

Eine einfache Synthese mehrfach substituierter Äthane.

I. Mitteilung: Über Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan.

Von

E. Ziegler und W. Klementsitz.

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

(Eingelangt am 26. Juni 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Juni 1950.)

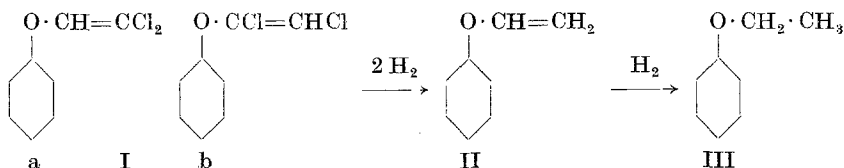
In der vorliegenden Abhandlung wird die Umsetzung von Trichloräthylen mit Natriumphenolat zu einem Dichlorvinyl-phenyläther (I) beschrieben und gezeigt, daß dieser mit Phenol in komplizierter Folge unter Bildung von Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (IV) reagiert. Die bisher vorliegenden Versuchsergebnisse lassen wohl den Reaktionsablauf dieser bemerkenswerten Umsetzung erkennen, wenn auch über die Reihenfolge der verschiedenen Teilreaktionen noch keine gesicherte Aussage gemacht werden kann.

Als die Experimente zur Synthese dieser Verbindungen im wesentlichen abgeschlossen waren, wurde uns bekannt, daß der bis dahin noch nicht beschriebene Dichlorvinyl-phenyläther¹ in der Patentliteratur des Jahres 1949 aufscheint. Das dort beschriebene Verfahren, das sich die *Ciba Ltd.*¹, Basel, durch Patente schützen ließ, ist von dem hier angeführten nicht prinzipiell verschieden. Eine Nacharbeitung der Patentvorschrift hat jedoch ergeben, daß die Verwendung von absolutem Alkohol als Lösungsmittel die Ausbeuten an Äther I ungünstig beeinflusst.

Eine Serie von Bombenrohr- und Autoklavenversuchen zeigte, daß Natriumphenolat auch in Abwesenheit von Lösungsmitteln bei Temperaturen über 170° mit trockenem Trichloräthylen reagiert. Für größere Ansätze wurde als günstigste Temperatur das Intervall von 175 bis 185°

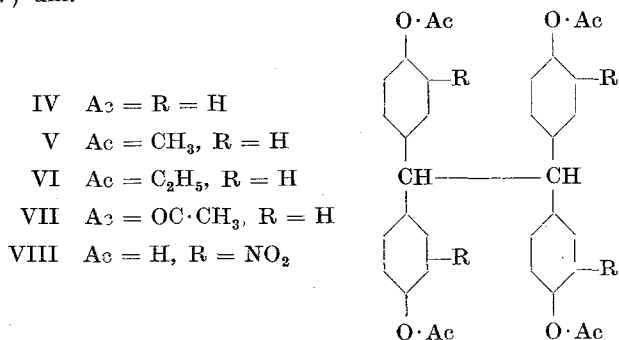
¹ Brit. P. 617820; Chem. Abstr. 43, 7045 (1949). — Swiss. P. 249117, Chem. Abstr. 43, 7966 (1949). — Als Beweis für unsere Angaben mag ein am 30. Sept. 1949 an die Kanzlei der Akademie der Wissenschaften in Wien gesandtes versiegeltes Schreiben gelten, dessen Inhalt Auskunft über den Stand unserer Untersuchungen bis zu diesem Zeitpunkt gibt.

und als Reaktionsdauer die Zeit von etwa 4 Stdn. ermittelt. Die Verwendung von Kaliumphenolat als Reaktionspartner bot keinen Vorteil. Die Struktur des an sich wenig beständigen Äthers geht aus seiner katalytischen Hydrierbarkeit zu Phenetol (III) hervor. Durch Bestimmung des bei diesem Prozeß freiwerdenden Chlorwasserstoffes gelingt es ferner nachzuweisen, daß die Hydrierung über den Vinyl-phenyl-äther (II) als Zwischenstufe verläuft. Als gut brauchbare Katalysatoren erwiesen sich Palladiumkohle, Platinoxid und *Raney-Nickel*. Ein Versuch, den Äther nach der Methode von *D. Papa*, *E. Schwenk* und *H. Breiger*² zu hydrieren, wobei bekanntlich der beim Auflösen der *Raney-Legierung* entstehende Wasserstoff zur Reduktion verwendet wird, brachte nicht den gewünschten Erfolg. LiAlH_4 ³ läßt den Äther unverändert. Für die Struktur der Dichlorvinylgruppe dieser Verbindung bleiben zwei Möglichkeiten offen, zwischen welchen an Hand des vorliegenden Versuchsmaterials noch nicht entschieden werden kann.



