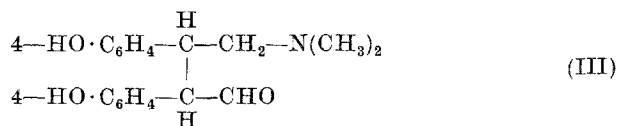
Auf Grund einer im Teil IV<sup>1</sup> genannten Problemstellung wurde die Einwirkung verschiedener Metalle auf obengenannte Chlorbase (Ia) mit dem Ziel der Synthese des 1,4-Bis-dimethylamino-2,3-di-(p-oxyphenyl)-butan (VI) untersucht. Von den zur Erzielung dieser Kupplungsreaktion untersuchten Metallen erwies sich lediglich Natrium als gut geeignet, das Halogen aus dem Molekül der Chlorbase (Ia) zu entfernen, während Quecksilber, Zinkpulver, molekulares Silber und Kupferbronze nicht imstande waren, das erstaunlicherweise ziemlich fest gebundene Chloratom rasch anzugreifen<sup>2</sup>; es wurde stets nur das im Teil IV be-

<sup>1</sup> IV. Mitt.: H. Bretschneider und W. Sachsenmaier, Mh. Chem. 84, 619 (1953).

<sup>2</sup> Vgl. M. Gomberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3150 (1900). — W. Schlenk

schriebene, der Chlorbase entsprechende dimere Quartärsalz isoliert (Versuch 1a bis d).

Aus dem halogenfreien, amorphen Reaktionsprodukt der Natrium-einwirkung auf (Ia) in Toluol wurde ein Körper isoliert (Versuch 2), der jedoch nicht die gewünschte Zusammensetzung aufwies: es konnte vielmehr später für diesen die nachstehende Formel eines Aminoaldehyds (III) bewiesen werden (siehe unten).



Für die Darstellung dieser interessanten, als 4-Dimethylamino-2,3-bis-(p-oxyphenyl)-butanal-(1) anzusprechenden Verbindung (III) bewährte es sich, die Chlorbase (Ia) in 2,5- bis 3,5%iger Toluollösung mit zirka derselben Gewichtsmenge Natriummetall unter Rückfluß bis zur Halogenfreiheit der Lösung zu kochen (1 bis 1,5 Stdn.) (Versuch 2). Das vom Lösungsmittel befreite Reaktionsprodukt stellte ein gelbliches Harz vor, das offenbar nicht einheitlich war. Es zeigte basischen Charakter und hatte nur teilweise die Acetylgruppe am phenolischen Hydroxyl verloren (nicht völlige Löslichkeit in Alkali). Nach Kristallisation aus Methanol oder Äthylalkohol wurde der rohe, nunmehr (wohl infolge Umesterung während der Kristallisation) völlig alkalilösliche Aminoaldehyd (III) in 22- bis 28%iger Ausbeute, bezogen auf eingesetztes Chlorhydrochlorid (I), erhalten.

Infolge der Schwerlöslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln war die Reinigung des Rohproduktes (Zersp. 206°) schwierig und ergab nur verlustreich (45%) ein Präparat vom Schmp. 217 bis 218° u. Zers.

Die Stabilität der Substanz gegen heiße, verdünnte Salzsäure und Lauge ist relativ gut, unter den Bedingungen der Hochvakuumdestillation zersetzt sie sich jedoch vollständig (Versuch 4).

Die Konstitution von (III) ergab sich aus folgenden Befunden:

Die Substanz ist in Säuren und Laugen leicht löslich, in Bikarbonat unlöslich, enthält Stickstoff und gibt in schwach saurer Lösung mit  $\text{FeCl}_3$  eine violette Farbreaktion. Dies spricht für das Vorliegen einer *Phenolbase* (Versuch 2).

Die Analysenwerte entsprechen der Summenformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ . Die potentiometrische Titration sowie die Titration gegen Methylrot zeigten

---

und Mitarb., Ann. Chem. **372**, 2 (1910). — *P. J. Wuis* und *D. Mulder*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **57**, 1385 (1938). — *W. Th. Nauta* und *P. J. Wuis*, ibid. **57**, 41 (1938). — *W. Th. Nauta* und *D. Mulder*, ibid. **58**, 1062 (1939).

ebenfalls die Anwesenheit nur *eines* basischen Stickstoffatoms im Molekül an.

Trotz einiger darauf verwandten Mühe gelang es nicht, ein kristallisiertes Hydrochlorid oder Jodmethylat der Base zu erhalten. Auch Salzbildungsversuche mit Pikrinsäure, Platinchlorwasserstoffsäure und Goldchlorid lieferten nur amorphe Produkte (Versuch 5). — Ein mit Essiganhydrid und Pyridin erhaltenes öliges Acetylderivat bewies durch seine Basizität das Vorliegen einer tertiären Aminogruppe in (III). Zum Unterschied vom freien Phenolkörper anscheinend unzersetzt im Hochvakuum destillierend, zeigte es auch nach der Destillation keine Kristallisationstendenz (Versuch 6).

