

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

90. Jahrg. Nr. 10

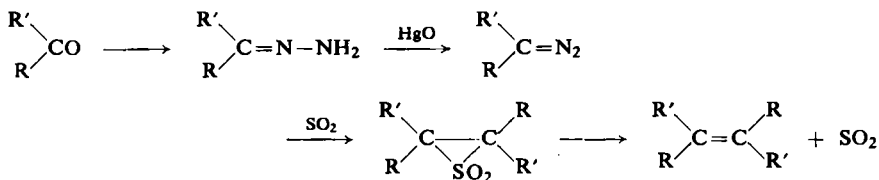
S. 2101—2434

GERHARD HESSE und ERNST REICHOLD¹⁾Über die Einwirkung von Schwefeldioxyd auf Diazoverbindungen, I
DODEKAHYDRO-DIÄTHYLSTILBENAus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen
(Eingegangen am 4. Juni 1957)

Das in beiden Benzolkernen hydrierte Diäthylstilben wird synthetisch erhalten.

Die folgenden Versuche wurden durch den Wunsch veranlaßt, kernhydrierte 1.2-Diäthylstilbene synthetisch zugänglich zu machen, um bei geeigneter Substitution androgene Wirkstoffe²⁾ oder Verbindungen mit den pharmakologischen Eigenschaften pflanzlicher Herzgifte³⁾ zu erhalten. Dazu wollten wir die elegante Synthese von L. v. VARGHA und E. KOVÁCS⁴⁾ auf hydroaromatische Ketone übertragen.

Nach H. STAUDINGER und F. PFENNINGER⁵⁾ erhält man aus Benzophenon-hydraxon durch Dehydrierung mit Quecksilber(II)-oxyd Diphenyldiazomethan, das sich mit Schwefeldioxyd zu Tetraphenyläthylensulfon umsetzen läßt; dieses cyclische Sulfon zerfällt beim Erhitzen unter Bildung von Tetraphenyläthylen ($R=R'=\text{Phenyl}$).



Ganz entsprechend verläuft die Reaktionsfolge bei Propiophenon und verschiedenen *p*-substituierten Derivaten unter Bildung von Diäthylstilbenen⁴⁾. Dabei ist das cyclische Sulfon so unbeständig, daß es in keinem Fall isoliert werden konnte, die letzte Stufe der Reaktionsfolge also gespart wird. Die Aussicht, auf diesem Wege auch aliphatisch-hydroaromatisch substituierte Äthylene zu erhalten, schien hiernach recht gut zu sein.

¹⁾ Dissertat. Univ. Erlangen 1955.

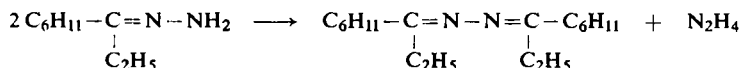
²⁾ W. SCHÖLLER, H. H. INHOFFEN, K. STEINRÜCK und O. HÖSS, Amer. Pat. 2182864 [1946]; C. 1946 I, 1432.

³⁾ W. H. LINNELL und F. SAID, J. Pharmacy Pharmacol. 1, 151 [1949].

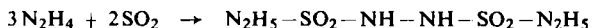
⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 794 [1942]. ⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 1941 [1916].

Das benötigte Äthyl-cyclohexylketon⁶⁾ erhielten wir aus Propionylchlorid und Cyclohexen in Analogie zur Synthese des Hexahydroacetophenons von C. D. NENITZESCU und E. CIORANESCU⁷⁾. Der Anwendungsbereich dieser Methode wird dadurch erweitert.

Das Hydrazon mußte in zwei Stufen hergestellt werden. Mit Hydrazinhydrat setzt sich das Keton zum Ketazin um, aus dem durch längeres Erhitzen mit überschüssigem Hydrazin im Bombenrohr das Hydrazon erhalten wurde. Dieses ist destillierbar (65–68°/0.05 Torr), disproportioniert sich dabei aber teilweise in Hydrazin und das Azin des Ketons. Schon bei Raumtemperatur tritt dieser Zerfall langsam ein.



