

Versuch zur Enolisierung des Acetoxy- α -diketons.

10 mg des gelben Diketons werden 2 Stunden mit 5-proz. methanolischer Kalilauge am Rückfluss gekocht. Nachher wird aufgearbeitet und mit 1 Tropfen Pyridin und 3 Tropfen Acetanhydrid acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man ein Produkt, das nach Schmelzpunkt und Mischprobe identisch ist mit dem Ausgangsmaterial.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule Zürich.

**65. Darstellung von Carbonsäuren der Stilbenreihe.
Über oestrogene Carbonsäuren VI¹⁾**

von **R. Neher** und **K. Miescher**.

(12. II. 46.)

Im Rahmen dieser Untersuchungsreihe wurde gezeigt, dass die durch hydrolytische Aufspaltung des 5-Rings des Oestrone und Equilenine entstandenen Oxy- und Monocarbonsäuren, die Doisy- und Bisdehydro-doisy-säuren, sich durch besonders hohe Wirksamkeit auszeichnen. War man bisher der Auffassung, dass die Anwesenheit von Oxy- und Ketogruppen (Oestron, Equilenin) oder auch von Hydroxylgruppen allein (Oestradiol, Oestriol) im Kerngerüst ein wesentliches Erfordernis für die physiologische Aktivität sei, so zeigte sich jetzt, dass auch das Vorhandensein einer Carboxylgruppe keineswegs den erwarteten dystherapeutischen Einfluss auszuüben braucht.

Nun ist eine Reihe künstlicher Oestrogene bekannt geworden, die in ihrer Wirkung den natürlichen mehr oder weniger gleichen. Sie enthalten ebenfalls 2 Hydroxylgruppen, wie das Stilboestrol oder das Hexoestrol, oder verätherte Hydroxylgruppen, wie das p,p-Dimethoxy-triphenyl-brom-äthylen. Es stellte sich nun die Frage, ob man bei Ersatz der einen funktionellen Gruppe dieser Verbindungen durch eine Carboxylgruppe nicht ebenfalls zu hochwirksamen Derivaten gelangen könnte. Allerdings hatten bereits *Dodds* und *Lawson*²⁾ im Laufe ihrer umfangreichen Prüfungen drei Mono- und Dicarbonsäuren ähnlicher Typen hergestellt, die sich aber als unwirksam erwiesen, trotzdem die entsprechenden Diphenole eine gewisse Aktivität zeigten, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht.

¹⁾ Über oestrogene Carbonsäuren V, siehe *Helv.* **28**, 1506 (1945).

²⁾ *E. C. Dodds* und *W. Lawson*, *Proc. Roy. Soc.* **125 B**, 222 (1937).

	Dosis*) in mg	Wirksamkeit an der Ratte % positiv
	100	100
	100	0
	100	100
	100	0
	100	100
	100	0

*) subcutane Injektion einer öligen Lösung.

Wenn auch diese Carbonsäuren eine Wirkung vermissen liessen, so durfte sie doch bei solchen Säuren der Stilbenreihe erwartet werden, die den hochwirksamen synthetischen Oestrogenen näher standen. Über die Herstellung derartiger Verbindungen soll im folgenden berichtet werden.

a) Darstellung der 4-Oxy- α , β -diäthylstilben-4'-carbonsäure (III).

Der Methyläther dieser Säure (IV) wurde bereits von *Jaeger* und *Robinson*¹⁾ aus 3-p-Anisyl-4-p-cyanphenyl-hexan-3-ol (I) durch aufeinanderfolgende Behandlung mit methanolischer Salzsäure und Natronlauge hergestellt²⁾.

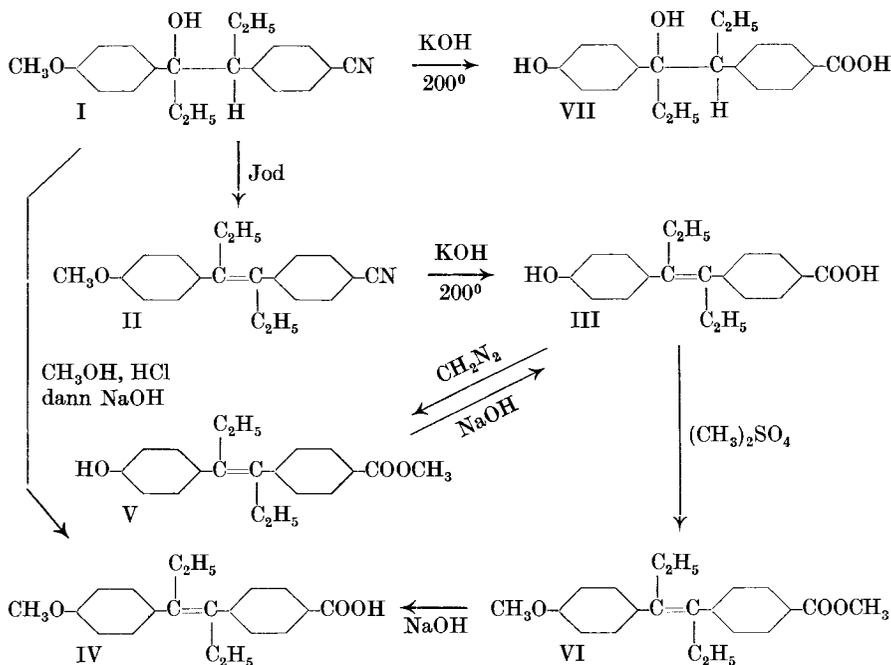
Auch wir gingen von der Verbindung I aus. Durch ihre Behandlung mit methanolischem Kali bei 200° entstand die Säure (VII), die 4-Oxy- α , β -diäthyl- β -oxy-dihydrostilben-4'-carbonsäure; dagegen gelangten wir durch Einwirkung von Jod in Xylol auf I zunächst zum Stilben II, das durch Verseifung mit methanolischem Kali bei 200° in die gewünschte Oxy-carbonsäure (III) vom Smp. 144–146° überging. Sie ist in Wasser sehr schwer löslich und lässt sich in Form ihres in der Kälte wenig löslichen Natriumsalzes aus wässriger Lösung aussalzen. Mit Acetanhydrid gewannen wir aus (III) ein Acetat.

Mit Diazomethan entstand aus der Oxy-carbonsäure (III) der Methylester (V), während mit Dimethylsulfat der Methoxymethylester (VI) gebildet wurde. Beide wurden ohne weitere Reinigung der

¹⁾ *R. Jaeger* und *R. Robinson*, *Soc.* **1941**, 744.

²⁾ Inzwischen wurde der Methyläther der Säure auch von *M. Rubin* und *H. Witschinsky*, *Am. Soc.* **66**, 1948 (1944), auf anderem Wege gewonnen.

Verseifung unterzogen, wobei der erstere wieder die Oxysäure (III), der letztere aber die Methoxysäure (IV) ergab. Die Methoxy-carbonsäure (IV) gewannen wir auch aus (I) nach *Jaeger* und *Robinson*.



Sie schmolz aus Alkohol umkrystallisiert bei 176–179°, nach Krystallisation aus Eisessig bei 167–171°; mit letzterem Lösungsmittel fanden die englischen Autoren einen Schmelzpunkt von 167°. In Analogie zur Stilboestrolreihe¹⁾ möchten wir unserer Oxy-carbonsäure (III) und ihren Derivaten die Transform zuschreiben, da wir die Wasserabspaltung mit Jod vornahmen.

Die katalytische Hydrierung von (III) mit Platin in Methanol oder mit Palladiummohr in Eisessig führte nach Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff praktisch zum Stillstand. Offenbar entstand dabei ein Gemisch der beiden möglichen Racemate der 4-Oxy- α, β -diäthyl-dihydrostilben-4'-carbonsäure, das noch nicht eindeutig getrennt werden konnte.