Die Entscheidung, ob der Stickstoff in linearer oder cyclischer Bindung vorliegt, wurde durch *Hofmanns*chen Abbau des mit Dimethylsulfat und Alkali erhaltenen, quartären Permethylierungsproduktes von (III) (Verbindung IIIb) gefällt<sup>3</sup> (Versuch 7). Die dabei erzielte Isolierung eines ungesättigten Neutralkörpers und die Entwicklung gasförmigen Trimethylamins in der ersten Stufe sprechen für eine linear gebundene, tertiäre Aminogruppe.

Durch oxydativen Abbau des Methylierungsproduktes (IIIb) mit  $\text{CrO}_3$  in Eisessig<sup>4</sup> (Versuch 8) wurde *Anisil* erhalten, wodurch das im Molekül präformierte Dioxy-diphenyläthanskelett bewiesen ist.

Die Anwesenheit einer Aldehydgruppe ergab sich aus der positiven Farbreaktion mit Benzolsulphydroxamsäure und  $\text{FeCl}_3$  nach *Angeli-Rimini* und aus der Bildung eines Thiosemicarbazons vom Schmp. 148 bis 151° (Versuch 9). Ein Versuch, die Substanz in saurer Lösung an Pt-Katalysator zu hydrieren, brachte kein befriedigendes Ergebnis, doch ist bei Aldehyden bisweilen eine schwere Hydrierbarkeit beobachtet worden (Versuch 10).

Ein wünschenswerter zusätzlicher Beweis für die auf Grund dieser Befunde aufgestellte Formel (III) wurde schließlich durch die Überführung in das in der II. Mitteilung<sup>5</sup> beschriebene, aus 4-Acetoxy-nitrostyrol auf ganz anderem Wege dargestellte Bis-jod-methylat (VII) der tief-schmelzenden (racemoïden) Isomerenreihe erbracht. (Der Vergleich auf der Stufe der quartären Verbindungen war notwendig, weil auf dem anderen Syntheseweg<sup>5</sup> die racemoïde, tertiäre Bis-dimethylamino-base nicht erhältlich war.) Es gelang sowohl mit Methylamin als auch mit Dimethylamin ein zweites Stickstoffatom in die Verbindung (III) einzuführen (Versuche 11 bis 14). Bei der Verwendung von Methylamin führte der Weg über die isolierbare, aber instabile Stufe des vermutlichen Aldimines (IV) (Versuch 11), das, am Pt-Kontakt hydriert (V), durch

<sup>3</sup> Vgl. *V. Bruckner* und Mitarb., Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 710 (1944).

<sup>4</sup> Vgl. *Z. Földi* und *I. Demjen*, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 930 (1941).

<sup>5</sup> *H. Bretschneider* und *K. Biemann*, Mh. Chem. 84, 563 (1953).

erschöpfende Behandlung mit Jodmethyl in das bekannte Bis-jodmethylat (VII) übergeführt wurde (Versuch 12). Auf etwas einfachere Art konnte durch Hydrierung von (III) zusammen mit Dimethylamin in Alkohol an Platin zunächst das als ursprüngliches Ziel der Arbeit gedachte, zweifach basisch substituierte Diphenylbutan-derivat (VI) erhalten werden (Versuch 13), das in Form der Base mit Methyljodid ebenfalls das Bis-jodmethylat (VII) lieferte (Versuch 14).

Die Reduktion und gleichzeitige Aminierung des Aminoaldehyds (III) gelang in beiden Fällen am besten durch Hydrierung einer durch Erhitzen von (III) mit dem entsprechenden Aminchlorhydrat in Alkohol erzeugten Lösung (bzw. einer alkohol. Lösung des vorher isolierten Aldimines) an  $\text{PtO}_2$  bei Zimmertemperatur und Normaldruck<sup>6</sup>. Beim Arbeiten unter Hochdruck, bei höheren Temperaturen mit *Raney*-Nickel oder Palladium als Katalysator und beim Arbeiten in saurem Medium sanken die Ausbeuten stark ab.

Über den Reaktionsverlauf bei der Bildung des Aminoaldehyds (III) aus der Chlorbase (Ia) läßt sich an Hand der vorliegenden Befunde kein eindeutiges Bild gewinnen. Die Tatsache, daß in der Toluolphase der Reaktion praktisch keine Dimethylaminentwicklung zu bemerken ist, welche erst bei der Alkoholbehandlung des Reaktionsproduktes (Hydrolyse durch Luftfeuchtigkeit?) eintritt (Versuch 2), drängt unter Einbezug von literaturbeschriebenen Reaktionen zur Vermutung, daß als intermediäre Verbindung in der Toluolphase ein Bis-dimethylamino-vinyl-derivat (II) vorliege. So ist bekannt, daß sich Dimethylvinylamin sehr leicht zu Acetaldehyd und Dimethylamin hydrolysieren läßt<sup>7</sup>. Ferner sind Bildungsweisen von Phenylacetaldehyd bekannt<sup>8, 9</sup>, bei welchen wahrscheinlich intermediäre Vinylaminstufen durchlaufen werden.

