

Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Oestrogene, 6. Mitt.*:

Synthese des 3,4-Bis-(p-Hydroxyphenyl)-hexandions-(2,5)
und verwandter Verbindungen

Von

H. Bretschneider und R. Lutz**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 6. August 1964)

Es wurden verschiedene Reaktionen zur Darstellung des mesoiden und racemoiden 3,4-Bis-(p-Methoxyphenyl)-hexandions-(2,5) untersucht. Als präparativ am besten geeignet wurde die Persulfatoxydation von p-Methoxyphenylacetone erkannt. Bei der Entmethylierung gaben die beiden isomeren 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)-hexandione-(2,5) durch gleichzeitige intramolekulare Wasserabspaltung ein und dasselbe Furanderivat, welches durch Addition von Maleinsäureanhydrid und anschließende Hydrierung näher charakterisiert wurde. Die Darstellung des eigentlich gesuchten 3,4-Bis-(p-Hydroxyphenyl)-hexandions-(2,5) gelang dann durch analoge Persulfatoxydation von p-Acetoxyphenylacetone und anschließende schonende Verseifung; die Behandlung dieser Verbindung mit starker Säure lieferte ebenfalls das bereits erwähnte Furanderivat.

Several reactions for the preparation of meso and racemic 3,4-di(p-methoxyphenyl)-hexanedione-(2,5) have been investigated. The best preparative method was found to be the persulfate oxidation of p-methoxyphenylacetone. On demethylation dehydration takes place and both isomeric 3,4-di(p-methoxyphenyl)-hexanediones-(2,5) yield the same furan derivative, which was characterized by addition of maleic anhydride and subsequent hydrogenation. The synthesis of the desired 3,4-di(p-hydroxyphenyl)-hexanedione-(2,5) was achieved in an analogous way by persulfate oxidation of p-acetoxyphenylacetone, followed

* 5. Mitt.: Mh. Chem. **84**, 629 (1953).

** Herrn Prof. Dr. E. Hayek zum 60. Geburtstag ergebenst gewidmet von den Verfassern.

by careful saponification; treatment of this compound with strong acids likewise resulted in the formation of the above-mentioned furan derivative.

Als Ausgangsprodukt für die Synthese des 3,4-Bis-(p-Hydroxyphenyl)-hexandions-(2,5) (IX) wählten wir das p-Methoxyphenylaceton (I), welches zunächst nach Angaben von *Doewre*¹ und von *Wacek*¹, später nach der Vorschrift von *Juday*² bereitet wurde. Formal sollte I in α -Stellung dehydrierend dimerisiert und in einer weiteren Reaktion zum gesuchten Endprodukt (IX) entmethyliert werden. Die stabile Methoxygruppenbildung im Ausgangsmaterial erlaubte ein eingehendes Studium der möglichen Dimerisationsreaktionen und die beiden Formen des, auch für spätere Arbeiten wichtigen 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)-hexandions-(2,5) (III und IV) (*meso* und *rac.*) konnten auf verschiedenen Wegen erhalten werden. Da die Entmethylierung zum phenolischen Stammkörper nicht gelang, mußte die Dimerisierungsreaktion auf das p-Acetoxyphenylaceton (VII) übertragen werden, welches schließlich die Darstellung des gesuchten 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-hexandions-(2,5) (IX) erlaubte.

Untersucht wurden folgende dehydrierende Dimerisationsreaktionen:

1. *Würtzsche* Reaktion mit α -Brom-(p-methoxyphenyl)-aceton (II), die jedoch zu keinem Erfolg führte, ferner
2. alkylierende Kondensation von α -Brom-(p-methoxyphenyl)-aceton (II) mit p-Methoxyphenylaceton (I).
3. Jod-oxydation der Metallverbindungen des p-Methoxyphenylacetons (I)
4. Dimerisierende Oxydation des p-Methoxyphenylacetons (I) mit Alkalipersulfaten.