Die Oxy-carbonsäure (III) wurde von Herrn Dr. *Tschopp* in unserer biologischen Abteilung im Oestrustest an der Ratte untersucht. In Tabelle 1 ist der Schwellenwert bei subcutaner Zufuhr in Öl wie

¹⁾ *F. v. Wessely*, Z. angew. Ch. **53**, 199 (1940).

bei stomachaler in 50-proz. Alkohol, ferner die Oestrusdauer in Tagen bei Verabreichung grösserer Dosen angeben.

Tabelle 1.

Schwellenwert in γ		Oestrusdauer in Tagen		
subcutan	stomachal	subcutan		stomachal
		100 γ	1000 γ	1000 γ
10—20	20—30	2—3	ca. 4	ca. 4—5

Es besteht in der Tat eine beschränkte Wirksamkeit, die aber bei weitem nicht an diejenige des Diäthyl-stilboestrols (Schwelle 0,3—0,4 γ) oder gar der Bisdehydro-doisylnsäure (Schwelle 0,1 γ) heranreicht. Der Methyläther der Säure IV erwies sich sogar bis zu Dosen von 1 mg als gänzlich wirkungslos¹⁾.

Das durch Hydrierung der Säure (III) mit Platin in Methanol erhaltene Isomerengemisch zeigte noch einen Schwellenwert von 50—70 γ . Bei einem durch Hydrierung mit Palladium in Eisessig gewonnenen, uneinheitlichen Krystallinat betrug er sogar bloss 700 γ . Offenbar war hier die weniger wirksame Komponente angereichert.

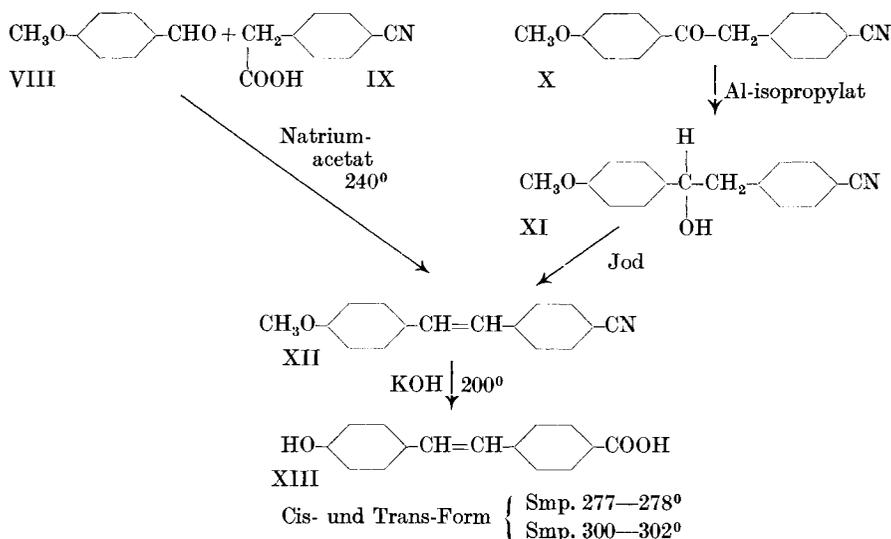
Nachdem die Oxy-carbonsäure (III) immerhin eine gewisse oestrogene Wirkung aufgewiesen hatte, schien es angezeigt, eine Reihe von Homologen und verwandten Verbindungen herzustellen, da von vorneherein nicht feststand, dass die Aktivität gerade beim diäthylierten Derivat ihr Maximum erreiche.

b) Darstellung der Homologen.

1. 4-Oxystilben-4'-carbonsäure (XIII).

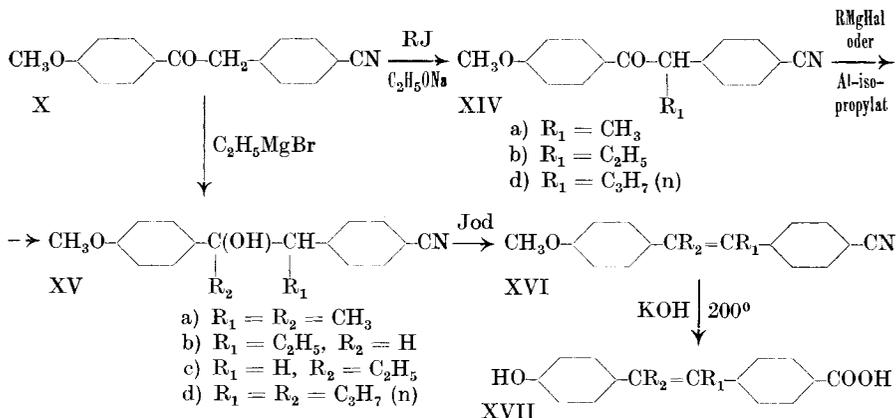
Zunächst stellten wir das 4-Methoxy-4'-cyanstilben (XII) dar. Wir gewannen es einerseits durch Kondensation von Anisaldehyd (VIII) mit p-Cyan-phenylessigsäure (IX), andererseits durch Reduktion von 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) zum Carbinol (XI) und nachfolgende Wasserabspaltung. Die alkalische Verseifung des Nitrils (XII) führte zur 4-Oxy-stilben-4'-carbonsäure (XIII) in Form eines Isomerengemisches, das sich in seine Komponenten, die cis- und trans-Form, trennen liess. Sie schmolzen um 132° bzw. 156° höher als die diäthylierte Säure. Ein ähnlicher Unterschied besteht auch zwischen den Schmelzpunkten des 4,4'-Dioxystilbens (280—284°; nur eine Form bekannt) und der Diäthyl-stilboestrole (142 bzw. 171°, cis und trans). Die eine der beiden isomeren Säuren führten wir in ihr Acetat über.

¹⁾ Vgl. auch *M. Rubin* und *H. Wishinsky*, l. c.



2. 4-Oxy- α , β -dimethylstilben-4'-carbonsäure (XVIIa).

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte ganz analog wie jene der Oxystilbensäure (III) aus dem 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) über das 4-Methoxy-4'-cyan- α -methyl-desoxybenzoin (XIa), das 2-p-Anisyl-3-p-cyanphenyl-butan-2-ol (XVa) und das 4-Methoxy-4'-cyan- α , β -dimethylstilben (XVIa). Bei dieser Synthese konnte ein zweites Isomeres nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Die Säure (XVIIa) führten wir in ihren Methylester über.



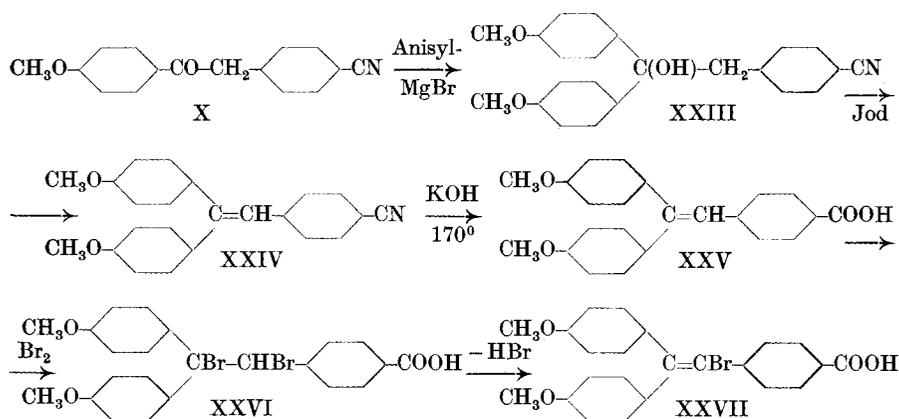
3. 4-Oxy- α -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIb).

Durch Reduktion von 4-Methoxy-4'-cyan- α -äthyl-desoxybenzoin (XIVb) gelangte man zum 1-p-Anisyl-2-p-cyanphenyl-butan-1-ol (XVb) und daraus durch Wasserabspaltung zum 4-Methoxy-4'-cyan-

**d) Darstellung von 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-äthylen (XXV)
und 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an diejenige des Tri-p-anisyl-bromäthylens¹⁾.