Unter obiger Annahme würde sich die Fragestellung nach der Entstehung des Aldehyds (III) auf die Entstehung des Bis-dimethylamino-vinyl-derivates (II) aus der Chlorbase (Ia) verlagern, für welche Verbindung als formale Bildungsgleichung die Abspaltung von 2 Mol Chlorwasserstoff aus 2 Mol Halogenbase aufstellbar wäre und die Reaktion mit Natrium somit überhaupt nicht dem „normalen“ Typ einer *Wurtz*-Reaktion entspräche. Da Versuche, das vermutete intermediäre Vinyl-derivat der Toluolphase zu isolieren, erfolglos blieben und ferner für ein Eindringen in den Reaktionsmechanismus das Substrat zu teuer erschien, wurden diese Versuche zur Ermittlung des Reaktionsverlaufes nicht fortgesetzt.

<sup>6</sup> Vgl. *W. S. Emerson*, *Org. Reactions*, Bd. IV, S. 174. — *K. N. Campbell et alii*, *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 82 (1944).

<sup>7</sup> *K. H. Meyer* und *H. Hopff*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **54**, 2274 (1921).

<sup>8</sup> *J. Thiele* und *R. H. Pickard*, *Ann. Chem.* **309**, 197 (1899).

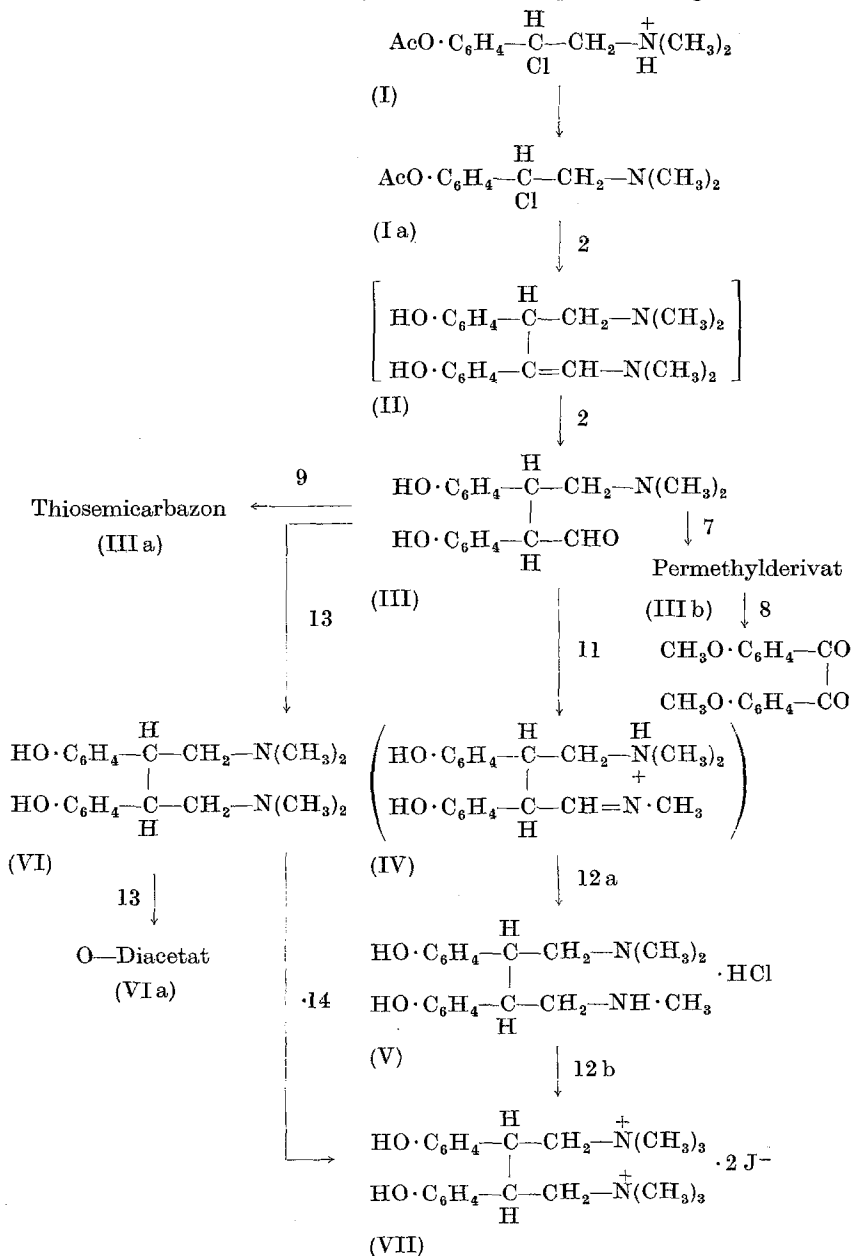
<sup>9</sup> *F. Kröhnke* und *A. Schulze*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **75**, 1154 (1942).

