

stallen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser bei 141.5° schmolzen. Es ist in Äther schwer, in Äthanol, Chloroform und Benzol leicht löslich. $[\alpha]_D^{25}$ in Chloroform: +97.60° (1.90-proz. Lösg.); $[\alpha]_D^{25}$ in Benzol: +101.8° (2.59-proz. Lösg.).

$C_{16}H_{15}O_2NS$ (213.3) Ber. C 56.31 H 7.09 N 6.57 Gef. C 56.75 H 7.29 N 7.05.

b) *d*-Fenchon-sulfonsäureamid (IX): Nach sorgfältiger Abtrennung des Anhydramids durch wiederholtes Einengen der Mutterlauge von a) krystallisierte schließlich aus der konz. Lösung das leicht lösliche Amid aus. Es bildet weiße Nadeln vom Schmp. 103° und ist in Äthanol, Aceton, Chloroform und heißem Benzol leicht, in kaltem Benzol und Petroläther hingegen schwer löslich; $[\alpha]_D^{25}$: +46.00° (3.10-proz. in Chloroform).

$C_{16}H_{17}O_2NS$ (231.3) Ber. C 51.92 H 7.41 N 6.06 Gef. C 52.28 H 7.06 N 6.53.

c) Zur Überführung in das Anhydramid wurde das Amid kurze Zeit mit konz. Salzsäure erhitzt oder in kalter konz. Schwefelsäure gelöst, worauf nach wenigen Minuten das Anhydramid in Blättchen vom Schmp. 141° auskrystallisierte (Misch-Schmp. mit Anhydramid a). Dagegen konnte die Überführung des Amids in das Anhydramid durch Anwendung wasserabspaltender Mittel, wie durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid oder durch Stehenlassen über Diphosphorpentoxyd, nicht erreicht werden.

73. Hermann Richtzenhain: Oestrogene Stilben- und Diphenyläthan-Derivate, II. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 8. April 1949.)

Es wird über eine verbesserte Synthese von 4,4'-Dioxy-2,2'-diäthylstilben sowie über einige Methoxy-äthylbenzoesäuren berichtet.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ über die Synthesen des 3,3'-Dioxy-2,2'-diäthylstilbens sowie einiger weiterer oestrogener Verbindungen erwähnte ich die Absicht, 4,4'-Dioxy-2,2'-diäthylstilben (I) sowie das α,β -Bis-[4-oxy-2-äthylphenyl]-äthan (II) darzustellen. Leider konnte ich wegen des Fehlens der Originalliteratur erst nach Abschluß der Versuche feststellen, daß beide Verbindungen bereits bekannt waren. W. H. Linnell und H. S. Shaikmahamud²⁾ stellten aus 4-Methoxy-2-äthylbenzaldehyd den Thioaldehyd her; diesen verwandelten sie durch Erhitzen mit Kupferpulver in 4,4'-Dimethoxy-2,2'-diäthylstilben (III), welches zu I entmethyliert wurde. B. R. Baker³⁾ stellte aus dem gleichen Aldehyd über die Dihydroverbindung des Aldazins das α,β -Bis-[4-methoxy-2-äthylphenyl]-äthan (IV) her, welches zu II entmethyliert wurde.

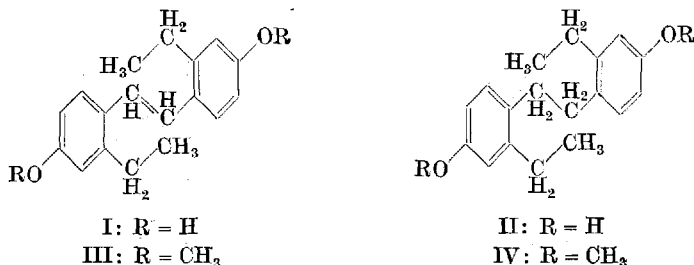
Meine Synthese von I nimmt den gleichen Verlauf wie die von Linnell und Shaikmahamud beschriebene, wobei ich allerdings eine Ausbeute von 25% (bez. auf Methoxy-äthylbenzaldehyd) erzielen konnte gegenüber 0.6% (bez. auf Thioaldehyd) der englischen Autoren. II erhielt ich durch Hydrierung von III und Entmethylierung. Die Schmelzpunkte der Verbindungen I-IV stimmen mit den Literaturangaben überein. I und II erwiesen sich erst bei einer Dosierung von 1 mg pro Maus wirksam.