Zunächst wurde durch *Grignard*-Reaktion aus 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) das 1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthanol (XXIII) erhalten und aus diesem durch Wasserabspaltung das 1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthylen (XXIV). Die Verseifung der Nitrilgruppe führte zum 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-äthylen (XXV). Durch Bromaddition an (XXV) und HBr-Abspaltung aus dem unbeständigen Di-bromid (XXVI) gelangte man schliesslich zum 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).



Wirkungsvergleich der untersuchten Carbonsäuren.

In Tabelle 2 ist die oestrogene Wirkung der von uns dargestellten Carbonsäuren an der Ratte nach Versuchen von *E. Tschopp* im Vergleich zu entsprechenden bekannten Verbindungen der Stilboestrol- und der Triphenyl-äthylenreihe²⁾ wiedergegeben. Die Präparate wurden jeweils in Öl gelöst, unterteilt an zwei aufeinander folgenden Tagen, kastrierten weiblichen Ratten subcutan verabreicht³⁾. Die Anzahl der Tiere pro Dosis betrug fünf.

¹⁾ *Imperial Chemical Industries*, englische Patente 549200 und 559374 vom 4. Februar 1941 und 12. August 1942.

²⁾ *N. R. Campbell, E. C. Dodds und W. Lawson*, *Nature* **142**, 1121 (1938); *E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson und R. Robinson*, *Proc. Roy. Soc.* **127 B**, 140 (1939); *E. Kerschbaum, A. Kleedorfer, F. Prillinger, F. v. Wessely und E. Zajic*, *Naturwiss.* **27**, 131 (1939); *F. v. Wessely und H. Welleba*, *B.* **74**, 777 (1941); *Imperial Chemical Industries*, Engl. Patent 549200 vom 4. Februar 1941; *M. Rubin und H. Wishinsky*, l. c.

³⁾ Nur die 4-Oxy-stilben-4'-carbonsäure (XIII) vom Smp. 300–302° wurde als Na-Salz in wässriger Lösung appliziert.

Tabelle 2.

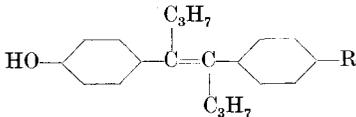
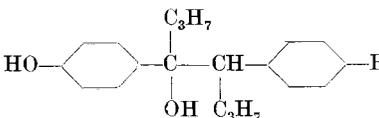
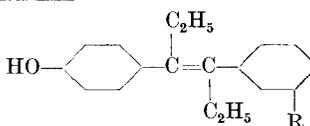
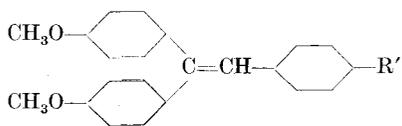
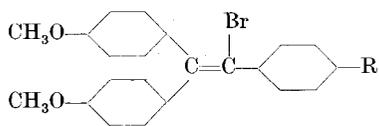
Phenole R = OH		Formeln	Carbonsäuren R = CO ₂ H R'' = CO ₂ CH ₃	
Wirk- samkeit % positiv	Dosis in γ		Dosis in γ	Wirk- samkeit % positiv
80 ¹⁾	500		1000	0 ²⁾
80	20		1000	0
—	—		500 1000	0 100 ³⁾
50	100		1000	0
50	100		1000	0
80 100	0,3 0,4		subcutan 10 20 stomachal 40	40 100 100
50	2,5		1000	0
100	rac. 500		50—70	60 ⁵⁾
100 ⁴⁾	meso 0,5			
100	50		100	0

1) Entweder cis- oder trans-Form. 2) cis- und trans-Form.

3) Dauer 14 Tage. 4) Nach *E. Tschopp*.

5) Isomerengemisch (Hydrierung in CH₃OH, Pt).

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Phenole R = OH R' = OCH ₃		Formeln	Carbonsäuren R = R' = CO ₂ H	
Wirk- samkeit % positiv	Dosis in γ		Dosis in γ	Wirk- samkeit % positiv
75	10		700 1000	40 100
—	—		1000	0
50 ¹⁾ 100 ¹⁾	2 5		1000	0
—	—		1000	0
100	20		1000	0

In der p-Oxy-stilben-p'-carbonsäure-Reihe zeigte bloss das diäthylierte Derivat und sein Hydrierungsprodukt eine gewisse Wirksamkeit, beim Dipropylderivat war sie schon sehr gering und fehlte bei den übrigen Homologen gänzlich. Auch das m-Carbonsäurederivat und die Triphenyl-äthylencarbonsäuren erwiesen sich als wirkungslos²⁾. Der in die Untersuchungen einbezogene Methylester der 4-Oxy- α , β -dimethyl-stilben-4'-carbonsäure besass im Unterschied zur freien Säure eine schwache, aber anhaltende Wirkung (Estereffekt).

¹⁾ Nach *E. Tschopp*.

²⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Über die oestrogene Wirksamkeit ähnlich gebauter α , β , β -Triphenyl-acrylsäuren berichteten soeben *A. Lacassagne* und Mitarb., *Exper.* **2**, 70 (1946). Sie ist aber mit 1—2 mg sehr gering. Als unwirksam erwies sich die m-Oxy- α , β -diphenyl-acrylsäure von *E. C. Dodds* und *W. Lawson*, *Proc. Roy. Soc.* **125 B**, 222 (1938).

Der Ersatz einer Phenol- durch die Carboxylgruppe führt in der untersuchten Reihe zu einem erheblichen Abfall des oestrogenen Effektes. Dagegen erweist sich die hohe Wirksamkeit der Carbonsäuren vom Doisylnolsäuretypus als eine ganz spezifische.

Experimenteller Teil¹⁾.

a) 4-Oxy- α , β -diäthylstilben-4'-carbonsäure (III).

4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X).

Die Darstellung von (X) erfolgte nach *Jaeger* und *Robinson* (loc. cit.). Das unter 0,5 mm bei 215—217° überdestillierende gelbe, sofort erstarrende Öl wurde aus 90-proz. Alkohol oder Benzol umkrystallisiert; man erhielt weisse Krystallblättchen vom Smp. 118—119°; die Ausbeute betrug maximal 45% der Theorie. Bei einem der Ansätze²⁾ konnte aus der alkoholisch-wässrigen Mutterlauge des 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin ein isomeres Produkt isoliert werden, welches aus Alkohol-Wasser in langen, fast farblosen Nadeln krystallisierte, bei 116—117° schmolz und mit (X) einen Mischschmelzpunkt von 93° ergab; es dürfte sich hierbei um das 2-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin handeln:

$C_{16}H_{13}O_2N$	Ber. C 76,50	H 5,18%
	Gef. „ 76,72	„ 5,01%

4-Methoxy-4'-cyan- α , β -diäthylstilben (II).

15,9 g des ausgehend von (X) dargestellten 3-p-Anisyl-4-p-cyan-phenylhexan-3-ols³⁾ (I) wurden mit 100 cm³ Xylol und 1 g Jod 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei allmählich Wasser und etwas Xylol abdestillierten. Nach Abkühlen wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand ging unter 0,8 mm bei 170—174° als gelbes, schwach blauviolett fluoreszierendes Öl über. Ausbeute 13,6 g (91,0% der Theorie).

$C_{20}H_{21}ON$	Ber. C 82,43	H 7,25	N 4,80%
	Gef. „ 82,26	„ 7,10	„ 4,59%

4-Oxy- α , β -diäthylstilben-4'-carbonsäure (III).