Formelübersicht.

Römische Ziffern: Formelnummern.

Arabische Ziffern: Versuchsnummern.

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



### Experimenteller Teil.

(W. Sachsenmaier.)

Versuche 1a bis d: *Einwirkung von anderen Metallen als Natrium auf die Chlorbase (Ia).*

Es seien nur kurz die Bedingungen erwähnt, unter welchen es nicht gelang, die nach Mitt. IV<sup>1</sup> erhaltene Chlorbase (Ia) unter Bildung von Metallhalogeniden zu verändern: Schütteln der Benzollösung a) mit Quecksilber bei Zimmertemp., anschließend im Wasserbad, b) mit molekularem Silber<sup>10</sup> bei Wasserbadtemp., c) mit Zinkpulver bei Wasserbadtemp., d) Kochen der Benzollösung mit Cu-Bronze. In allen Fällen enthielt die Benzollösung organisch gebundenes Chlor in beträchtlicher Menge. Aus den Konzentraten konnte nur die ölige Chlorbase bzw. ihr Dimerisierungsprodukt, das im Teil IV beschriebene Piperaziniumsals vom Rohzersp. 220° gewonnen werden.

Versuch 2: *Einwirkung von Natrium: 4-Dimethylamino-2,3-di-(p-oxyphenyl)-butanal-(I) (III).*

Es sei von den vielen Versuchen nur die Anordnung angeführt, die auch bei Wiederholung die relativ beste Ausbeute an Aminoaldehyd (III) lieferte: Eine Lösung von 7,1 g Chlorbase (Ia) in 200 ccm Toluol [3,6%ige Lösung, dargestellt aus 12 g Chlorhydrochlorid (I)<sup>1</sup>] wurde mit 8 g Na unter Rückfluß gekocht (Feuchtigkeitsausschluß). Während das geschmolzene Na sich in kleine Tröpfchen zerteilte, setzte bald nach Beginn des Siedens Abscheidung von NaCl in Form eines feinen Kristallpulvers ein. Nach zirka 20 Min. nahm der immer dichter werdende Niederschlag violette Farbe an und nach insgesamt 70 Min. Kochdauer zeigte ein Probefiltrat keine Chlorreaktion mehr. Der Vak.-Eindampfer stellte ein gelblich gefärbtes Harz vor (4,38 g, das ist 72% d. Th.), das gegen feuchtes Lackmuspapier alkalisch reagierte, in verd. Säure leicht und in KOH zum größten Teil unlöslich war. Es wurde in 30 ccm Methanol aufgenommen und mehrere Tage im verschlossenen Gefäß der Kristallisation überlassen, wobei allmählich alkalisch reagierende Dämpfe von aminartigem Geruch (Dimethylamin?) entwickelt wurden. Das gelblich gefärbte Kristallinat wurde abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und im Vak. bei 100° getrocknet. Ausbeute 1,76 g Rohsubstanz vom Schmp. 206 bis 209° u. Zers. [28% d. Th., bezogen auf eingesetztes Chlorhydrochlorid (I) bzw. 40% d. Th., bezogen auf Chlorbase (Ia)].

Zur Reinigung wurde in 20 ccm Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Essigsäure oder HCl gelöst, mit Tierkohle geklärt und mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, worauf das Produkt wieder auskristallisierte. Dieses stark aufgehellte Kristallinat wurde mit 100 ccm Methanol, worin es äußerst schwer löslich ist, 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wodurch die gefärbten Verunreinigungen zum Großteil in Lösung gebracht werden konnten. Ausbeute 1,3 g vom Schmp. 216 bis 217° u. Zers. Zur letzten Reinigung wurden 670 mg der auf diese Weise vorbehandelten Substanz (III) in 1200 ccm 96%igem Alkohol bis zur vollständigen Lösung unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde im Vak. auf ein Volumen von zirka 350 ccm eingeengt und 2 Stdn. bei 0° der Kristallisation überlassen. Es wurden 290 mg farblose Kristalle vom Schmp. 217 bis 218° u. Zers. erhalten. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge Gesamtausbeute an (III): 476 mg, das sind 14,7% d. Th., bezogen

<sup>10</sup> M. Gomberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3286 (1906).

auf eingesetztes Chlorhydrochlorid (I). Zur Analyse wurde bei 100° und 0,2 mm/Hg über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N (299,4). Ber. C 72,22, H 7,07, N 4,68.  
Gef. C 72,18, H 7,23, N 4,60.

137 mg (III) wurden in überschüssiger 0,1 n HCl gelöst und mit 0,1 n Lauge zurücktitriert (Methylrot). Verbrauch: 4,485 cem 0,1 n HCl. Gef. N 4,59%.

136,2 mg (III) wurden in überschüssiger 0,1 n HCl gelöst und nach Zugabe von 300 cem Wasser mit 0,1 n Lauge potentiometrisch zurücktitriert. Verbrauch: 4,38 cem 0,1 n HCl. Gef. N 4,51%.