Analogieschlüsse aus Reaktionen zwischen Trichloräthylen und Alkoholaten lassen sich nicht ziehen, da die Struktur der jeweiligen Äther⁴ von der Art der verwendeten Alkoholate abhängt.

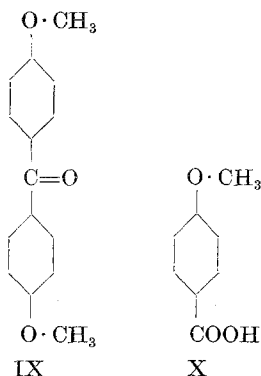
Schon bei relativ niedrigen Temperaturen (20 bis 50°) setzt sich Phenol mit I unter Entbindung von HCl zum Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (IV) um.



² J. org. Chemistry 14, 366 (1949).

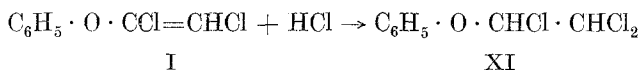
³ Diese Beobachtung verdanken wir Herrn Dr. W. Schöniger, Ass. am Inst. f. med. Chemie d. Univ. Graz.

⁴ A. Denaro, Chem. Zbl. 1885, 898; Konsortium für elektrochem. Ind., Chem. Zbl. 1910 I, 1999.

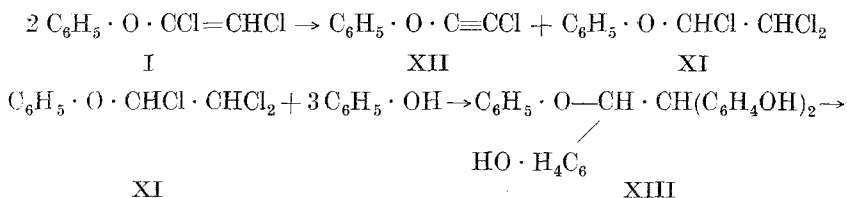


Diesem bei 300° schmelzenden Körper wurde anfänglich die Struktur eines Tri-(p-oxyphenyl)-äthylens, $[(\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4)_2\text{C} = \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}]$, zugeordnet. Da aber weder mit Hilfe chemischer, noch physikalischer⁵ Methoden das Vorhandensein einer C=C-Doppelbindung nachweisbar war, mußte diese Annahme fallen gelassen werden.

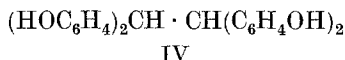
Die Entstehung des tetrasubstituierten Äthans IV aus Phenol und I ist wie folgt zu denken: Vorerst wird eine HCl liefernde Primärreaktion einsetzen und anschließend eine Addition des entstandenen HCl an noch vorhandenen Dichlorvinyl-phenyläther (III) unter Bildung von Trichloräthyl-phenyläther (XI) erfolgen.



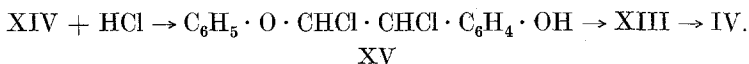
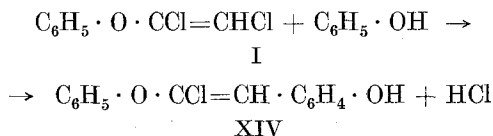
Für diese Auffassung spricht die leichte Bildung von XI aus I und HCl und ferner seine Reaktionsfähigkeit gegenüber Phenol, die durch die glatte Bildung von IV zum Ausdruck kommt. Über die Art der HCl liefernden Primärreaktionen können jedoch nur Vermutungen geäußert werden. Vielleicht erleidet, wenn auch nur zum Teil, der instabile Dichlorvinyl-phenyläther (I) unter dem Einfluß des Phenols eine Art Disproportionierung in Chloracetenyl-phenyläther (XII) und Trichloräthyl-phenyläther (XI).



⁵ Auf Grund von UV-Absorptionsmessungen ist eine C=C-Doppelbindung im Molekül nicht nachweisbar. Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Schauenstein, Ass. am Inst. f. theor. u. physik. Chemie d. Univ. Graz, möchten wir für diese Untersuchungen unseren wärmsten Dank aussprechen.