Er wird durch Schwefeldioxyd außerordentlich beschleunigt. Dieses setzt sich dann mit dem gebildeten Hydrazin weiter zum Hydrazinsalz der *symm.* Hydrazin-disulfinsäure⁸⁾ um,



das aus Petrolätherlösung alsbald ausfällt. Mit dieser Reaktion kann man in der folgenden Stufe auf Vollständigkeit der Umsetzung prüfen.

Die Dehydrierung des Hydrazons zum Äthyl-cyclohexyl-diazomethan mit Quecksilber(II)-oxyd in Petrolätherlösung gelingt nur, wenn das Oxyd freies Alkali enthält; am besten setzt man dem Ansatz etwas alkoholische Kalilauge als Katalysator zu⁹⁾. Andere Oxydationsmittel (Ag_2O , PbO_2 , MnO_2) versagten vollkommen. Die orangefarbene Lösung des Diazomethans entwickelt schon bei 0° langsam Stickstoff und muß daher sogleich weiterverarbeitet werden. Dies erfolgt am besten durch Aufblasen von gasförmigem Schwefeldioxyd auf die Oberfläche der gekühlten Lösung. Ihr Rückstand, ein gelbgrüner Sirup, etwa zur Hälfte aus dem Azin des Äthyl-cyclohexylketons bestehend, liefert beim Anreiben mit Methanol farblose, lichtempfindliche Kristalle der Zusammensetzung $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{SO}_2$. Die Entbindung des Schwefeldioxyds hat also noch nicht stattgefunden; darüber hinaus ist auch noch Stickstoff im Molekül geblieben.

Das Rohkristallisat läßt sich durch Umkristallisieren in 2 isomere Stoffe zerlegen. Die übereinstimmenden Ultraviolett-spektren (Maxima bei 213 μ , $\log \epsilon$ 3.18, und 374 μ , $\log \epsilon$ 2.28) machen es äußerst wahrscheinlich, daß es sich um Stereoisomere handelt, denn die Art, Zahl und Anordnung der Chromophore muß in ihnen gleich sein.

Nach der Bildungsweise könnte es sich um die *cis-trans*-isomeren Formen eines 1.1-Dioxo-1.2.3-thiadiazolins (I) handeln, wie es STAUDINGER⁵⁾ als Zwischenprodukt bei der Umsetzung des Diphenyldiazomethans mit Schwefeldioxyd angenommen hat. In diesem Falle wäre eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung gebildet worden. Es zeigte sich aber, daß bereits Filtrieren der Petrolätherlösung durch neutrales Alu-

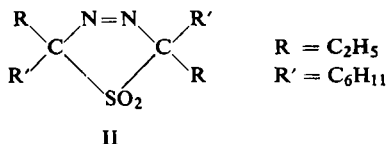
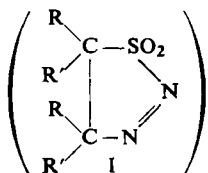
⁶⁾ C. HELL und O. SCHAAL, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 2232 [1909].

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1820 [1936]; Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. IV, Tl. 2, S. 110; Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

⁸⁾ F. EPHRAIM und H. PIOTROWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 386 [1911].

⁹⁾ M. J. GILLIBRAND und A. H. LAMBERTON, J. chem. Soc. [London] 1949, 1883.

miniumoxyd genügt, um das Schwefeldioxyd restlos abzulösen und reines Ketazin zurückzubilden. Die gleiche Zersetzung erleiden beide Isomeren bei langsamem Erhitzen auf 180°. Wir bevorzugen daher die Formulierung als 1.1-Dioxo-2.5-diäthyl-2.5-dicyclohexyl-1.3.4-thiadiazolin (II), das auch in zwei isomeren Formen, von denen eine ein Racemat sein müßte, vorliegen kann.