Die (III)-Base ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, Wasser und wäßr. Bicarbonat sehr schwer löslich, einzig Pyridin löst gut. Mit verd. Säuren und Laugen wird ebenfalls glatte Lösung erzielt, in ersteren ruft Eisenchlorid Violettfärbung hervor (Anwesenheit von Amino- und Phenolgruppen). Zur Bereitung einer neutralen Lösung wurden 108 mg (III) mit 3,5 cem 0,1 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt, worauf ein pH-Wert 7 und fast völlige Lösung resultierte (ber. Säuremenge: 3,6 cem).

Versuch 3: *Quantitative Bestimmung des bei der Einwirkung von Natrium auf (Ia) in Toluol abgespaltenen Dimethylamins.*

Eine Lösung von 3,6 g Chlorbase (Ia) in 90 cem Toluol [dargestellt aus 5,4 g (I) nach Teil IV<sup>1</sup>], wurde mit 5 g Natriummetall unter Rückfluß gekocht, wobei ein schwacher Stickstoffstrom durch die Apparatur geleitet wurde, der anschließend eine Vorlage mit 5 cem 2 n HCl passierte. Nach 50 Min. Reaktionsdauer war die Toluollösung halogenfrei. Die Aufarbeitung des Ansatzes geschah wie unter Vers. 2 beschrieben. Ausbeute 530 mg Rohprodukt (III), das ist 19,5% d. Th., bezogen auf eingesetztes (I).

Nach Rücktitration der überschüssigen, vorgelegten Salzsäure mit 0,1 n NaOH (Methylorange) ergab sich ein Verbrauch von 2,75 cem 0,1 n HCl, entsprechend der Bildung von 12,4 mg (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH, was jedoch lediglich 15% der bei der Bildung von 530 mg (III) zu erwartenden Menge vorstellt.

Versuch 4: *Verhalten von (III) beim Erhitzen mit verdünnter Säure und Lauge, thermische Stabilität.*

Eine Lösung von (III) in überschüssiger 10%iger Salzsäure wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch Neutralisation der erkalteten Lösung mit KHCO<sub>3</sub> wurde das Ausgangsmaterial in unveränderter Form wiedergewonnen.

Beim Rückflußkochen einer Lösung von (III) in überschüssiger 10%iger NaOH trat teilweise Zersetzung unter Bildung gasförmigen Amins ein. Es konnten jedoch nach 4stündigem Erhitzen durch Neutralisation der Lösung mit CO<sub>2</sub> noch 37% unverändertes Ausgangsmaterial regeneriert werden.

Unter den Bedingungen der Kugelrohrdestillation setzte bei einer Luftbadtemp. von 180° und 0,2 mm/Hg Zersetzung von (III) ein und bei 210 bis 220° destillierte ein stark gefärbtes Öl, das glasig erstarrte und nicht mehr säure-, wohl aber alkalilöslich war.

Versuch 5: *Salzbildungsversuche mit (III).*

Mit HCl, Pikrinsäure oder Platinchlorwasserstoffsäure lieferte (III) bisher nur amorph erhaltene Fällungen, auch die Reaktion mit Jodmethyl ergab nur ein amorphes, wasserlösliches Reaktionsprodukt.

Versuch 6: *Acetylierung von (III).*

Das in üblicher Weise aus 250 mg (III) und Pyridin und Essiganhydrid erhaltene Acetylprodukt (80% d. Th., bezogen auf Diacetat) stellte ein schwach gefärbtes Öl vor, das in Wasser und Alkali unlöslich, in verd. Säure, Aceton und Methanol leicht und in Äther etwas schwerer löslich war. Es zeigte alkalische Reaktion gegen feuchtes Lackmuspapier (Vorliegen eines Tertiäramins). Kristallisationsversuche blieben erfolglos, auch nach anscheinend ohne Zersetzung vor sich gehender Hochvakuumdestillation (0,00 3mm/Hg, 180 bis 190°).

Versuch 7: *Hofmannscher Abbau des aus (III) mit Dimethylsulfat erhaltenen Reaktionsproduktes (IIIb).*

100 mg (III) wurden in 3 ccm Wasser + 0,3 ccm 2 n NaOH gelöst und im Verlauf von 3 Stdn. unter fortwährendem Schütteln mit 0,32 g Dimethylsulfat und weiteren 0,9 ccm 2 n NaOH versetzt. Das sich in öligem Form abscheidende Methylierungsprodukt wurde in Essigester aufgenommen und nach Verdampfen des Lösungsmittels ohne weitere Reinigung dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Mit 20 ccm hochkonz. KOH versetzt (bereits in der Kälte einsetzende Aminabspaltung), wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das dabei entweichende Amin konnte durch Auffangen in Salzsäure als Trimethylaminhydrochlorid identifiziert werden. Die mit Wasser verdünnte alkalische Lösung wurde mit Äther erschöpft. Nach Entfernung basischer Anteile mit verd. Salzsäure konnten aus der Ätherlösung 22 mg (21% d. Th.) eines erwartungsgemäß *olefinischen Neutralkörpers* (positive Tetranitromethanreaktion in Chloroform) isoliert werden. Die ölige Substanz zeigte jedoch auch nach erfolgter Kugelrohrdestillation (0,25 mm/Hg, 170 bis 185°) keine Kristallisationstendenz. An basischen, ebenfalls nicht kristallisierbaren Anteilen wurden aus der salzsauren Waschflüssigkeit 27 mg isoliert (negative Tetranitromethanreaktion).