Der Primärakt könnte aber auch in der Reaktion eines Moleküls Phenol mit I unter Abgabe von HCl bestehen, welch letzterer nun mit Dichlorvinyl-phenyläther (I) oder vielleicht auch mit dem soeben gebildeten Primärprodukt XIV zu XV reagiert.



Schließlich müßte nach stufenweisem Ersatz der Chloratome durch Oxyphenylreste eine Spaltung des intermediär gebildeten Äthers XIII unter Umlagerung in IV erfolgen. Dieser letzte Vorgang stünde in gewisser Analogie zu der von *G. S. Parsons* und *C. W. Porter*⁶ beschriebenen Umlagerung des Triphenylmethyl-o-tolyläthers in das α -(o-Oxyphenyl)- β,β,β -triphenyläthan, eine Reaktion, die ebenfalls unter dem Einfluß von HCl vor sich geht.

Während *A. v. Bayer* und *J. B. Burckhardt*⁷ ein durch Hydrierung von Tetra-(p-oxyphenyl)-äthylen erhaltenes Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (IV) als harzigen Stoff beschreiben, ist die von uns synthetisierte Verbindung ein gut kristallisierender Körper. Die Methylierung von IV nach der Methode von *J. Tambor*⁸ mit Dimethylsulfat in Alkohol als Lösungsmittel gab das Tetra-(p-methoxyphenyl)-äthan (V) vom Schmp. 187,5°. Es ist identisch mit dem nach der Vorschrift von *K. Bergmann* und *S. Fujise*⁹ durch Hydrierung des Tetra-(p-methoxyphenyl)-äthylens erhaltenen Produkt. Die Chromsäureoxydation von V führt zu 4,4'-Dimethoxy-benzophenon (IX) und etwas Anissäure (X).

Zur weiteren Charakterisierung von IV wurde noch das Tetraäthoxyderivat VI, das Tetraacetat VII und der Tetranitrokörper VIII dargestellt.

Die Verbindungen IV, V und VII wurden im biologischen Laboratorium der „SANABO“¹⁰ auf ihre eventuelle östrogene Aktivität geprüft. Sie waren im *Allen-Doisy*-Test bis zu 100 Gamma inaktiv. Damit wird die

⁶ J. Amer. chem. Soc. **54**, 363 (1932); Chem. Zbl. **1932 I**, 1661.

⁷ Liebigs Ann. Chem. **202**, 133 (1880).

⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1883 (1910).

⁹ Liebigs Ann. Chem. **483**, 65 (1930).

¹⁰ Herrn Dr. *K. Stosius*, Inhaber der „Sanabo“, Fabrik chem. u. pharmaz. Produkte, Wien, möchten wir für sein freundliches Entgegenkommen herzlichst danken.

Feststellung von *E. C. Dodds*¹¹ ergänzt, der schon 1937 zeigen konnte, daß Tetraphenyläthylen im Gegensatz zum Triphenyläthylen keinerlei östrogene Eigenschaften aufweist.

Es sei noch erwähnt, daß der Dichlorvinylphenyläther (I) bzw. sein HCl-Anlagerungsprodukt XI noch mit anderen Phenolen, ja auch mit Aminen und Säureamiden leicht reagiert. Darüber wird später berichtet werden.

Experimenteller Teil.

1. Dichlorvinyl-phenyläther (I).

Das zur Synthese notwendige Natriumphenolat wurde durch Umsetzung von Phenol mit in Xylol verstäubtem metall. Natrium gewonnen, ein Verfahren, das *J. W. Brihl*¹² zur Darstellung von Natriumalkoholaten entwickelt hat.

Ein innig verrührtes Gemisch von 120 g Natriumphenolat und 270 ccm Trichloräthylen wurde in einem etwa 750 ccm fassenden Autoklaven 4 Stdn. auf 175 bis 180° erhitzt. Aus dem wiederholt mit Lauge und H₂O behandelten Rohprodukt konnte durch fraktionierte Vakuumdestillation der Äther I in einer Ausbeute von rund 30 g erhalten werden. Sdp.₁₁ = 95 bis 96°.

C₈H₆OCl₂. Ber. Cl 37,51. Gef. Cl 36,53, 35,98.

Der aromatisch riechende Äther zersetzt sich allmählich unter Abgabe von HCl, eine Erscheinung, die auch bei seiner Destillation beobachtet werden kann. Ein 4 Monate lang aufbewahrtes Präparat weist nur mehr einen Gehalt von 31,70% Chlor auf. Während bei 5stünd. Kochen mit 10%iger alkohol. Lauge etwa 22% des gesamten Chlors abgespalten werden, verändert heiße wäßr. Lauge den Äther nach einigen Stunden kaum.