Es wurde dann vergeblich versucht, umgekehrt aus dem Ketazin durch Anlagerung von Schwefeldioxyd, das, zugleich als Lösungsmittel dienend, in großem Überschuß vorhanden war, die beiden Verbindungen zu erhalten. Nach 8tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur konnte neben Hexahydropropiophenon lediglich ein farbloser, in allen Lösungsmitteln unlöslicher Stoff erhalten werden, der auffallend niedrige C,H-Werte gab und viel Stickstoff und Schwefel enthielt (C 19.2 H 5.9 N 16.9 %). Auch in Gegenwart des gleichen Aluminiumoxyds, mit dem die Spaltung des ringförmigen Diazosulfons erreicht worden war, gelang die Zusammenlagerung nicht.

Im Vergleich mit den Zwischenprodukten in der Diphenyl- und Äthyl-phenyl-Reihe erscheint das hydroaromatisch substituierte Azosulfon ziemlich beständig. Kommt es aber zum Zerfall, so wird Schwefeldioxyd vor dem Stickstoff abgespalten und man erhält das Azin zurück. Bei sehr raschem Erhitzen auf mehr als 200° wird auch der Stickstoff größtenteils entbunden. Aus solchen Ansätzen konnte dann das gesuchte Diäthyl-dicyclohexyl-äthylen isoliert werden. Die erwartete Konstitution wurde durch Ozonspaltung zu Hexahydropropiophenon bestätigt. Welches Stereoisomere vorliegt, haben wir bisher nicht ermittelt; die Bedingungen, unter denen es entsteht, sprechen aber für die *trans*-Form. Somit wäre es also der Grundkörper der gesuchten Androgene.

Als Nebenprodukt der Pyrolyse wurden ca. 30% d.Th. an Azin gefunden. Die Menge entspricht ziemlich genau dem in der Bilanz der Gasanalyse fehlenden Stickstoff. In kleiner Menge fiel weiter ein fester farbloser Stoff an, der dem aus dem Azin und Schwefeldioxyd erhaltenen Produkt ähnelt.

Es liegt nahe, bei der thermischen Spaltung einen Verlauf in zwei Stufen zu vermuten. Das Äthylenderivat müßte dann bei der hohen Brenztemperatur aus dem zunächst gebildeten Azin entstehen. In der aromatischen Reihe ist diese Reaktion bekannt; beispielsweise gibt Benzaldazin bei der Pyrolyse Stilben¹⁰⁾. Sollte sie auch hier durchführbar sein, so wäre der Umweg über die Diazoverbindung unnötig. Es ist uns aber nicht gelungen, das Azin des Hexahydropropiophenons in dieser Weise zu spalten.

Das Azin siedet unter Normaldruck zunächst unzersetzt, verharzt aber schließlich bei längerem Erhitzen. Im Bombenrohr bei 300° wird eine größere Menge Ammoniak gebildet. Wahrscheinlich wird die Bindung zwischen den Stickstoffatomen vom Wasserstoff der hy-

¹⁰⁾ TH. CURTIUS und R. JAY, J. prakt. Chem. [2] 39, 45 [1889].

drierten Ringe reduziert. Es fiel nämlich eine Fraktion an, die an feuchter Luft Ammoniak bildet und aus der das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Hexahydropropioiphenons zu erhalten war, in der also dessen Imin vorliegen dürfte. Ein Äthylenderivat konnte in keinem Fall gefunden werden.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (Roche-Fonds) und dem „FONDS DER CHEMIE“ danken wir für die Überlassung von Apparaten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Hexahydropropioiphenon-azin: 70 g (0.5 Mol) *Hexahydropropioiphenon*⁷⁾ wurden mit 17 g (0.3 Mol) *Hydrazinhydrat* zusammen in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und etwa 40 Stunden im Ölbad unter Rückfluß gekocht. Äthanol, überschüssiges Hydrazinhydrat und das bei der Umsetzung gebildete Wasser wurden anschließend im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert. Das *Azin* ging bei 126--128°/0.05 Torr als schwach grünlichgelbe Flüssigkeit über, Ausb. 50 g (72 % d. Th.).