Versuch 8: *Oxydativer Abbau des aus (III) mit Dimethylsulfat erhaltenen Reaktionsproduktes (IIIb) zu Anisil.*

110 mg des nach Vers. 7 erhaltenen und nicht weiter gereinigten Methylierungsproduktes (IIIb) wurden in 1,5 ccm Eisessig gelöst, zu einer Lösung von 56 mg CrO<sub>3</sub> in 0,75 ccm Eisessig gegeben und 25 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt (Grünfärbung). Die nach Verdünnen mit Wasser durch Ätherextraktion isolierten Oxydationsprodukte wurden der Kugelrohrdestillation unterworfen (0,5 mm/Hg). Bei einer Luftbadtemp. von 100 bis 140° sublimierte Anissäure vom Schmp. 168 bis 177°, während bei 210° ein gelbliches Öl destillierte, das bald kristallin erstarrte (Schmp. 121 bis 126°) und sich gemäß Mischprobe mit Anisil ident erwies, Ausbeute zirka 10% d. Th.

Versuch 9: *Thiosemicarbazon von (III).*

50 mg (III) wurden in 1/2 ccm 3%iger Essigsäure gelöst und mit einer Lösung von 50 mg Thiosemicarbazid in 2 ccm Wasser versetzt. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurde der Ansatz mit KHCO<sub>3</sub> neutralisiert, worauf das Thiosemicarbazon als schwach gelb gefärbtes Pulver auskristallisierte. Das mit kaltem Wasser gewaschene und bei 80° getrocknete Rohprodukt (50 mg, das ist 81% d. Th.) zeigte einen Schmp. von 145 bis 150°, der durch Umkristallisation aus wäbr. Methanol (1:1) auf den konst. Wert 147 bis 151° anstieg. Das Thiosemicarbazon (IIIa) reagierte gegen



feuchtes Lackmuspapier alkalisch, war in Wasser und Äther schwer, in verd. Essigsäure, KOH, Methanol und Aceton leicht löslich. Mit wäbr. 10%iger Salzsäure trat Umwandlung in ein schwer lösliches Hydrochlorid ein.  $\text{FeCl}_3$  erzeugte in der schwach salzsauren Lösung eine deutliche Violettfärbung. Eine Lösung des Thiosemicarbazon in 50%igem Methanol gab mit  $\text{AgNO}_3$  in der Kälte eine schwach gelbe Färbung und schied beim längeren Stehen oder Erwärmen schwarzes  $\text{Ag}_2\text{S}$  ab.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$  (372,48). Ber. N 15,04, S 8,61. Gef. N 14,99, S 8,68.

*Nachweisreaktion der Aldehydgruppe in (III) nach Angeli-Rimini.*

Die Verbindung (III) gibt nach  $\frac{1}{4}$ stünd. Reaktion ( $20^\circ$ ) ihrer alkalischen Lösung mit Benzolsulfohydroxamsäure, darauffolgendem Ansäuern und Versetzen mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung eine tief weinrote Farbreaktion von gleicher Art wie Benzaldehyd. Die zum Vergleich herangezogene  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion der unbehandelten Verbindung (III) lieferte ein blasses und rasch bleichendes Violett.

Versuch 10: *Versuch zur katalytischen Hydrierung von (III).*

300 mg (III) wurden in 70 ccm 10%iger HCl gelöst und an aus 80 mg  $\text{PtO}_2$  vorerzeugtem Platinkatalysator bei Normaldruck und Zimmertemp. hydriert. Erst nach 40 Stdn. waren 2 Mol  $\text{H}_2$  aufgenommen. Den nach diesen Zahlen zu erwartenden uneinheitlichen Hydrierverlauf bestätigte die Aufarbeitung, welche 15% Ausgangsmaterial als einziges kristallines Produkt ergab.