Als Endergebnis der Umsetzungen 2. und 3. ist festzuhalten, daß man wohl wegen der sehr hohen Labilität der Halogen- bzw. Alkalimetall-derivate des p-Methoxyphenylacetons infolge von Nebenreaktionen (z. B. *Favorski*-Reaktion von II zu Methoxyphenylpropionsäure) keine höheren Ausbeuten an II bzw. IV als ca. 7% erzielen kann. Es sei daher auf eine nähere Beschreibung der Versuche verzichtet. Die unter 4. erwähnte Versuchsanordnung konnte jedoch zu einer präparativ brauchbaren Methode zur Gewinnung von III und IV ausgebaut werden.

Dimerisierende Oxydation von p-Methoxyphenylaceton (I) mit Alkalipersulfaten

In einer längere Zeit zurückliegenden Arbeit fanden *Moritz* und *Wolfenstein*³, daß Toluol durch Natriumpersulfat in wäßriger Emulsion zu Dibenzyl,

¹ *J. Doewre* und *P. Chervet*, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **224**, 660 (1947); *A. v. Wacek*, Ber. dt. chem. Ges. **77**, 85 (1944).

² *R. E. Juday*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4073 (1953).

³ *C. Moritz* und *R. Wolfenstein*, Ber. dt. chem. Ges. **32**, 432, 2531 (1899).

Äthylbenzol zu 2,3-Diphenylbutan oxydiert wird. Nach *Elbs* und *Lerch*⁴ wird Vanillin unter denselben Bedingungen mit guter Ausbeute in o-Stellung zu den Phenolhydroxylen zu Bis-dehydrovanillin dimerisiert. α -Acetyl-p-brombenzylecyanid wird nach *Barber* und *Slack*⁵ durch Wasserstoffsperoxyd zum Dimeren, 3,4-Dicyan-3,4-bis-(p-bromphenyl)-hexandion-(2,5), oxydiert. In nahem Zusammenhang mit diesen Befunden stehen die Versuche von *Kharasch*⁶, der p-Methoxypropylbenzol mit Acetylperoxyd in 15proz. Ausbeute in nichtwäßrigem Medium zu mesoidem Hexöstroldimethyläther dimerisierte. Erst nach Beendigung unserer Arbeiten fanden wir, daß *Kharasch*⁷ auch den methoxyl-freien Stammkörper der hier zu beschreibenden Verbindungen, das Phenylacetone, zum 3,4-Diphenyl-2,5-hexandion oxydiert hat.

Analog zu Toluol konnten wir auch I durch Einwirkung von Alkalipersulfaten in wäßrigem Medium in α -Stellung dehydrierend dimerisieren; der auf Grund von Arbeiten *Baeyers*⁸ und *Karrers*⁹ zu befürchtende Angriff des Oxydationsmittels unter Esterbildung trat keinesfalls als Hauptreaktion ein; gute Ausbeuten sind jedoch nur unter besonderen Bedingungen zu erreichen. Ein homogenes Reaktionsgemisch (Eisessig/Wasser oder Dioxan/Wasser) erwies sich als ungünstig, da hierbei die Oxydation des Substrates zu Anissäure als unerwünschte Nebenreaktion in erhöhtem Maße in Erscheinung tritt. Es erwies sich im Gegenteil als günstig, in siedendem Wasser zu arbeiten, wobei das Ausgangsmaterial nie *völlig* gelöst ist; das praktisch unlösliche Dimere scheidet sich rasch in fester Form ab und wird so einer weiteren Reaktion entzogen. Das Abstumpfen der bei der Reaktion aus dem Persulfat entstehenden Schwefelsäure wirkt sich auf die Ausbeute besonders günstig aus, was im Hinblick auf die Säureempfindlichkeit der zu Ringschlußreaktionen neigenden 1,4-Diketone (s. Versuche 4—7) leicht zu erklären ist.

Die Persulfatoxydation von p-Methoxyphenylacetone (I) liefert ein Gemisch ($\sim 1:1$) der beiden zu erwartenden isomeren 3,4-Bis-(p-methoxyphenyl)-hexandione-(2,5) (III und IV) in bis zu 60% Ausbeute (Vers. 7).