$C_{18}H_{32}N_2$ (276.5) Ber. C 78.20 H 11.67 N 10.13 Gef. C 78.40 H 11.60 N 9.94

Hexahydropropioiphenon-hydrazon: 13.8 g (0.05 Mol) des *Azins* wurden im Bombenrohr mit 2.4 g (0.075 Mol) wasserfreiem *Hydrazin*¹¹⁾ ca. 40 Stdn. auf 165° erhitzt. Nach dem Erkalten sollte im Rohr kein wesentlicher Überdruck sein. Das überschüssige Hydrazin wurde im Wasserstrahlvakuum unter Stickstoff bei 40° entfernt und anschließend an der Ölpumpe fraktioniert. Bei 65--68°/0.05 Torr ging das *Hydrazon* als farbloses Öl über, 12.5 g (82 % d. Th.).

$C_9H_{18}N_2$ (154.3) Ber. C 70.07 H 11.76 N 18.16 Gef. C 69.94 H 11.72 N 18.22

Bei Raumtemperatur tritt nach 2-3 Tagen merkliche Disproportionierung zu Ketazin und Hydrazin ein, die durch Verunreinigungen beschleunigt wird. Bei -15° ist die Substanz mehrere Wochen haltbar. Manche Rohprodukte lassen sich unter den angegebenen Bedingungen nicht unzersetzt destillieren, ohne daß wir die Ursache angeben können. Für die weitere Umsetzung wurde daher später das frisch hergestellte, aber nicht destillierte Rohprodukt nach Entfernung des überschüss. Hydrazins durch Destillation verwendet.

1.1-Dioxo-2.5-diäthyl-2.5-dicyclohexyl-1.3.4-thiadiazolin (II): In einem Zentrifugenbecher (250 ccm) mit passendem Stopfen, der einen Rührer, Gaszu- und -ableitungsrohr und einen Einfüllstutzen trug, wurden unter Stickstoff 150 ccm Petroläther (35-55°) auf 0° gekühlt. Nun fügte man 12 g (0.08 Mol) *Hexahydropropioiphenon-hydrazon* und 3 ccm 8-proz. absol. alkoholische Kalilauge zu. In die schwach getrübe Lösung wurden unter Eiskühlung und ständigem Rühren 35 g (0.16 Mol) gelbes Quecksilber(II)-oxyd eingetragen, bei nicht destilliertem Hydrazon 5 g mehr. Unter geringer Stickstoffentwicklung in der Lösung färbte sich die Suspension grau-grün, und die Lösung nahm eine orangerote Farbe an. Die vollständige Oxydation dauerte 20-45 Minuten. Zur Kontrolle entnahm man etwas von der klaren Lösung und leitete in einem Reagenzglas Schwefeldioxyd ein; war noch Hydrazon vorhanden, so schieden sich klebrige Flocken von hydrazindisulfinsaurem Hydrazin aus, die sich an der Wandung festsetzten. War die Reaktion beendet, so wurde das Zentrifugenglas abgenommen, mit einer Korkscheibe verschlossen und 1 Min. bei 3500 Umdr. zentrifugiert. Die klare, rote Lösung des Äthyl-cyclohexyl-diazomethans wurde schnell in einen mittels Kä t-mischung vorgekühlten Rundkolben umgegossen. In diesem leitete man auf die Oberfläche unter Schwenken im Kühlbad einen nicht zu langsamen Strom von *Schwefeldioxyd*. Unter heftiger Stickstoffentwicklung schwand die rote Farbe. Die gelbliche, trübe Lösung wurde in diffusum

*) Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

¹¹⁾ Org. Syntheses 24, 53 [1944].

Licht bei Raumtemperatur i. Vak. der Wasserstrahlpumpe auf die Hälfte eingengt, filtriert und dann das Lösungsmittel restlos abgezogen. Es hinterblieb ein gelbgrüner Sirup. Er wurde mit 20–25 ccm Methanol angerieben und anschließend 2 Tage bei -15° der Kristallisation überlassen. Das Rohkristallisat schmolz bei $75-100^{\circ}$, 4,8 g (36 % d. Th.).