Versuch 11: *Vermutliches 4-Dimethylamino-2,3-di-(p-oxyphenyl)-butyliden-methylamin-(1)-hydrochlorid (IV).*

80 mg (III) wurden mit 27 mg Methylaminhydrochlorid (50% Überschuß) in 3 ccm Alkohol unter Rückfluß gekocht. Im Verlauf von 10 Min. trat vollkommene Lösung ein. Es wurde noch  $\frac{1}{2}$  Std. weiter erhitzt, der Ansatz im Vak. eingeengt und die beim Anreiben einsetzende Kristallisation durch Zugabe von Äther vervollständigt. Es wurden 64 mg (IV) vom Schmp.  $202$  bis  $206^\circ$  u. Zers. isoliert, die Mutterlauge lieferte noch weitere 8 mg vom Schmp.  $189$  bis  $192^\circ$  u. Zers., zusammen 77% d. Th. Die Substanz ist in Wasser und Alkohol mäßig, in Äther und Aceton schwer löslich. Die wäbr. Lösung enthält ionogenes Chlor. Eine weitere Reinigung durch Umkristallisation aus Alkohol-Äther gelang nicht, da die Verbindung offenbar sehr instabil ist. Beim Auflösen unter kurzem Erwärmen in Alkohol entweicht Methylamin (Geruch, Lackmus wird gebläut) und beim Wiederausfällen mit Äther aus der alkohol. Lösung, auch wenn diese in der Kälte bereitet wurde, konnten nur zirka 50% der eingesetzten Menge mit unscharfem und tiefer liegendem Zersp. erhalten werden. Eine wäbr. Lösung von (IV), der etwas  $\text{NaHCO}_3$  zugesetzt wurde, schied nach einigem Stehen Kristalle vom Schmp.  $212$  bis  $217^\circ$  u. Zers. ab, die sich gemäß Mischprobe als ident mit dem Aminoaldehyd (III) erwiesen.

Versuch 12: *Überführung von (IV) in 2,3-Di-(p-oxyphenyl)-butan-1,4-bis-(trimethylammoniumjodid) (VII).*

a) *Darstellung von (V):* 95 mg (IV) wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und an Pt-Katalysator (20 mg  $\text{PtO}_2$  in 5 ccm Alkohol vorhydriert) hydriert. —

In gleicher Weise konnte auch eine nach Vers. 11 durch Einwirkung von Methylaminchlorhydrat auf (III) erhaltene Lösung ohne vorherige Isolierung von (IV) direkt zur Hydrierung verwendet werden. — In 1 Std. wurde 1 Mol  $H_2$  (6,9 cem) aufgenommen, wonach die  $H_2$ -Aufnahme nur mehr sehr langsam vor sich ging, jedoch nicht völlig zum Stillstand kam. Das Katalysatorfiltrat wurde eingeeengt und mit Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt. 41 mg farblose Kristalle (V) vom Schmp. 206 bis 215° u. Zers. Die Mutterlauge lieferte noch weitere 18 mg vom Schmp. 200 bis 208° u. Zers., zusammen 61% d. Th. Die Mischprobe mit dem eingesetzten Körper (IV) zeigte eine Schmp.-Depression von 20°. Die Farbreaktion auf Aldehyde nach *Angeli-Rimini* mit Benzolsulphydroxamsäurereagens, die vergleichenderweise mit dem Reaktionsprodukt (V) und mit dem Aminoaldehyd (III) angestellt wurde, ist bei (V) negativ, während sie bei (III) stark positiv ausfiel (vgl. Vers. 9).

In Wasser und Alkohol ist (V) gut, in Aceton und Äther unlöslich. Die wäßr. Lösung enthält  $Cl^-$ -Ionen und gibt mit  $FeCl_3$  eine graublauere Farbreaktion.

Das Vorliegen eines Monochlorhydrates der zwei basische Gruppen enthaltenden Verbindung (V) ergab sich daraus, daß eine kleine Probe der Substanz, in Alkohol gelöst und mit äther. HCl im Überschuß versetzt, beim Einengen um 40° höher schmelzende Kristalle (vermutliches Bis-Chlorhydrat, Schmp. 243 bis 248° u. Zers.) lieferte.

b) *Darstellung des Jodmethylates (VII) aus (V)*: Eine Lösung von 23 mg Monochlorhydrat (V) in 10 cem Wasser wurde mit zirka 50 mg  $NaHCO_3$  versetzt und mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt, um die freie Phenolbase zu isolieren. Der amorphe Eindampfrest der vereinigten Extrakte wurde in 5 cem Methanol gelöst und nach Zusatz der ber. Menge  $NaHCO_3$  (5,5 mg) sowie eines starken Überschusses Methyljodid (1 cem) in der Bombe 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Der Trockenrückstand des Ansatzes aus Alkohol-Äther umgelöst, ergab 18 mg Rohprodukt vom Schmp. 225 bis 240° (51% d. Th.). Durch mehrfaches Umfällen aus Alkohol-Äther wurde die Substanz gereinigt und zeigte dann einen Schmp. 259 bis 262° u. Zers. Aus der Schmelze schießen fiederförmige Kristalle an, die beim weiteren Erhitzen auf 300° wieder allmählich verschwinden. Die Mischprobe mit dem weiter unten in Vers. 14 beschriebenen Bis-Jodmethylat (VII) zeigte keine Schmp.-Depression.

Versuch 13: *2,3-Di-(p-oxypheyl)-butan-1,4-bis-(dimethyl-amino)-hydrochlorid (VI)*.