Die Überführung dieser Verbindungen in die entsprechenden Hexöstrole durch Reduktion der CO-Gruppen zu CH₂-Gruppen gelang trotz vielerlei Versuchen nicht. Jedoch ist ihre Konstitution, außer durch die vielen folgenden Umwandlungsreaktionen, sicher auf indirektem Wege folgendermaßen bewiesen:

Die oxydative Verknüpfung von 2 Mol Methoxyphenylacetone kann prinzipiell an den Stellen 1,1 (wofür die Theorie die Möglichkeit einer

⁴ *K. Elbs* und *H. Lerch*, J. prakt. Chem. [2] **93**, 1 (1916).

⁵ *H. J. Barber* und *R. Slack*, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1574.

⁶ *M. S. Kharasch*, J. Org. Chem. **10**, 394, 401 (1945).

⁷ *M. S. Kharasch*, *H. C. McBay* und *W. H. Urri*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1269 (1948).

⁸ *A. v. Baeyer* und *V. Villiger*, Ber. dt. chem. Ges. **32**, 3625 (1899); **33**, 124, 858 (1900); vgl. Org. React. **9**, 73.

⁹ *P. Karrer*, Helv. chim. acta **32**, 950 (1949).

meso- und einer *racem*-Struktur vorsieht) oder an 3,3 und 1,3 erfolgt sein (wobei aber in jedem Falle nur *ein* inaktiver Vertreter möglich ist).

Die beiden aufgefundenen Isomeren müssen der *meso*- bzw. *racem*-Konfiguration der 1,1-Verknüpfung entsprechen. Denn erstens scheidet das Vorliegen eines 3,3-verknüpften Vertreters völlig aus, weil *beide* Isomeren eine Methylketongruppe besitzen (Jodoformreaktion) (Vers. 3). Daß die beiden Isomeren aber durch die zwei Strukturen mit 1,1 und 1,3 Verknüpfung — von welchen die eine zwei, die andere ein Mol CHJ_3 liefern sollte — wiederzugeben wären, ist ausgeschlossen, weil sie beide ein und dasselbe Dehydratationsprodukt (Furanderivat, s. u.) liefern, somit dasselbe C-Skelett besitzen müssen.

Entmethylierungsversuche am 3,4-Bis-(*p*-methoxyphenyl)-hexandion-(2,5); Bildung der Furanverbindung V

In dem Wunsch, die phenolischen Stammkörper der beiden isomeren 3,4-Bis-(*p*-methoxyphenyl)-hexandione-(2,5) (III und IV) herzustellen, von welchen auf Grund der bei den synthetischen Östrogenen gemachten Erfahrungen eine um Größenordnungen höhere physiologische Wirksamkeit zu erwarten war als von den Methyläthern, wurden einige Entmethylierungsversuche unternommen. Bei keinem dieser Versuche, bei welchen der Dicarbonylgruppierung wegen von vornherein nur saure Verseifungsmedien in Frage kamen, resultierte das gesuchte 3,4-Bis-(*p*-hydroxyphenyl)-hexandion-(2,5) (IX); es entstand vielmehr — gleichgültig, ob das Isomere III oder IV zum Einsatz gelangte, Bromwasserstoff in Eisessig, oder Aluminiumbromid in Benzol (Vers. 4—7), Verwendung fand — ein und dieselbe phenolische Verbindung, das α, α' -Dimethyl- β, β' -bis-(*p*-hydroxyphenyl)-furan (V) vom Schmp. $180,5^\circ$ in einer Ausbeute von 40—60% d. Th. Das bei 159° schmelzende Diacetat dieser Verbindung stellt ein wichtiges Verbindungsmitglied zu dem weiter unten beschriebenen VIII dar (Vers. 14). Zum exakten Nachweis des Furankernes wurde die Verbindung V mit Maleinsäure-anhydrid in Äther in ein bei 120° schmelzendes Addukt übergeführt (Vers. 9). Dieses konnte durch Hydrierung und anschließende alkalische Verseifung in eine bei 149° schmelzende Dicarbonsäure übergeführt werden (Vers. 10).

Synthese des 3,4-Bis-(*p*-Hydroxyphenyl)-hexandions-(2,5) (IX) durch dehydrierende Dimerisierung des *p*-Acetoxyphenylacetons

Die Vorstufe, *p*-Hydroxyphenyl-aceton (VI), wurde aus der Methoxyverbindung I nach den Angaben von *Auwers*¹⁰ durch Einwirkung von

¹⁰ *K. v. Auwers, H. Pötz und W. Noll, Ann. Chem. 535, 219 (1938).*

wodurch ca. 5% an kristallisiertem, bei 229° schmelzendem VIII anfallen (Vers. 13). Eine zweite isomere Verbindung, die sicher auch gebildet wird, konnte nicht aufgefunden werden.