20 g Stilbennitril (II) wurden mit 75 g KOH und 260 cm³ Methanol im V₂A-Einchlussrohr bei 200° 10 Stunden verseift. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt und nach Verjagen des Methanols ausgeäthert, um neutrale Produkte (4,1 g, N-frei) zu entfernen. Die wässrige, alkalische Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert, ausgeäthert und die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung gründlich extrahiert. Aus der Sodalösung fiel nach Vertreiben des Ätherrestes beim Ansäuern mit HCl die rohe Oxycarbonsäure (III) bereits in fester Form aus. Durch Ausäthern erhielt man 13,4 g Rohprodukt (61,5% der Theorie). Dieses wurde in 2-n. Sodalösung in der Hitze gelöst und die Lösung eingengt. In der Kälte schied sich das Natriumsalz in Form weisser Krystalle aus. Falls sich die Krystallisation verzögerte, liess sie sich gut durch Zugabe von wenig Kochsalz auslösen.

Das Natriumsalz wurde abgetrennt und in wässriger Suspension mit verdünnter HCl, nötigenfalls in der Wärme, in die freie Säure übergeführt und diese nach dem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser durch Trocknen bei 80° im Hochvakuum vom Krystallwasser befreit. Sie schmolz bei 144—146°. Ausbeute 20—25% der Theorie.

$C_{19}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. „ 76,93	„ 6,86%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte korrigiert.

²⁾ Bei der Bereitung des p-Cyan-phenylessigsäure-chlorids wurde in diesem Fall ein Thionylchlorid anderer Qualität verwendet.

³⁾ *Jaeger* und *Robinson*, loc. cit.

Falls das Ausgangsprodukt (II) noch carbinolhaltig war, entstand neben der Oxy-säure (III) auch das Hexanol (VII), das jedoch leicht durch Sublimation im Hochvakuum bei etwa 50° abgetrennt werden konnte. Die Oxy-säure (III) ergab mit Diazomethan in Äther-Aceton ihren Methylester (V), der als Rohprodukt wieder der Verseifung mit NaOH unterzogen wurde und (III) zurücklieferte.

Acetat: 500 mg der Oxy-säure (III) wurden in 4,5 g Pyridin gelöst, mit 0,6 g Acetanhydrid versetzt und 24 Stunden stehen gelassen; hierauf wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert und das Pyridin entfernt. Nach dem Verdampfen des Äthers kristallisierten wir die 4-Acetoxy- α,β -diäthylstilben-4'-carbonsäure aus Alkohol und Benzol-Hexan um. Smp. 182—183°.

$C_{21}H_{22}O_4$	Ber. C 74,53	H 6,55%
	Gef. „ 74,50	„ 6,62%

4-Methoxy- α,β -diäthylstilben-4'-carbonsäure (IV).

a) Nach *Robinson* und *Jaeger* (loc. cit.) aus dem Carbinol (I) mit alkohol. Salzsäure. Das nach 16-stündigem Sieden erhaltene Reaktionsprodukt wurde mit 2-n. NaOH verseift. Nach 1½-stündigem Kochen schieden sich beim Abkühlen reichlich Krystalle aus; man verdünnte mit dem gleichen Volumen Wasser und saugte ab. Das so erhaltene Natriumsalz der Methoxysäure wurde aus 95-proz. Alkohol umkristallisiert und durch verdünnte HCl in die freie Säure (IV) übergeführt; sie schmolz, vom Krystallwasser befreit, bei 176—179°.

$C_{20}H_{22}O_3$	Ber. C 77,39	H 7,15%
	Gef. „ 77,13	„ 6,91%

b) Aus der freien Oxy-carbonsäure (III). 220 mg Oxy-carbonsäure (III) wurden in der Wärme in 60 mg NaOH und 15 cm³ Wasser gelöst und nach Abkühlen mit 252 mg Dimethylsulfat tropfenweise versetzt, wobei sich eine weisse Fällung abschied. Hierauf wurde 1 Stunde am Wasserbad und dann kurz zum Sieden erwärmt. Nach Ausäthern, Waschen mit Wasser und Verjagen des Äthers hinterblieb ein glasiger Rückstand des rohen Methoxy-carbonsäure-methylesters (VI), der ohne Reinigung wieder der Verseifung durch 3-stündiges Kochen mit 2-n. NaOH unterzogen wurde. Die Krystallnadeln, das Natriumsalz der Methoxysäure, wurden abgesaugt und mit verdünnter HCl in die freie Methoxysäure (IV) übergeführt. Dieses Präparat erwies sich als völlig identisch mit dem unter a) gewonnenen. Aus Alkohol kristallisiert schmolz es bei 176—179°, aus Eisessig bei 167—171°, keine Erniedrigung des Mischschmelzpunktes.

$C_{20}H_{22}O_3$	Ber. CH ₃ O 10,00	Gef. CH ₃ O 10,06%
-------------------	------------------------------	-------------------------------

4-Oxy- α,β -diäthyl- β -oxy-dihydro-stilben-4'-carbonsäure (VII).

10 g Carbinol (I) wurden mit 45 g KOH und 160 cm³ Methanol im V₂A-Einschlussrohr bei 200° 10 Stunden verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung (vgl. Darstellung der Oxy-säure III) erhielt man ein Rohprodukt, das zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, krystallwasserfrei bei 144—146° schmolz (2,4 g). Die Oxy-säure (VII) sublimierte im Gegensatz zur Oxy-säure (III) in feinen weissen Nadeln im Hochvakuum bei etwa 50°.

$C_{19}H_{22}O_4$	Ber. C 72,50	H 7,00%
	Gef. „ 72,63	„ 7,05%

Die Probe auf Methoxyl verlief negativ.

4-Oxy- α,β -diäthyl- α,β -dihydro-stilben-4'-carbonsäure.

a) 500 mg Oxy-säure (III) wurden in 20 cm³ Methanol mit 0,1 g Platinoxyd unter schwachem Überdruck bei Raumtemperatur in der Schüttelente hydriert; nach 4 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff nahezu aufgenommen, und die Hydrierung kam allmählich zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Methanol verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung gut gewaschen und der Äther verdampft. Glasiger Rückstand, der bei etwa 50° schmolz.

Auch die Aufarbeitung über das Natriumsalz gab trotz etwas höherem Schmelzpunkt kein einheitliches Produkt. Es handelt sich offenbar um das Gemisch der beiden möglichen Racemate. Es konnte bisher noch nicht getrennt werden.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 76,07	„ 7,70%

b) 1 g Oxysäure (III) wurde in 30 cm³ Eisessig mit 0,2 g Palladium-Mohr bei 19° und schwachem Überdruck hydriert. Nach 3¼ Stunden war nach Verbrauch der theoretischen Menge Wasserstoff die Aufnahme praktisch zum Stillstand gekommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Eisessiglösung mit viel Wasser versetzt und ausgeäthert; die Ätherlösung wurde mit Sodalösung ausgezogen und letztere eingengt. Nach starkem Abkühlen schied sich das Natriumsalz krystallinisch aus. Es wurde in die freie Säure übergeführt und diese aus Benzol-Hexan umkrystallisiert. Die Krystalle wurden 4 Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet und schmolzen dann nach Sintern zwischen 75 und 90°. Sie erwiesen sich nach fraktionierter Krystallisation aus Benzol-Hexan ebenfalls als uneinheitlich.

$C_{19}H_{22}O_3$	Ber. C 76,48	H 7,43%
	Gef. „ 75,85	„ 7,38%

b) Homologe.

1. Cis- und trans-4-Oxystilben-4'-carbonsäure (XIII).

1-p-Anisyl-2-p-cyan-phenyläthanol (XI).

10 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) wurden mit 20 g Aluminiumisopropylat in 100 cm³ absolutem Isopropanol mit Widmer-Kolonne und absteigendem Kühler erhitzt. Die Temperatur betrug am oberen Ende der Kolonne 50—60°. Nach 2 Stunden war die Reaktion beendet. Das Isopropanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in der Wärme mit 80 cm³ 2-n. NaOH zersetzt und ausgeäthert, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft, wobei sich schöne weisse Krystalle auschieden, die aus Methanol-Wasser in Nadeln umkrystallisiert bei 104—105° schmolzen. Ausbeute 8,8 g (86% der Theorie).