200 mg (III) wurden mit 110 mg Dimethylaminohydrochlorid (2 Mol) in 20 cem Alkohol unter Rückfluß gekocht. Im Verlaufe von 3 Stdn. trat unter Entwicklung gasförmigen Dimethylamins fast völlige Lösung ein. Die Lösung wurde filtriert und an Pt-Katalysator (aus 25 mg  $PtO_2$ ) bei Zimmertemp. und Normaldruck hydriert. Im Verlauf von  $7\frac{1}{2}$  Stdn. wurden 15 cem  $H_2$  (0,94 Mol) aufgenommen. Das Katalysatorfiltrat wurde eingeeengt, mit einem Tropfen Äther-HCl angesäuert und durch Zusatz von Aceton und Äther zur Kristallisation gebracht. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurden 104 mg Kristalle (VI) vom Schmp. 257 bis 267° u. Zers. (39% d. Th.) erhalten. Die Substanz löste sich in Wasser mit neutraler Reaktion und gab mit  $FeCl_3$  eine graublauere Farbreaktion. Die Löslichkeit in Alkohol und Wasser ist gut, in apolaren Lösungsmitteln schlecht. Zur Reinigung von aus dem Katalysator stammenden anorganischen Beimengungen wurde die O-Acetylbase (VIa) hergestellt:

50 mg Rohprodukt (VI) wurden mit 1 ccm HCl-gesättigtem Eisessig und 1 ccm Acetylchlorid  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Stehen über Nacht wurde der Ansatz zur Trockene verdampft, die Acetylbase mit eiskalter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung in Freiheit gesetzt und ausgeäthert. Die mehrmals mit kalter Bicarbonatlösung gewaschene Ätherschicht hinterließ beim Eindampfen 35 mg eines schwach gelblich gefärbten Öles (68% d. Th.). Dieses wurde im Kugelrohr bei 0,02 mm/Hg und 200 bis 210° Luftbadtemp. destilliert. Das aus Äther nicht kristallisierbare, nunmehr farblose Öl (22 mg) ist in Wasser und verd. Lauge unlöslich, in Salzsäure und organischen Lösungsmitteln leicht löslich und zeigt gegen Lackmus alkalische Reaktion.

Zur Rücküberführung in das Ausgangschlorhydrat (VI) wurde die Acetylbase (VIa) in 2 ccm Alkohol gelöst und mit 2 Tropfen konz. HCl versetzt. Über Nacht wurde der Ansatz bei Zimmertemp. belassen und hierauf aus der eingeengten Lösung unter Zusatz von Aceton und Äther das entacetylierte Chlorhydrat (VI) zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle wurden zur Analyse noch aus Alkohol-Äther umgefällt und zeigten dann einen Schmp. 263 bis 267° u. Zers.



Versuch 14: *2,3-Di-(p-oxyphenyl)-butan-1,4-bis-(trimethyl-ammonium-jodid) (VII) aus (VI).*

48 mg Chlorhydrat (VI) wurden in 0,5 ccm Wasser gelöst und mit zirka 50 mg  $\text{NaHCO}_3$  versetzt. Die Lösung entwickelte  $\text{CO}_2$ , jedoch trat auch bei längerem Stehen in der Kälte und Anreiben keine Abscheidung der freien Phenolbase ein. Es wurde daher 5mal mit je 6 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Extrakte hinterließen beim Eindampfen 40 mg farbloses Harz, das in Alkohol gut, in Aceton schlecht und in Äther unlöslich war. Gegen Lackmus zeigte die Substanz alkalische Reaktion. Ohne eine Überführung in kristallisierte Form zu versuchen, wurde die Phenolbase in 10 ccm Methanol aufgenommen und mit 1 ccm Jodmethyl im Rohr 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung stark eingeengt und das gebildete Jodmethylat (VII) durch Ätherzusatz zur Kristallisation gebracht. Zusammen mit dem aus der Mutterlauge erhaltenen Anteil wurden 22 mg Rohprodukt isoliert (30% d. Th.), Schmp. 253 bis 263° u. Zers. Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umgefällt. Die nunmehr farblose Substanz erschien unter dem Mikroskop in Form schöner Nadelbüschel und zeigte einen Schmp. 262 bis 264° u. Zers. Aus der Schmelze schießen fiederförmige Kristalle an, die bei weiterem Erhitzen allmählich wieder schmelzen und bei 300 bis 310° völlig verschwinden.

Gemäß Mischprobe erwies sich das hier beschriebene Bis-Jodmethylat vom Schmp. 262 bis 264° als ident mit einem auf anderem Wege<sup>9</sup> dargestellten Produkt bekannter Konstitution (Formel VII, tiefschmelzende Racemform). Beide Präparate zeigten auch dasselbe Verhalten beim Schmelzpunkt (Dimorphie).

Die Löslichkeit von (VII) in Wasser und Alkohol ist gut, in apolaren Lösungsmitteln schlecht. Die Verbindung fällt als Hydrat an. Die Jodbestimmung wurde mit diesem, die C,H-Analyse mit der wasserfreien Form ausgeführt.