2. Hydrierung des Dichlorvinyl-phenyläthers (I).

Zur Wasserstoffanlagerung wurde die von *L. Zechmeister* und *L. v. Cholnoky*¹³ beschriebene Halbmikroapparatur verwendet.

I. Hydrierung mit Palladiumkohle.

a) In Alkohol: 0,1 g Äther I wurde in 10 ccm Alkohol in Gegenwart von 0,05 g Katalysator wie üblich hydriert. Die H₂-Aufnahme kam nach 90 Min. zum Stillstand.

Ber. H₂ 35,5 ccm. Gef. H₂ 35,3, 33,8 ccm.

Das vom Katalysator befreite Reaktionsgut wurde nach Ansäuern mit HNO₃ mit AgNO₃-Lösung versetzt und das ausgeschiedene AgCl bestimmt.

Ber. Cl 37,5 mg. Gef. Cl 33,1, 33,4 mg.

b) In alkohol. Lauge: 0,1 g Palladiumkohle, 0,1 g Äther I und 10 ccm 10%ige alkohol. Kali- bzw. Natronlauge.

Ber. H₂ 35,5 ccm. Gef. H₂ 34,6 ccm.

II. Hydrierung mit Raney-Nickel.

¹¹ Nature (London) **140**, 772 (1937); Chem. Zbl. **1938 II**, 1262.

¹² Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2066 (1904).

¹³ Chemiker-Ztg. **60**, 655 (1936).

a) 1 g *Raney*-Nickel, 10 ccm Alkohol, 0,1 g Äther I und 10 ccm 10%ige alkohol. NaOH. Reaktionsdauer 35 Min.

Ber. H_2 35,5 ccm. Gef. H_2 34,6 ccm.

Ber. Cl 37,5 mg. Gef. Cl 32,9 mg.

Eine Spur von freier HCl bringt den Hydrierungsprozeß zum Stillstand.

b) Reaktionsansatz wie unter II a. Bei Aufnahme von 23,7 ccm H_2 — eine Menge, die gerade zur Abspaltung der Chloratome genügt — wurde die Hydrierung unterbrochen und der Chlorgehalt im Reaktionsgut bestimmt.

Ber. Cl 37,5 mg. Gef. Cl 31,0 mg.

Die 1. Reaktionsstufe besteht demnach in einer Enthalogenieierung zum Vinyl-phenyläther (II).

III. Makrohydrierung mit Platinoxid.

a) In alkohol. Lauge: 0,05 g PtO_2 , 10 ccm Alkohol, 1,2 g Äther I und 1 g NaOH in 15 ccm Alkohol. Reaktionsdauer 5 Stdn.

Ber. H_2 426,9 ccm. Gef. H_2 400,4 ccm.

Ein mit den 3fachen Mengen angestellter Versuch gab:

Ber. H_2 1280 ccm. Gef. H_2 1150 ccm.

b) In Eisessig: 0,1 g PtO_2 , 5 ccm Eisessig und 1,2 g Äther I in 3 ccm Eisessig bzw. die doppelten Mengen gaben folgende Werte:

Ber. H_2 426,9 ccm bzw. 853,8 ccm.

Gef. H_2 443,0 „ „ 847,8 „ „

Nach Entfernung des Katalysators und Neutralisation des Filtrates mit NaOH schied sich das durch Hydrierung gebildete Phenetol als Öl ab.

Mikro-Sdp. des Hydrierungsproduktes..... 170—173°

Sdp. des Phenetols..... 170—172°

3. Trichloräthyl-phenyläther (XI).

In 20 g Äther I wurde bei 100°, besser bei Zimmertemp., unter gleichzeitiger Belichtung in der Zeitdauer von etwa 36 Stdn. HCl-Gas eingeleitet. Bei der Destillation im Vak. von 12 mm konnte eine zwischen 116 bis 120° siedende Fraktion erhalten werden, die durch $KMnO_4$ -Lösung nicht entfärbt wurde. Nach längerem Stehen scheidet sich allerdings infolge Abspaltung von HCl und Rückbildung geringer Mengen an Äther I Braunstein ab.

$C_8H_7OCl_3$. Ber. Cl 47,17. Gef. Cl 41,15.