Die Konstitution dieser Verbindung (VIII) wurde durch die beim Kochen mit Acetylchlorid erzielbare Überführung in das oben beschriebene α , α' -Dimethyl- β , β' -bis-(*p*-acetoxyphenyl)-furan (V a) bewiesen (Vers. 14).

Daß es sich bei VIII um den höher schmelzenden, mesoiden Vertreter handeln muß, geht aus folgendem hervor: wie in einer späteren Arbeit zu beschreiben sein wird, konnte aus dem *mesoiden* (und höherschmelzenden) III ein 2,5-Dimethyl-3,4-bis-(*p*-acetoxyphenyl)-hexandien- $\Delta^{1,5}$ erhalten werden, welches bei der Ozonisation die Verbindung VIII ergab.

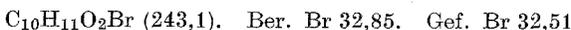
Das durch Verseifen des Diacetats gewonnene freie 3,4-Bis-(*p*-hydroxyphenyl)-hexandion-(2,5) (IX, Schmp. 269°) erwies sich als ziemlich labile Verbindung, die sich an der Luft bald rot färbt. Sie ist leicht löslich in Alkalien, doch tritt in diesen alsbald Grün-, dann Dunkel-färbung ein (Vers. 15).

Die Verbindung VIII erwies sich in Untersuchungen von Herrn Dr. E. Kerschbaum (Firma Sanabo, Wien) — für deren Ausführung und Mitteilung wir ihm auch an dieser Stelle herzlichst danken möchten — als nur schwach östrogen aktiv an der Ratte. 500 γ , in 0,5 ml Öl gelöst, s. c. appliziert, zeigten nur bei 25% der Tiere eine positive Reaktion.

Experimenteller Teil

Versuch 1: α -Brom-(*p*-methoxyphenyl)-aceton (II)

p-Methoxyphenylaceton (I) reagiert sehr leicht mit Brom. Nur bei sehr tiefer Temp. konnte das oben genannte Produkt in reiner Form erhalten werden. 16,3 g (0,1 Mol) I werden in 100 ml absol. Äther gelöst und auf -10° gekühlt. Unter kräftigem Rühren läßt man, bei Temp. um -10° , innerhalb 30 Min. 15,9 g Br₂ (0,1 Mol) zutropfen. Gegen Ende des Zutropfens färbt sich die Lösung schwach gelb. Die eiskalte Ätherlösung wird möglichst rasch 2mal mit Eiswasser, dann mit einer eiskalten Aufschlammung von CaCO₃ neutral gewaschen und getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels im Vak. erhält man 21,6 g blaßrosa gefärbte Kristalle als Rückstand. Das sehr zersetzliche Rohprodukt wird aus 300 ml Petroläther (Kohle) umgelöst, wobei einem öligen Ausfällen durch langsames Erkalten vorgebeugt wird. Man erhält 12 g (50% d. Th.) an farblosen, im Exsikkator über P₂O₅ und Paraffin etwa einen Monat haltbaren Kristallen vom Schmp. 47—52°.



Versuch 2: Oxydation von *p*-Methoxyphenylaceton zu den 2,5-Diketohexöstrol-dimethyläthern III und IV mit Na₂S₂O₈