$C_{16}H_{15}O_2N$	Ber. C 75,87	H 5,97%
	Gef. „ 76,12	„ 5,80%

4-Methoxy-4'-cyan-stilben (XII).

a) 4 g des Äthanol (XI) wurden in 50 cm³ Xylol mit 1 g Jod 1½ Stunden zum Sieden erhitzt, wobei sich gleich anfangs reichlich Wasser abschied. Nach üblicher Aufarbeitung (in Chloroform-Lösung wegen der Schwerlöslichkeit des entstehenden Stilbens XII) erhielt man weisse Krystalle, die aus Alkohol umkrystallisiert, bei 149° trüb schmolzen; die Schmelze klärte sich bei 162°. Beide Punkte waren scharf.

b) Ein Gemisch von 20 g p-Cyan-phenylessigsäure, 20 g Anisaldehyd und 20 g wasserfreiem Natriumacetat wurde, mit einem Luftkühler versehen, 5 Stunden auf 230—240° erhitzt. Die anfangs lebhaft entwickelte CO₂-Entwicklung hörte gänzlich auf und das braune Reaktionsprodukt erstarrte grösstenteils. Es wurde mit heissem Benzol extrahiert, die benzolische Lösung mit Sodalösung und Wasser durchgeschüttelt, getrocknet, das Benzol verdampft und der überschüssige Anisaldehyd im Vakuum abdestilliert; dann destillierte man aus einem Wurstkolben im Vakuum. Als 1. Fraktion ging unter 0,5 mm bei 205—210° ein gelbes, sofort erstarrendes Öl über. Die 2. Fraktion folgte unter 0,5 mm um 230°; es blieb viel Rückstand, der sich zersetzte.

Die 1. Fraktion krystallisierte aus Alkohol in schönen weissen Blättchen (4,5 g), Smp. 149°, Klärpunkt 162°. Dieses Produkt erwies sich als völlig identisch mit dem unter a) gewonnenen.

Ein ähnlicher Ansatz mit Zusatz von 1 cm³ Pyridin und 10-stündigem Erhitzen auf 200—230° ergab die gleiche Ausbeute.

$C_{16}H_{13}ON$	Ber. C 81,68	H 5,57	N 5,96%
	Gef. „ 81,77	„ 5,71	„ 6,30%

Die 2. Fraktion ergab, aus Alkohol umkrystallisiert (leichter löslich in Alkohol als die 1. Fraktion), hellgelbe Krystalle, Smp. 138—139°. Sie wiesen einen höheren Stickstoffgehalt auf, als diejenigen der 1. Fraktion und wurden nicht weiter untersucht.

Zunächst betrachteten wir die bei 149° schmelzende und sich bei 162° aufklärende Substanz (XII) als Gemisch der beiden möglichen Isomeren. Das Stilben (XII) verhielt sich jedoch in jeder Hinsicht einheitlich (Adsorption an Aluminiumoxyd, Mikro-Schmelzpunkt). Offenbar bildete sich eine krystalline Flüssigkeit, ähnlich wie sie bei der p-Oxyzimtsäure und anderen ähnlich gebauten Substanzen beobachtet wird.

Cis- und trans-4-Oxy-stilben-4'-carbonsäure (XIII).

3 g des Stilbenitrils (XII) wurden mit 13 g KOH und 100 cm³ Methanol im V₂A-Einschlussrohr 10 Stunden auf 190° erhitzt. Die Suspension verdünnten wir mit Wasser und dampften das Methanol ab. Nach Erkalten wurde der weisse Niederschlag, das Kaliumsalz der Oxy-stilben-carbonsäure (XIII), abgesaugt und durch Umkrystallisieren aus Eisessig in die freie Oxysäure (XIII) übergeführt. Die Krystalle sublimierte man bei 230° im Hochvakuum, Smp. 277—278°, Klärpunkt etwa 320—322° unter CO₂-Abspaltung.

C ₁₅ H ₁₂ O ₃	Ber. C 74,98	H 5,04%
	Gef. „ 75,46	„ 5,25%

Die Analyse deutet auf geringfügige Zersetzung hin.

Die Säure ist löslich in Aceton, Essigester und Eisessig, sehr schwer löslich in den anderen organischen Lösungsmitteln und Wasser.

Das alkalische Filtrat von XIII (siehe oben) wurde eingeeengt; nach Erkalten schied sich ein neues Kaliumsalz ab. Durch Umkrystallisieren aus viel Eisessig erhielt man daraus die freie isomere Oxysäure (XIII), Smp. 300—302° nach vorangehendem Sintern.

C ₁₅ H ₁₂ O ₃	Ber. C 74,98	H 5,04%
	Gef. „ 74,68	„ 5,01%

Acetat: 300 mg Oxy-stilben-carbonsäure vom Smp. 300—302° wurden in 5 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,5 cm³ Acetanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Aceton und Alkohol-Aceton erhielt man die 4-Acetoxy-stilben-4'-carbonsäure in weissen Krystallblättchen. Sie schmolzen bei 271—273° zu einer liquokrystallinen Schmelze, deren Klärpunkt aber wegen Zersetzung ab 280° nicht mehr festzustellen war.

C ₁₇ H ₁₄ O ₄	Ber. C 72,33	H 5,00%
	Gef. „ 72,40	„ 5,07%

Die Verseifung dieses Acetylderivates führte wieder zur freien Oxycarbonsäure (XIII) vom Smp. 300—302°.

2. 4-Oxy- α , β -dimethylstilben-4'-carbonsäure (XVIIa).

4-Methoxy-4'-cyan- α -methyl-desoxybenzoin (XIVa).

30 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) und 2,9 g Na wurden in der Wärme in 60 cm³ absolutem Alkohol gelöst und auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Durch den Kühler fügten wir in einer Portion 17 g Methyljodid zu; lebhafte Reaktion. Nach 10 Minuten setzten wir weitere 1,2 g Na, 20 cm³ absoluten Alkohol und 7 g Methyljodid zu und erhitzen auf dem Wasserbad 2½ Stunden zum Sieden. Hierauf gaben wir Wasser zu und destillierten den Alkohol im Vakuum ab. Dann nahmen wir in Essigester auf, wuschen mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser und trockneten. Der Essigester wurde grösstenteils abdestilliert und der Rückstand mit etwas Äther versetzt; es schieden sich hellgelbe Krystalle aus, die wir absaugten und mit Essigester-Äther farblos wuschen. Ausbeute 25 g. Aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, Smp. 111—112°.

C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N	Ber. C 76,96	H 5,70%
	Gef. „ 76,72	„ 5,50%

2-p-Anisyl-3-p-cyanphenyl-butan-2-ol (XVa).

16 g des Ketons (XIVa) in 100 cm³ absolutem Benzol tropfte man in der Eiskälte zu einer Lösung von 9,4 g Methyljodid und 1,6 g Mg in 100 cm³ Äther unter Rühren. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde in Eis-Ammoniumchlorid zersetzt, die benzolisch-ätherische Schicht abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel löste man den Rückstand in absolutem Alkohol und trennte das Keton (XIVa) über die *Girard*-P-Verbindung¹⁾ ab. Das Carbinol (XVa) wurde in Chloroform aufgenommen, neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms ging unter 0,15 mm bei 170° ein gelbes Öl über, das in der Vorlage teilweise auskristallisierte. Da bereits bei 90° reichlich Wasserabspaltung einsetzte, bestand das Destillat zum grossen Teil aus dem Stilben (XVIa).

4-Methoxy-4'-cyan- α,β -dimethylstilben (XVIa).

Das Destillat von (XVa) wurde zur völligen Wasserabspaltung in 50 cm³ Xylol mit 0,5 g Jod $\frac{1}{2}$ Stunde zum Sieden erhitzt und nach üblicher Aufarbeitung in Chloroform aufgenommen, gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der Chloroformlösung kristallisierte, besonders nach Zugabe von Methanol, grösstenteils aus. Die Krystalle saugten wir ab (A) und verjagten aus der Mutterlauge das Lösungsmittel, worauf ein öliges Rückstand blieb (B).