¹⁾ I. Mitteil.: H. Richtzenhain u. M. Meyer-Delius, B. 81, 81 [1948].

²⁾ Quart. Journ. of Pharmacy and Pharmacology 15, 384 [1942].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 65, 1572 [1943]; von dieser bereits in der I. Mitteil. zitierten Arbeit stand mir damals nur ein unvollständiges Referat zur Verfügung, aus welchem die Synthese von I nicht zu entnehmen war.

Den als Ausgangsmaterial dienenden 4-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd, den Baker aus 3-Äthyl-phenol nach Gattermann in 21-proz. Ausbeute erhielt, stellte



ich nach Reimer-Tiemann her. Hierbei erhält man ihn allerdings nur mit 2.5% Ausbeute neben 2-Oxy-4-äthyl- und 2-Oxy-6-äthyl-benzaldehyd sowie einem Dialdehyd vom Schmp. 86°. Das durch Destillation nicht trennbare Gemisch von 2-Oxy-4-äthyl- und 2-Oxy-6-äthyl-benzaldehyd liefert nach der Methylierung bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat als Hauptprodukt die ölige 2-Methoxy-4-äthyl-benzoessäure (Amid: Schmp. 126°) neben 2-Methoxy-6-äthyl-benzoessäure (Amid: Schmp. 147°). Da bei einer Kolbeschen Synthese mit 3-Äthyl-phenol die Carboxygruppe sicher überwiegend in die *p*-Stellung zur Äthylgruppe und nicht zwischen der Oxy- und Äthylgruppe eintritt, wurde diese Reaktion zur Entscheidung über die Konstitution der beiden Säuren herangezogen. Die entstehende 2-Oxy-4-äthyl-benzoessäure bleibt nach der Methylierung ölig und liefert dann ein mit dem oben beschriebenen identisches Amid vom Schmp. 126°. Der mit Wasserdampf nur schwer flüchtige Dialdehyd gibt ein öliges Methylprodukt, das mit Permanganat zu einer Aldehydsäure vom Schmp. 169° oxydiert werden kann. Der mit Wasserdampf nicht flüchtige 4-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd liefert nach der Methylierung bei der Permanganat-oxydation die 4-Methoxy-2-äthyl-benzoessäure vom Schmp. 120°.

Beschreibung der Versuche.

Reimer-Tiemannsche Synthese mit 3-Äthyl-phenol: Zu einer Lösung von 54 g 3-Äthyl-phenol in 260 g 50-proz. Natronlauge gibt man unter lebhaftem Rühren bei 70–80° 100 g Chloroform in kleinen Anteilen. Nach 1-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wird die Reaktionsmischung mit Schwefelsäure angesäuert. Es scheidet sich ein zähes braunes Öl ab, welches zum größten Teil in Methylenchlorid löslich ist. Aus diesem Anteil werden mit Natriumhydrogensulfid die Aldehyde abgetrennt, welche nach Zersetzung ihrer Natriumhydrogensulfid-Verbindungen durch Schwefelsäure mit Wasserdampf destilliert werden. Man erhält zunächst 20 g eines leicht flüchtigen Aldehydgemisches (Sdp.₁₄ 112 bis 116°), dann einen schwerer flüchtigen, im Kühler erstarrenden Anteil an Dialdehyd, welcher nach dem Umkrystallisieren aus Benzin bei 86° schmilzt.

C₁₀H₁₀O₃ (178.2) Ber. C 67.40 H 5.66 Gef. C 67.44 H 5.62.

Der nichtflüchtige 4-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd wird durch Destillation und Umkrystallisieren aus Petroläther gereinigt; Schmp. 51–52° (Ausb. 2.5% d.Th.).

Methylierung und Oxydation des leichtflüchtigen Aldehydgemisches: 20 g Gemisch werden in 100 cm Methanol und 25 cm Dimethylsulfat gelöst und durch Zugabe von 30-proz. Kalilauge bis zur bleibenden alkalischen Reaktion methyliert. Das alkalilunlösliche Methylprodukt wird in 120 cm Aceton und 60 cm Wasser gelöst. Nach langsamer Zugabe von 16 g Kaliumpermanganat bei 40° erhält man nach der üblichen Aufarbeitung noch 9.6 g Aldehyd zurück, der nochmals in der gleichen Weise oxydiert

wird. Man erhält so 16.2 g eines Säuregemisches neben 2.5 g nicht oxydiertem Material. Beim Behandeln des öligen Säuregemisches mit wenig Benzol erhält man als Rückstand 3.7 g 2-Methoxy-6-äthyl-benzoessäure, welche nach dem Umkrystallisieren aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 147° bildet.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.2) Ber. C 66.64 H 6.71 Gef. C 66.68 H 6.70.