3,28 g (0,02 Mol) I wurden in einer Lösung von 2 g Natriumacetat (wasserfrei) in 200 ml Wasser zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 4 g Natriumper-

sulfat (d. i. 1,7mal die ber. Menge) in wenig Wasser wurde das Gemisch in lebhaftem Sieden gehalten. Es tritt eine milchige Trübung auf, und nach ca. 5 Min. beginnt die Abscheidung fester Produkte. Nach insgesamt 25 bis 45 Min. ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten wurde das abgeschiedene Reaktionsprodukt abgetrennt, in CHCl_3 gelöst, und die wäßr. Mutterlauge ebenfalls mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und nach Trocknen mit Na_2SO_4 vom Lösungsmittel befreit. Der kristalline Trockenrückstand wurde in 15 ml siedendem Benzol gelöst und zur Kristallisation gestellt. Der nach 24 Stdn. abgesaugte und mit Äther gewaschene Niederschlag (0,864 g) schmolz bei $200\text{--}204^\circ$. Zur Analyse wurde aus Methanol (Kohle) und anschließend aus Äthanol umgelöst bis zum konstanten Schmp. von 204° ; noch besser eignet sich Benzol (1:20) zum Umlösen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (326,38). Ber. C 73,60, H 6,79. Gef. C 73,43, H 6,94.

Die Verbindung ist gut löslich in CHCl_3 ; in anderen organischen Lösungsmitteln ist sie in der Kälte sehr schwer löslich.

Die verdampfte Benzol-Mutterlauge wurde aus 5 ml Methanol kristallisiert und lieferte das tiefer schmelzende Isomere (0,855 g, Schmp. $150\text{--}159^\circ$). Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol (Kohle) umgelöst bis zum Schmp. von $156\text{--}162^\circ$. Dieses Produkt lieferte schon richtige Analysenwerte. Ein scharfer Schmp. von 162° konnte jedoch erst nach 10maligem Umlösen aus Methanol erzielt werden.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (326,38). Ber. C 73,60, H 6,79. Gef. C 73,26, H 6,78.

Die Verbindung ist leicht löslich in CHCl_3 und C_6H_6 ; in sonstigen organischen Lösungsmitteln (Alkoholen) etwas leichter als das hoch schmelzende Isomere. Gesamtausbeute an hochschmelzender und tiefschmelzender Form 1,72 g, entsprechend ca. 52% d. Th. Kaliumpersulfat erwies sich als gleich gut geeignetes Oxydationsmittel, während bei der oxydativen Kupplung von Vanillin das Na-Salz bessere Ausbeuten liefern soll. Obiger Ansatz wurde bei gleichbleibender Ausbeute auf die zehnfache Menge erweitert. Zusatz von weiteren Mengen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ brachte keine Steigerung der Ausbeute.

Versuch 3: Nachweis der Methylketongruppierung in den Verbindungen III und IV mit der Jodoformreaktion

40 mg III (bzw. IV) wurden in 2 ml Methanol heiß gelöst und nach Zusatz von 2 ml 10proz. methanol. KOH bis zur bleibenden Gelbfärbung mit gesättigter methanol. Jodlösung versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. am Wasserbad erwärmt und nach 8stdg. Stehen bei Raumtemp. durch Verdünnen mit 150 ml Wasser und Ausäthern aufgearbeitet. Die erhaltene, stark nach CHJ_3 riechenden Neutralteile (41 mg bzw. 54 mg) wurden mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Schmp. des erhaltenen Jodoforms $119\text{--}123^\circ$ (Mischprobe). Blindprobe mit dem verwendeten Methanol (Merck p. a.) war negativ.

*Versuch 4: β, β' -Bis-(*p*-hydroxyphenyl)- α, α' -dimethylfuran (V) aus III mit HBr in Eisessig*

0,5 g III wurden in Wasserstoffatmosphäre mit 18 ml HBr-gesättigtem Eisessig 2 Stdn. im Glasautoklaven am Wasserbad erwärmt (baldige Lösung). Der nach Eiszugabe entstandene rosa gefärbte Niederschlag wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die mit 10proz. KOH isolierte und von Neutralteilen

und NaHCO_3 -löslichen Anteilen befreite Phenolfraction (0,307 g) kristallisierte auf Anreiben mit Benzol. Die Destillation des Rohproduktes bei 0,5 mm ergab ein bei 200—220° Luftbadtemp. übergehendes farbloses, glasig erstarrendes Destillat (0,187 g). Nach 3maligem Umkristallisieren aus Benzol zeigt das farblos kristallisierende Produkt folgendes Verhalten beim Schmp.: Bei raschem Erhitzen tritt Schmelzen bei ca. 100° ein, Wiedererstarren bei 120—130° in anderer Modifikation. Bei weiterem Erhitzen schmilzt die Verbindung schließlich bei 180—181,5°. Bei genügend langsamen Erhitzen ist kein Schmelzen, wohl aber die Umwandlung zu beobachten. Zur Analyse wurde das Präparat unter langsamer Temperatursteigerung bis 130° bei 1 mm bis zum konstanten Gewicht (12 Stdn.) getrocknet. Die anfangs klaren Prismen waren am Ende des Trocknungsvorganges opak geworden.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (280,31). Ber. C 77,11, H 5,75. Gef. C 77,68, H 5,49.