Die Krystallfraktion A ergab, zweimal aus Methanol umkrystallisiert, das gewünschte Stilben (XVIa), Smp. 129—131°, Ausbeute 7 g.

C ₁₈ H ₁₇ ON	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 81,98	„ 6,44%

Der ölige Teil B wurde nochmals destilliert; unter 0,4—0,5 mm ging bei 155—170° ein hellgelbes Öl (2,75 g) über, aus dem sich durch Zusatz von etwas Methanol nach einigem Stehen noch 200 mg Krystalle, Smp. 129—130°, ausschieden. Sie waren mit der Krystallfraktion A identisch und wurden abgetrennt.

Der Methanolrückstand von B zeigte die gleichen Analysenwerte wie A:

C ₁₈ H ₁₇ ON	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 81,81	„ 6,46%

4-Oxy- α,β -dimethylstilben-4'-carbonsäure (XVIIa).

a) 6 g der Krystallfraktion A (XVIa) wurden in 80 cm³ Methanol und 23 g KOH im V₂A-Einschlussrohr 10 Stunden auf 190° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser vertrieb man das Methanol, schüttelte mit Äther, verjagte die Ätherreste und säuerte die wässrige alkalische Lösung mit HCl an. Es schied sich ein schmieriges Produkt aus, das in Äther aufgenommen wurde. Die Ätherlösung extrahierte man mit 2-n. Sodalösung zweimal und engte letztere ein. Nach Abkühlen schied sich das Natriumsalz der Oxyssäure (XVIIa) ab; es wurde abgesaugt, in wenig Wasser in der Hitze gelöst, filtriert und mit wenig HCl angesäuert; der weisse Niederschlag wurde isoliert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,5 g.

Nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser schmolz die Oxyssäure (XVIIa) krystallwasserfrei bei 231—234°.

C ₁₇ H ₁₆ O ₃	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,12	„ 5,94%

b) 2,3 g der öligen Fraktion B (XVIa) wurden in 40 cm³ Methanol und 12 g KOH 10 Stunden bei 190° verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ebenfalls die Oxyssäure (XVIIa) als ein gelblich-weisses Rohprodukt. Nach mehreren Krystallisationen aus Methanol-Wasser lag der Smp. bei 231—234°. Ferner konnten wir aus den Mutterlauge eine Fraktion isolieren, die unscharf zwischen 215—290° schmolz und zum Teil aus (XVIIa) bestand. Daneben wurde ein kleiner in Benzol unlöslicher Teil isoliert, der bis 295° noch nicht geschmolzen war und daher für ein Isomeres von (XVIIa) kaum mehr in Frage kam.

¹⁾ A. Girard und G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

Methylester: 300 mg der Carbonsäure (XVIIa) versetzte man in Äther mit einer ätherischen Diazomethanlösung; nach Stehen über Nacht und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der 4-Oxy- α,β -dimethylstilben-4'-carbonsäure-methylester aus Methanol umkrystallisiert, Smp. 160—162°.

$C_{18}H_{18}O_3$	Ber. C 76,58	H 6,43%
	Gef. „ 76,38	„ 6,67%

3. 4-Oxy- α -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIb).

1-p-Anisyl-2-p-cyanphenyl-butan-1-ol (XVb).

15 g 4-Methoxy-4'-cyan- α -äthyl-desoxybenzoin (XIVb)¹⁾ erhitze man mit 30 g Aluminiumisopropylat in 120 cm³ absolutem Isopropanol mit *Widmer*-Kolonne und absteigendem Kühler. Nach 2 Stunden war die Reaktion beendet; das Isopropanol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in der Wärme mit 100 cm³ 2-n. NaOH zersetzt und ausgeäthert. Nach Neutralwaschen und Trocknen der Ätherlösung verdampften wir den Äther und destillierten das zurückbleibende Öl. Unter 0,2—0,3 mm ging das Carbinol (XVb) bei 190—191° als nahezu farbloses, glasig erstarrendes Öl über; Ausbeute 11,5 g.

$C_{18}H_{18}O_2N$	Ber. C 76,84	H 6,81%
	Gef. „ 76,90	„ 7,07%

4-Methoxy-4'-cyan- α -äthylstilben (XVIb).

10 g Butanol (XVb) wurden mit 1 g Jod in 80 cm³ Xylol 1 1/2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung destillierte unter 0,1 mm bei 173° ein gelbes Öl, welches unter Zusatz von etwas Methanol sofort auskrystallisierte. Der Smp. des Stilbens (XVIb) betrug 94—96°. Ausbeute 8 g.

$C_{18}H_{17}ON$	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 82,21	„ 6,38%

4-Oxy- α -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIb).

8 g des Methoxy-stilben-nitrils (XVIb) verseifen wir mit 120 cm³ Methanol und 35 g KOH im V₂A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190°. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Methanol abgedampft, der Rückstand mit Äther ausgeschüttelt und nach Verjagen der Ätherreste die alkalische wässrige Lösung mit HCl angesäuert; die ölige Fällung nahmen wir in Äther auf, extrahierten die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung gründlich und säuerten letztere mit HCl an. Zur weiteren Reinigung wurde nochmals ausgeäthert, in Sodalösung übergeführt, letztere eingengt und das sich ausscheidende Natriumsalz isoliert und mit verdünnter HCl in die freie Säure (XVIIb) übergeführt. Das Rohprodukt saugte man in der Kälte ab, wusch mit Wasser und krystallisierte unter Zusatz von Aktivkohle aus Methanol-Wasser um, Smp. 128—133°, Klärpunkt 139°. Aus Benzol umkrystallisiert schmolz die Oxysäure (XVIIb) bei 144—146°.

$C_{17}H_{16}O_3$	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,03	„ 6,02%

4. 4-Oxy- β -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIc).

3-p-Anisyl-4'-cyanphenyl-butan-3-ol (XVc).

11 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) in 180 cm³ absolutem Benzol wurden in der Eiskälte tropfenweise unter Kühlung mit einer ätherischen Äthylmagnesiumbromid-lösung (aus 7,4 g Äthylbromid und 1,7 g Mg in 85 cm³ absolutem Äther) umgesetzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur zersetzte man mit Eis-Ammoniumchlorid, schied die benzolisch-ätherische Schicht ab und entfernte ketonische Verunreinigungen in absoluter alkoholischer Lösung über ihre *Girard*-P-Verbindung.

¹⁾ *Jaeger* und *Robinson*, loc. cit.

Das Rohcarbinol (XVc) wurde gleich für die nächste Stufe verwendet, da es bei der Aufarbeitung leicht Wasser verlor.

4-Methoxy-4'-cyan- β -äthylstilben (XVIc).

Das Carbinol (XVc) spaltete bereits auf dem Wasserbad unter etwa 30 mm leicht Wasser ab. Eine weitere Behandlung in Xylol mit Jod ergab keine sichtbare Wasserabspaltung mehr. Nach üblicher Aufarbeitung destillierte das Stilben (XVIc) unter 0,3 mm bei 185—190° als gelbes Öl über. Dieses enthielt, offenbar infolge unvollkommener Abtrennung über die *Girard*-P-Verbindung, noch etwas 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin, das auskrystallisierte und abfiltriert wurde. Eine quantitative Abtrennung war aber nicht erreicht, da der C-Gehalt etwas zu niedrig gefunden wurde:

$C_{18}H_{17}ON$	Ber. C 82,10	H 6,51%
	Gef. „ 80,97	„ 6,49%

4-Oxy- β -äthylstilben-4'-carbonsäure (XVIIc).