Das daraus über das Säurechlorid hergestellte Amid krystallisiert aus Wasser in farblosen Blättchen vom Schmp. 149°.

$C_{10}H_{13}O_2N$ (179.2) Ber. C 66.96 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.91 H 7.33 N 7.74.

Die im Benzol verbliebene 2-Methoxy-4-äthyl-benzoessäure bleibt nach Entfernung des Lösungsmittels ölig. Ihr Amid krystallisiert aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 126°.

$C_{10}H_{13}O_2N$ (179.2) Ber. C 66.96 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.93 H 7.36 N 7.87.

Methylierung und Oxydation des Dialdehyds $C_{10}H_{10}O_3$: Nach einer wie oben durchgeführten Methylierung erhält man ein öliges Methylprodukt. Werden 0.26 g von diesem in 5 ccm Aceton und 1 ccm Wasser mit 0.35 g Kaliumpermanganat bei 40° oxydiert, so erhält man eine aus Wasser in derben Prismen krystallisierende Aldehydsäure vom Schmp. 169°.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208.2) Ber. C 63.45 H 5.81 Gef. C 63.36 H 5.81.

4-Methoxy-2-äthyl-benzoessäure: 4-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd wird wie das oben erwähnte Aldehydgemisch methyliert. Oxydiert man 0.2 g des Methylprodukts in 5 ccm Aceton und 1 ccm Wasser bei 40° mit 0.18 g Permanganat, so erhält man 4-Methoxy-2-äthyl-benzoessäure, welche aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 120° krystallisiert.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.2) Ber. C 66.64 H 6.71 Gef. C 66.68 H 6.73.

2-Oxy-4-äthyl-benzoessäure: Das trockene Phenolat aus 5.15 g 3-Äthylphenol und 1.72 g Natriumhydroxyd wird 6 Stdn. mit trockener Kohlensäure behandelt unter Steigerung der Temperatur von 110 bis 200°. Nach dem Ansäuern des Reaktionsprodukts erhält man 1.23 g einer aus Wasser in farblosen Nadeln vom Schmp. 124° krystallisierenden Säure, welche mit Eisenchlorid eine Violettfärbung gibt.

$C_9H_{10}O_3$ (166.2) Ber. C 65.04 H 6.07 Gef. C 65.01 H 6.20.

Bei der Methylierung erhält man daraus eine ölige Säure, deren Amid bei 126° schmilzt und mit dem oben beschriebenen vom gleichen Schmelzpunkt identisch ist.

4.4'-Dioxy-2.2'-diäthyl-stilben (I): 3.6 g 4-Methoxy-2-äthyl-benzaldehyd werden in 30 ccm 5-proz. alkohol. Salzsäure gelöst und die Lösung unter Kühlung in einer Kältemischung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Der Thioaldehyd (1.7 g) scheidet sich teils fest, teils ölig aus und wird nach 24 Stdn. abgetrennt. Er wird mit der achtfachen Menge Kupferbronze gemischt und teilweise aus kleinen Retorten i. Vak. destilliert. Man erhält ein sofort krystallisierendes Destillat, welches nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 97° schmilzt. Die Mutterlange des Thioaldehyds wird nach Entfernung des Lösungsmittels ebenso behandelt. Ausb. an Methoxy-Derivat III 1.15 g (35% d. Th.).

0.165 g III werden mit 1.2 g Kaliumhydroxyd in 5 ccm Butanol 20 Stdn. auf 200° erhitzt. Die nach dem Ansäuern erhaltene Dioxyverbindung I wird aus Benzol + Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 151°; Ausb. 0.112 g.

α . β -Bis-[4-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (II): 0.5 g III werden in 20 ccm Eisessig mit 100 mg vorher reduziertem Platinoxid-Katalysator hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung (1 Stde.) wird der Katalysator abgetrennt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand krystallisiert aus Methanol in derben Krystallen vom Schmp. 62°. Die Entmethylierung mit Eisessig-Bromwasserstoffsäure liefert II vom Schmp. 133°.