Der zu niedrig gefundene Chlorwert ist auf die Zersetzlichkeit des Äthers XI, die sich schon bei seiner Destillation bemerkbar macht, zurückzuführen.

4. 1,1,2,2-Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (IV).

a) 2 g Dichlorvinyl-phenyläther (I) wurden mit 2 g Phenol 4 Stdn. auf 50° erwärmt. Die anfangs geringe HCl-Entwicklung wird gegen Ende der Reaktion sehr lebhaft. Das kristallin anfallende Rohprodukt ließ sich von der anhaftenden roten Verunreinigung durch Anreiben mit wenig Aceton und wiederholtes Kristallisieren aus wäßr. Methyln- bzw. Äthylalkohol oder verd. Essigsäure befreien. Ausbeute etwa 50%. Tauchschmp. 299 bis 300°.

$C_{26}H_{22}O_4$. Ber. C 78,37, H 5,57. Gef. C 78,60, H 5,67.

b) In noch glatterer Reaktion (65%) entstand das tetrasubstituierte Äthan IV aus Trichloräthyl-phenyläther (XI) und Phenol im Verhältnis 1 : 3. Bemerkenswert ist, daß in diesem Falle bereits zu Beginn der Reaktion eine stürmische HCl-Entwicklung zu beobachten war.

5. 1,1,2,2-Tetra-(*p*-methoxyphenyl)-äthan (V)⁹.

Zu einer siedenden Lösung von 3,3 g Äthan IV in 100 ccm Alkohol wurden 12 g Dimethylsulfat und 2,7 g NaOH in H_2O zugegeben. Nach kurzen Intervallen wurde dieser Vorgang noch 2mal wiederholt. Nach dem Erkalten der Lösung schied sich das grünlich gefärbte Rohprodukt kristallin ab. Aus Cyclohexan farblose, verwachsene Büschel, aus verd. Alkohol bzw. verd. Essigsäure Plättchen vom Schmp. 187,5°. Diese Substanz gab mit einem nach der Vorschrift von K. Bergmann und S. Fujise dargestellten Produkt (Schmp. 189°) keine Depression.

$C_{30}H_{30}O_4$. Ber. C 79,27, H 6,65. Gef. C 79,80, H 6,58.

6. 1,1,2,2-Tetra-(*p*-äthoxyphenyl)-äthan (VI)¹⁴.

0,8 g der Substanz IV wurden mit Diäthylsulfat in Alkohol umgesetzt. Aus verd. Alkohol bzw. Eisessig zu Sternchen verwachsene Kristalle vom Schmp. 159°.

$C_{34}H_{38}O_4$. Ber. C 79,96, H 7,50. Gef. C 79,85, H 7,40.

7. 1,1,2,2-Tetra-(*p*-acetoxyphenyl)-äthan (VII).

Das auf dem üblichen Wege aus IV mit Essigsäureanhydrid erhaltene Tetraacetat VII konnte aus verd. Essigsäure in kleinen verwachsenen Kristallen erhalten werden. Tauschmp. 283°.

$C_{34}H_{30}O_8$. Ber. C 72,07, H 5,33. Gef. C 72,01, H 5,43.

8. 1,1,2,2-Tetra-(3-nitro-4-oxyphenyl)-äthan (VIII?).

In einer Lösung von 0,5 g IV in 30 ccm Eisessig wurde in kleinen Portionen $NaNO_2$ eingetragen. Das durch H_2O gefällte Rohprodukt ließ sich aus verd. Essigsäure kristallisieren. Gelbe verwachsene Stäbchen, die sich über 300° allmählich zersetzen.

$C_{26}H_{18}O_{12}N_4$. Ber. N 9,69. Gef. N 9,97.

9. Oxydation des Tetra-(*p*-methoxyphenyl)-äthans (V).

In eine heiße Lösung von 1,4 g Chromsäureanhydrid in 10 ccm Eisessig wurde 1 g V in kleinen Portionen eingetragen. Die nach dem Ausfällen mit H_2O erhaltenen Kristalle erwiesen sich mit 4,4'-Dimethoxy-benzophenon (IX) identisch. Schmp. und Mischschmp. 140,5°.

Nach Abtrennung der Chromsalze aus dem anfallenden Filtrat konnte nach Ausschütteln mit Äther aus diesem etwas Anissäure gewonnen werden. Schmp. 179°. Mischschmp. mit einem synthetischen Produkt 179°.

Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Wiesenberger danken wir für die Ausführung der Mikroelementaranalysen.

¹⁴ L. Gattermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2875 (1895).