Durch fraktioniertes Kristallisieren aus Methanol, evtl. unterstützt durch Aussortieren der Kristalle unter einem Mikroskop, konnten 2 Isomere rein erhalten werden.

1. Höherschmelzende Form, Oktaeder, Schmp. $111-112^{\circ}$.

$C_{18}H_{32}O_2N_2S$ (340.5) Ber. C 63.59 H 9.47 N 8.23 S 9.42

Gef. C 64.05 H 9.45 N 8.58 S 9.42

2. Tieferschmelzende Form, sechsseitige Plättchen oder Prismen, Schmp. $89-90^{\circ}$.

Gef. C 63.42 H 9.30 N 8.18 S 9.86

Beide lösen sich leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln, mäßig in Methanol. Die Kristalle werden am Licht oberflächlich grün und schmierig; sie werden deshalb nicht ganz farblos erhalten. Beim Erhitzen auf ca. 180° geben beide das Azin des Hexahydropropiofenons, das durch Umsetzung mit saurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung zum entsprechenden Dinitrophenylhydrazon (Schmp. $149-150^{\circ}$) erkannt wurde.

Spaltung an Aluminiumoxyd: 1 g Isomerengemisch wurde in 50 ccm Petroläther (35 bis 55°) gelöst und bei Raumtemperatur durch eine Trennsäule (200×10 mm) mit Aluminiumoxyd (Woelm, zur chromatographischen Analyse, neutral, Akt. I) filtriert und mit 100 ccm Petroläther nachgewaschen. Im Durchlauf waren 750 mg (93 % d. Th.) Hexahydropropiofenon-azin enthalten.

Dodekahydro- α,β -diäthylstilben: 5 g des Isomerengemischs (0.015 Mol) wurden in einzelnen Portionen von 0.5 g in einem kleinen Säbelkolben durch Eintauchen in ein Metallbad von 240° zersetzt. Die Substanz gab zunächst eine grünliche Schmelze, die dann stürmisch Gase entwickelte. Es entwichen Schwefeldioxyd und Stickstoff (70 % d. Th.). Ein Teil des Reaktionsprodukts destillierte in den Säbel; am Hals setzte sich ein unlöslicher farbloser Stoff ab. Nach Beendigung der Gasentwicklung ließ man abkühlen und spülte die Reaktionsprodukte mit Äther in einen Rundkolben. Die gesammelten Ätherlösungen wurden filtriert und der Äther verdampft. Bei -15° kristallisierten über Nacht 350 mg (9.6 % d. Th.) aus, die aus Methanol umkristallisiert und dann, bei $75-80^{\circ}/12$ Torr sublimiert, 300 mg farbloser Kristalle gaben; Schmp. $76-77^{\circ}$.

$C_{18}H_{32}$ (248.4) Ber. C 87.02 H 12.98 Gef. C 86.81 H 13.18 Mol.-Gew. (in Campher) 232

Durch fraktionierte Destillation des nicht kristallisierten Anteils wurden noch Hexahydropropiofenon-azin (30 % d. Th.) und höher siedende Anteile erhalten.

Ozonspaltung: 100 mg (0.4 mMol) *Dodekahydro- α,β -diäthylstilben* in 15 ccm Chloroform wurden bei -10° ozonisiert (3facher Überschuß) und die Lösung eingedampft. Zur Spaltung des Ozonids wurde mit 3 ccm 2*n* HCl 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. 8 ccm einer 2.7-proz. alkoholischen Lösung von schwefelsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin fällten ein gelbes Dinitrophenylhydrazon aus (210 mg, 82 % d. Th.). Aus Essigester orangegelbe Nadeln, Schmp. $147-149^{\circ}$. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem entspr. Derivat des Hexahydropropiofenons war $148-150^{\circ}$.