6,8 g des öligen Methoxy-stilben-nitrils (XVIc) wurden mit 120 cm³ Methanol und 30 g KOH im V₂A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190° verseift. Nach Verdünnen mit Wasser verdampfte man das Methanol, ätherte den Rückstand aus und säuerte die wässrig-alkalische Lösung nach Vertreiben der Ätherreste mit HCl an, wobei die Rohsäure (XVIIc) ausfiel; sie wurde in Äther aufgenommen und mit 2-n. Sodalösung ausgeschüttelt. Nach Einengung der letzteren krystallisierte das Natriumsalz aus und liess sich in üblicher Weise in die freie Säure überführen.

Nach dreimaliger Umkrystallisation aus Methanol-Wasser und Trocknen im Hochvakuum schmolz die Oxy-stilben-carbonsäure (XVIIc) bei 144—149° und 191—196° (Dimorphie).

$C_{17}H_{16}O_3$	Ber. C 76,10	H 6,01%
	Gef. „ 76,14	„ 6,21%

5. 4-Oxy- α, β -dipropylstilben-4'-carbonsäure (XVIIId).

4-Methoxy-4'-cyan- α -propyl-desoxybenzoin (XIVd).

30 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) und 2,8 g Na wurden in 60 cm³ absolutem Alkohol gelöst und in der Siedehitze mit 20,5 g n-Propyljodid unter lebhafter Reaktion versetzt. Nach 45 Minuten gaben wir weitere 1,1 g Na in 20 cm³ absoluten Alkohol und 8,4 g Propyljodid zu und erhitzen die Lösung noch 7 Stunden am Wasserbad zum Sieden. Es wurde mit Wasser versetzt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der wässrige Rückstand ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und nach Verjagen des Äthers der Rückstand destilliert. Unter 0,2 mm ging bei 196° ein hellgelbes Öl über, Ausbeute 32,9 g.

$C_{19}H_{19}O_2N$	Ber. C 77,79	H 6,53%
	Gef. „ 77,85	„ 6,45%

4-p-Anisyl-5-p-cyanphenyl-octan-4-ol (XVd).

32 g des Ketons (XIVd) in 150 cm³ absolutem Äther liess man in der Eiskälte unter Rühren zu einer ätherischen Propylmagnesium-jodidlösung (aus 20,5 g Propyljodid und 2,9 g Mg in 150 cm³ absolutem Äther) zutropfen. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde in Eis-Ammoniumchlorid zersetzt, die ätherische Schicht abgetrennt und getrocknet. Nach Verjagen des Äthers ging der ölige Rückstand bei 179° als gelbes, sehr viskoses Öl über, Ausbeute 31,6 g.

$C_{22}H_{27}O_2N$	Ber. C 78,30	H 8,07%
	Gef. „ 77,98	„ 7,30%

Da eine Behandlung mit *Girard*-P-Reagens unterlassen wurde, enthielt das Carbinol, wie die Analysenzahlen zeigen, offenbar noch unverändertes Keton.

4-Methoxy-4'-cyan- α,β -dipropylstilben (XVIId).

30 g Carbinol (XVd) wurden in 100 cm³ Xylol mit 1 g Jod 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung ging unter 0,2 mm bei 175—180° das Stilben (XVIId) als gelbes Öl über (26,0 g).

C ₂₂ H ₂₅ ON	Ber. C 82,72	H 7,89%
	Gef. „ 81,23	„ 7,22%

Die unbefriedigenden Analysenzahlen sind auf Beimischung von Keton oder Carbinol zurückzuführen.

4-Oxy- α,β -dipropylstilben-4'-carbonsäure (XVIIId).

25 g Methoxy-stilben-nitril (XVIId) wurden mit 300 cm³ Methanol und 90 g KOH im V₂A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190° verseift. Nach Verdünnen mit Wasser dampften wir das Methanol ab, ätherten den Rückstand aus, befreiten von Ätherresten, säuerten an und ätherten das schmierige Produkt aus. Die Ätherlösung wurde mit 2-n. Sodalösung extrahiert, letztere eingengt, woraus sich das Natriumsalz nur ungen und halbseitig abschied; wir trennten es ab und führten es in die freie Säure über. Nach dreimaliger Umkrystallisation aus Methanol-Wasser entfernten wir noch bei 100° unter 0,1 mm sublimierende Bestandteile. Man erhielt so die Oxycarbonsäure (XVIIId) in reiner Form vom Smp. 176—178°.

C ₂₁ H ₂₄ O ₃	Ber. C 77,74	H 7,46%
	Gef. „ 77,97	„ 7,69%

Die bei der Darstellung von (XVIIId) anfallenden Sublimate wurden resublimiert. Man erhielt eine Substanz vom Smp. 101—102°, Klärpunkt 114,5—115,5°, die sich nach der Analyse offenbar als ein Hydrat der Säure (XVIIId) erwies:

C ₂₄ H ₃₂ O ₄	Ber. C 74,96	H 8,39%
	Gef. „ 74,49	„ 7,93%

e) 4-Oxy- α,β -diäthylstilben-3'-carbonsäure (XXII).

m-Cyan-phenylelessigsäure.

55 g Natriumnitrit in 150 cm³ Wasser wurden zu einer eiskalten Lösung von 117 g m-Amino-phenylelessigsäure und 44 g Soda in 1300 cm³ Wasser gegeben und dieses Gemisch nach und nach unter Rühren zu 656 cm³ 1:1 verdünnter Salzsäure zugesetzt, wobei die Temperatur unter 10° gehalten wurde. Die klare, diazotierte, braunrote Lösung liess man hierauf unter Rühren bei Raumtemperatur zu einem Gemisch von 234 g Kaliumcyanid und 187 g Kupfersulfat in 1 Liter Wasser fließen. Es wurde noch 1 Stunde bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 50° gerührt, dann noch warm abgesaugt und das Filtrat mit HCl angesäuert und abgekühlt; die gelbbraunen Krystalle saugten wir ab und krystallisierten sie zweimal aus Wasser mit Aktivkohle um; gelbe Krystallnadeln, Smp. 117,5—118,5°. Ausbeute 70 g.

C ₉ H ₇ O ₂ N	Ber. C 67,07	H 4,38%
	Gef. „ 67,25	„ 4,20%

4-Methoxy-3'-cyan-desoxybenzoin (XVIII).

70 g m-Cyan-phenylelessigsäure wurden durch Stehenlassen über Nacht und ½-stündiges Erhitzen mit 150 g reinstem Thionylchlorid auf dem Wasserbad in das Chlorid übergeführt. Dieses bildete nach Abdestillieren des Thionylchlorid-Überschusses in der Kälte braune Krystallnadeln, die bei Zimmertemperatur wieder erweichten.

Das Säurechlorid versetzte man mit 130 cm³ Anisol und 200 cm³ Schwefelkohlenstoff und trug in die eisgekühlte Lösung portionenweise 90 g Aluminiumchlorid ein. Unter reichlicher HCl-Entwicklung färbte sich der Ansatz rot. Es wurde noch 3 Stunden gerührt, über Nacht stehen gelassen und die hellrote Schwefelkohlenstoff-Schicht abgossen. Den dunkelroten Kolbeninhalt erwärmten wir noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und zersetzten ihn durch Eintragen in Eis-Salzsäure, wobei sich eine rötliche Masse abschied. Wir nahmen in Chloroform auf, wuschen neutral und trockneten. Nach Abdestillieren des Chloroforms und des überschüssigen Anisols im Vakuum ging der

rötlich-braune Rückstand unter 0,3 mm bei 195—197° als nahezu farbloses Öl über, das bald zu weissen Nadeln erstarrte. Diese schmolzen, aus 90-proz. Alkohol umkrystallisiert, bei 95—96°, Ausbeute 62 g.

$C_{16}H_{13}O_2N$	Ber. C 76,47	H 5,22%
	Gef. „ 76,47	„ 5,31%

4-Methoxy-3'-cyan-äthyl-desoxybenzoin (XIX).