Die Substanz ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Essigester, Äther, Acetanhydrid, schwerer in Eisessig, Chloroform, Benzol, nahezu unlöslich in Petroläther. Die Eisenchloridreaktion in Methanol ist braungrün.

*Versuch 5: β, β' -Bis-(*p*-hydroxyphenyl)- α, α' -dimethylfuran (V) aus tiefschmelzendem Diketohexöstrol-dimethyläther (IV) mit HBr in Eisessig*

0,5 g IV wurden in Wasserstoffatmosphäre 3 Stdn. mit 18 ml HBr-gesätt. Eisessig im Glasautoklaven im Wasserbad erwärmt. Aus der erkalteten, dunkel gefärbten Lösung wurden, wie in Versuch 4 beschrieben, die phenol. Anteile isoliert (0,435 g) und durch Destillation (0,3 Torr und 200—220° Luftbadtemp.) gereinigt (0,279 g). Nach dem Umlösen aus Benzol zeigten die erhaltenen Kristalle dasselbe Schmelzverhalten wie die Verbindung V und erwiesen sich auch bei der Mischprobe (Schmp. 180—181°) als völlig identisch mit V aus Vers. 4.

*Versuch 6: β, β' -Bis-(*p*-hydroxyphenyl)- α, α' -dimethylfuran (V) aus hochschmelzendem Diketohexöstrol-dimethyläther (III) mit Aluminiumbromid*

0,326 g (0,01 Mol) III wurden in 10 ml Benzol gelöst und 1,3 g (0,05 Mol) Aluminiumbromid in 10 ml Benzol zugegeben. Es scheidet sich sofort ein tiefrot gefärbtes Öl ab; die überstehende Benzolschicht ist blaßgelb. Nach 3½stdg. Rückflußkochen wurde das Reaktionsgemisch mit Eis zersetzt und nach Zusatz von konz. Salzsäure mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus der Ätherlösung wurden die phenol. Anteile in üblicher Weise isoliert. Der leicht rotbraun gefärbte Trockenrückstand (0,279 g) kristallisierte beim Anreiben mit Benzol vollkommen, nach Umlösen aus 7,5 ml Benzol (Kohle) lag der Schmp. bei 178—180°. Die Mischprobe mit V zeigte keine Depression.

*Versuch 7: β, β' -Bis-(*p*-hydroxyphenyl)- α, α' -dimethylfuran (V) aus IV mit Aluminiumbromid*

6,52 g IV wurden mit 25 g Aluminiumbromid in 150 ml Benzol (wie bei Vers. 6 mit III) zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die isolierte Phenolfraction ergab auf Anreiben mit 10 ml Benzol 3,489 g (60% d. Th.) (V) vom Schmp. 178—180°.

*Versuch 8: α, α' -Dimethyl- β, β' -bis-(*p*-acetoxyphenyl)-furan (Va) durch Einwirkung von Acetylchlorid auf V*

1 g V wurde mit 15 ml Acetylchlorid 15 Min. unter Rückfluß erwärmt, wobei V in Lösung ging. Der nach Abdampfen der flüchtigen Anteile erhaltene

farblose kristalline Trockenrückstand (1,133 g) wurde zur Analyse aus Benzol—Petroläther umgelöst: farblose feine Nadeln, Schmp. 157—159° (Subl.).

$C_{22}H_{20}O_5$ (364,38). Ber. C 72,51, H 5,53. Gef. C 72,58, H 5,67.