40 g 4-Methoxy-3'-cyan-desoxybenzoin (XVIII) und 3,7 g Na wurden auf dem Wasserbad in 80 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit 25 g Äthyljodid versetzt. Nach 10 Minuten Sieden fügten wir weitere 1,5 g Na in 40 cm³ absolutem Alkohol und 10,2 g Äthyljodid zu und kochten noch 3½ Stunden unter Rückfluss. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde in Benzol aufgenommen, getrocknet und das Benzol entfernt. Unter 0,3 mm ging bei 191—193° das äthylierte Desoxybenzoin (XIX) als ein hellgelbes Öl über. Ausbeute 36,80 g.

$C_{18}H_{17}O_2N$	Ber. C 77,39	H 6,12%
	Gef. „ 77,23	„ 6,19%

3-p-Anisyl-4-m-cyanphenyl-hexan-3-ol (XX).

35 g des Ketons (XIX) in 200 cm³ absolutem Äther tropften wir unter Rühren und Eiskühlung zu einer ätherischen Äthylmagnesiumbromidlösung aus 21,6 g Äthylbromid und 5,1 g Mg in 220 cm³ absolutem Äther. Es wurde noch eine Stunde gerührt und gekühlt und nach Stehenlassen über Nacht in Eis-Ammoniumchlorid zersetzt. Nach Entfernung ketonischer Bestandteile über die *Girard*-P-Verbindung und üblicher Aufarbeitung ging das Carbinol (XX) unter 0,08 mm bei 177—180° als hellgelbes Öl über. Ausbeute 26,9 g.

$C_{20}H_{23}O_2N$	Ber. C 77,64	H 7,49%
	Gef. „ 77,45	„ 7,30%

4-Methoxy-3'-cyan- α,β -diäthylstilben (XXI).

26 g Carbinol (XX) erhitzen wir in 100 cm³ Xylol mit 0,5 g Jod unter langsamem Abdestillieren von Xylol und Wasser 3 Stunden zum Sieden. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde fraktioniert destilliert:

I. Fraktion 0,5 mm 163—173° (Bad 190°)	1,80 g
II. Fraktion 0,5 mm 173—180° (Bad 190°)	7,13 g ... (XXI)
III. Fraktion 0,4 mm 180—187° (Bad 190—200°)	12,35 g
IV. Fraktion 0,4 mm 187—195° (Bad 200—260°)	1,73 g

Fraktion II zeigte einen dem theoretischen Wert am nächsten stehenden C-Gehalt und wurde deshalb für die Weiterverarbeitung herangezogen:

$C_{20}H_{21}ON$	Ber. C 82,44	H 7,26%
	Gef. „ 82,13	„ 7,07%

Die anderen Fraktionen, insbesondere I. und IV., zeigten etwas zu niedrige C-Werte.

4-Oxy- α,β -diäthylstilben-3'-carbonsäure (XXII).

7 g des Stilbens (XXI) wurden mit 100 cm³ Methanol und 30 g KOH im V₂A-Einschlussrohr 10 Stunden bei 190° verseift. Nach Abdampfen des Methanols ätherten wir aus und säuerten die wässrig-alkalische Lösung nach Vertreiben der Ätherreste mit HCl an. Es fiel ein halbfestes Produkt aus, das über seine Ätherlösung in 2-n. Sodalösung aufgenommen wurde. Letztere engten wir ein und kühlten sie ab. Durch Zusatz von wenig Kochsalz vervollständigte sich die gallertartige Ausscheidung des Natriumsalzes. Wir trennten es ab, lösten in Wasser und fällten in der Kälte mit HCl die freie Säure aus. Sie wurde abgesaugt und aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Da die sich allmählich abscheidenden Krystalle sich schwer absaugen liessen, trennten wir auf dem Tonteller von letzten Resten der Mutterlauge ab. Wir krystallisierten nochmals aus Methanol-Wasser um. Nach Trocknen im Hochvakuum bei 120° schmolz die Säure (XXII) bei 180—183,5°.

$C_{18}H_{20}O_3$	Ber. C 77,00	H 6,80%
	Gef. „ 77,02	„ 6,91%

d) 1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).

1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthanol (XXIII).

Unter Rühren und Kühlen gaben wir tropfenweise zu einer eiskalten *Grignard*-Lösung von 29 g p-Anisylbromid und 3,6 g Mg in 150 cm³ absolutem Äther eine Lösung von 33 g 4-Methoxy-4'-cyan-desoxybenzoin (X) in 400 cm³ absolutem Benzol, liessen über Nacht stehen und zersetzten in Eis-Ammoniumchlorid. Durch Zusatz von Essigester brachten wir alles in Lösung, trennten die Lösungsmittelschicht ab, trockneten und destillierten die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde in alkoholischer Lösung von noch reichlich vorhandenen Ketonmengen durch zweimalige Umsetzung mit *Girard*-P-Reagens befreit.

Das so gereinigte Carbinol (XXIII) ging unter 0,4 mm bei 215–220° als teilweise erstarrendes Öl über, wobei sich bereits spontan Wasser abzuspalten schien. Dieses Destillat enthielt daher schon beträchtliche Mengen des Äthylens (XXIV).

1,1-Di-p-anisyl-2-p-cyanphenyl-äthylen (XXIV).

Um die Wasserabspaltung aus (XXIII) zu vervollständigen, wurde das Destillat in 55 cm³ Xylol mit 0,5 g Jod einige Zeit zum Sieden erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung fiel ein krystallisierendes Produkt aus, das wir nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol in gelben Krystallen erhielten. Durch Sublimation unter 0,1 mm bei 100° liessen sich geringe Mengen einer weissen, bei 175° schmelzenden Substanz abtrennen. Das so gereinigte Nitril (XXIV) schmolz bei 113–115°.

C ₂₃ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 80,91	H 5,61%
	Gef. „ 80,79	„ 5,42%

1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-äthylen (XXV).

3,7 g Nitril (XXIV) wurden innert 25 Minuten mit 37 g KOH und wenig Wasser bei 160–175° unter starker Ammoniak-Entwicklung verseift. Nach Abkühlen schüttelten wir den Kolbeninhalt zur Entfernung von neutralen Produkten mit Äther gut durch und vertrieben aus der wässrigen Suspension den Äther. Das Natriumsalz schied sich in der Kälte in feinen gelben Nadeln aus. Nun säuerten wir mit HCl an und erhielten die freie Säure als festes gelbliches Produkt, das aus Methanol umkrystallisiert aber noch nicht einheitlich war. Erneute Überführung in das Natriumsalz, welches nunmehr in schönen weissen Blättchen krystallisierte, ergab die reine Dimethoxy-carbonsäure (XXV) in gelben Krystallen, die nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 204,5–205,5° schmolzen. Ausbeute 3,1 g.

C ₂₃ H ₂₀ O ₄	Ber. C 76,65	H 5,59%
	Gef. „ 76,52	„ 5,85%

Die Säure ist löslich in Methanol, Alkohol, Benzol, Äther, Essigester, fast unlöslich in Wasser.

1,1-Di-p-anisyl-2-p-carboxyphenyl-2-bromäthylen (XXVII).

2,38 g der Säure (XXV) wurden in 35 cm³ Chloroform unter 10° mit der äquimolekularen Menge Brom (1,06 g) in Chloroform tropfenweise versetzt, wobei sofort Addition erfolgte. Nach beendigter Zugabe entwickelte sich alsbald HBr. Den Ansatz liess man einige Zeit stehen. Hierauf entfernten wir Chloroform und HBr durch Absaugen bei Raumtemperatur. Der gelbe krystalline Rückstand wurde aus Methanol oder Benzol umkrystallisiert. Die monobromierte Stilbencarbonsäure (XXVII) schmolz nach Hochvakuumtrocknung bei 197–198°. Ausbeute 1,5 g.

C ₂₃ H ₁₉ O ₄ Br	Ber. C 62,88	H 4,36	Br 18,19%
	Gef. „ 62,98	„ 4,53	„ 18,20%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.