Versuch 9: Addition von Maleinsäureanhydrid an V

1,120 g V (0,004 Mol) wurden in 10 ml absol. Äther gelöst und mit 392 mg Maleinsäureanhydrid (0,004 Mol) versetzt, wobei tiefe Gelbfärbung auftrat. Nach 12stdg. Stehen in der Kälte hatte sich ein farbloses Kristallinat abgeschieden; die Abscheidung des Reaktionsproduktes wurde durch Zugabe von 30 ml Petroläther vervollständigt. Das erhaltene farblose Kristallinat (1,262 g) färbte sich beim Aufbewahren dunkel. Zur Analyse wurde aus absol. Äther umgelöst und bei 60° und 2 Torr 12 Stdn. getrocknet. Die in feinen weißen Nadeln erhaltene Substanz zeigt einen wenig charakteristischen Zersetzungspunkt bei 120° (Vb).

$C_{22}H_{18}O_6$ (378,36). Ber. C 69,83, H 4,79. Gef. C 69,31, H 4,83.

Versuch 10: Hydrierung und Verseifung des Adduktes Vb

Zur weiteren Charakterisierung wurden 378 mg des Adduktes (Vb) in 15 ml Methanol an Palladium-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1,3 Mol H_2 (innerhalb 8 Min.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Die vom Katalysator filtrierte Lösung wurde im Vak. zur Trockene gebracht und mit 20 ml 2,5proz. KOH 10 Min. am Wasserbad erwärmt. Die mit HCl angesäuerte Lösung (kongosauer) wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt mit $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert. Die nach Ansäuern und Ausäthern erhaltene Säurefraktion kristallisierte beim Anreiben mit Aceton. Zur Analyse wurde aus Wasser (Kohle) umgelöst und bei 80° und 3 Torr 24 Stdn. getrocknet. Die farblosen Nadeln (Vc) schmolzen bei 147—149° (u. Zers.).

$C_{22}H_{22}O_7 \cdot H_2O$ (416,41). Ber. C 63,45, H 5,81. Gef. C 63,39, H 5,91.

Versuch 11: p-Hydroxyphenylaceton (VI) durch Entmethylierung von I mit Aluminiumbromid

Zu einer Lösung von 61,4 g Aluminiumbromid in 400 ml Benzol (das verwendete Lösungsmittel wurde über Aluminiumbromid zweimal je 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht und abdestilliert) wurden 16,4 g 4-Methoxyphenylaceton in 50 ml Benzol gegeben und das Gemisch 8 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Die anfangs klare, gelbrot gefärbte Lösung scheidet allmählich ein rotes Öl ab, das nach längerem Kochen in ein feines gelbes Pulver übergeht. Nach 12stdg. Stehen wurde das Reaktionsgemisch mit konz. HCl zersetzt und nach Abheben der Benzolschicht mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Benzol—Ätherlösungen wurden die phenol. Anteile in 2proz. KOH übergeführt und nach Sättigen mit CO_2 wieder in Äther aufgenommen. Die Vakuumdestillation des mit Na_2SO_4 getrockneten Ätherextraktes ergab 9,32 g eines bei 1 Torr und 155—165° Luftbadtemp. übergehenden farblosen Öles, welches nach längerem Stehen bei 20° kristallin erstarrte. Der Schmp. von VI wurde in Übereinstimmung mit der Literatur bei 31—35° gefunden. Die Ausb. entsprach 62% d. Th.

Das durch Umsetzen mit Semicarbazidchlorhydrat und Natriumacetat dargestellte *Semicarbazon* schmolz nach einmaligem Umlösen aus Methanol, ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur, bei 213°.

Versuch 12: 4-Acetoxyphenylaceton (VII); Acetylierung von VI

9,32 g VI wurden in ein Gemisch von 10 ml Acetylchlorid und 20 ml Eisessig eingetragen; die Lösung nahm eine tiefrote Farbe an, die sich beim Erwärmen wieder aufhellte. Nach 1½stdg. Rückflußkochen wurden die leichtflüchtigen Anteile bei 10 Torr und 70° abgezogen. Das so erhaltene gelb gefärbte Öl kristallisierte nach längerem Stehen. Die Destillation bei 1 Torr und 130—145° Luftbadtemp. ergab 11,3 g (95% d. Th.) eines blaßgelben, rasch kristallisierenden Öles; Schmp. 41—44°.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,21). Ber. C 68,72, H 6,29. Gef. C 67,76, H 6,47.

Zur Darstellung des *Semicarbazons* wurden 100 mg VII mit 150 mg Semicarbazidchlorhydrat und 200 mg Natriumacetat in wäßrigem Alkohol 10 Min. erwärmt. Das ausgefallene kristalline Produkt (104 mg) wurde aus Methanol umgelöst. Farblose Blättchen, Schmp. 169—170°.

$C_{12}H_{15}O_3N_3$ (249,26). Ber. C 57,82, H 6,07, N 16,86.
Gef. C 57,98, H 6,29, N 17,05.

Versuch 13: Oxydative Dimerisierung von 4-Acetoxyphenylaceton mit Kaliumpersulfat. Darstellung des Diketohexöstroldiacetates (VIII)

Qualitative Versuche zur Prüfung der Verseifungsgeschwindigkeit (Hydrolysenbeständigkeit) von 4-Acetoxyphenylaceton in verschiedenen Medien: die Beurteilung der Verseifung erfolgte auf Grund des Befundes, daß 4-Acetoxyphenylaceton auch in heißem reinen Wasser sehr schwer löslich ist, die entsprechende phenolische Verbindung hingegen sehr leicht. Proben des 4-Acetoxyphenylacetons wurden in 2proz. H_2SO_4 , ferner mit Natriumacetat gepufferter Säure gekocht. Während im ersten Fall nach wenigen Min. Lösung erfolgte, blieb die Verbindung im zweiten Ansatz auch nach ½stdg. Kochen größtenteils ungelöst.

7,68 g (0,04 Mol) 4-Acetoxyphenylaceton wurden in 600 ml Wasser mit 7 g Kaliumpersulfat (das ist das 1½fache der ber. Menge) und 8 g Natriumacetat 75 Min. unter Rückfluß gekocht (Emulsion). Das nach dem Erkalten abgeschiedene feste Reaktionsprodukt wurde abgetrennt und in Essigester gelöst, die wäßrige Mutterlauge (persulfathaltig) ebenfalls mit Essigester ausgeschüttelt. Der aus den neutral-gewaschenen vereinigten Essigesterlösungen erhaltene harzige Trockenrückstand (7,23 g) wurde mit 20 ml Methanol zur Kristallisation gebracht. Das nach 48stdg. Stehen in der Kälte abgetrennte farblose Kristallinat (0,288 g) vom Schmp. 220—225° erreichte nach 2maligem Umlösen aus Methanol den konstanten Schmp. von 226—229° (Sublimation).

$C_{22}H_{22}O_6$ (382,40). Ber. C 69,10, H 5,80. Gef. C 69,04, H 5,77.

Versuch 14: Überführung von VIII in das Furan-diacetat (Va)

10 mg VIII wurden in 10 ml Acetylchlorid 1 Stde. unter Rückfluß erwärmt. Der bei 11 Torr und 60° hergestellte Trockenrückstand schmolz nach 2maligem Umlösen aus Äther—Petroläther bei 156—158°. Die Mischprobe mit dem aus Vers. 8 stammenden Vergleichspäparat (Va) zeigte keine Depression.

Versuch 15: 3,4-Bis-(p-hydroxyphenyl)-2,5-hexandion (IX)

70 mg VIII wurden in 10 ml Methanol unter kräftigem Umschütteln bis zur deutlichen alkalischen Reaktion (Lackmus) tropfenweise mit 20proz. wäßriger KOH versetzt. Sobald alles klar in Lösung gegangen war (ca. 20 Sek., leichte Gelbfärbung), wurde mit HCl kongosauer gemacht und das ausfallende KCl durch Zugabe von 10 ml Wasser in Lösung gehalten. Das nach mehrstündigem Stehen in farblosen Nadeln abgeschiedene IX (34 mg = 63% d. Th.) wurde abgesaugt und zur Analyse bei 1 Torr und 250° sublimiert. Der Schmp. des so gereinigten Produktes lag bei 266—269°.

$C_{18}H_{18}O_4$ (298,32). Ber. C 72,46, H 6,08. Gef. C 72,29, H 6,24.