

210. Über die Herstellung und physiologischen Eigenschaften einiger Acetylenverbindungen und verwandter Stoffe.

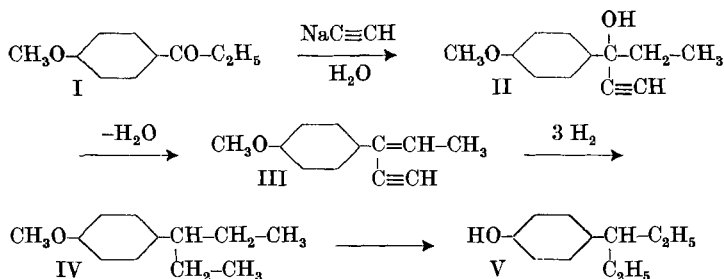
1. Mitteilung

von Emil Hofstetter und A. E. Wilder Smith.

(21. VIII. 1953.)

In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung von zwei Äthinylcarbinolen und deren Umsetzungsprodukte berichtet. Im Anschluss an den chemischen Teil wird auf einige physiologische Eigenschaften dieser Acetylenverbindungen hingewiesen.

Wir planten einige Diarylketone herzustellen, um diese zu äthinylieren und, so es die Struktur zulies, zu entwässern. Deshalb wurden zunächst Modellversuche (I–V) mit p-Anisyl-äthylketon (I) durchgeführt, wobei gefunden wurde, dass die Äthinylierung und die darauf folgende Entwässerung ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden kann.



3-p-Anisyl-pentin-(1)-ol-(3) (II) konnte durch Umsetzung von p-Anisyl-äthylketon (I)¹⁾ mit Na-Acetylid in Dioxan bei Zimmertemperatur erhalten werden. Durch Kochen von II in Essigsäureanhydrid mit trockenem Na-Acetat entstand 3-p-Anisyl-pentin-(3)-in-(1), (III). Diese Verbindung ist sauerstoffempfindlich und muss unter Stickstoff aufbewahrt werden. Durch katalytische Hydrierung und darauffolgende Entmethylierung konnte III über IV in das bei 74–76° schmelzende 3-(p-Oxyphenyl)-pentan (V) überführt werden. V wurde von *Dianin*²⁾ aus Diäthylketon, Phenol und Salzsäure hergestellt.

Daraufhin setzten wir α -Äthyldeoxyanisoin (VI) mit Na-Acetylid um.

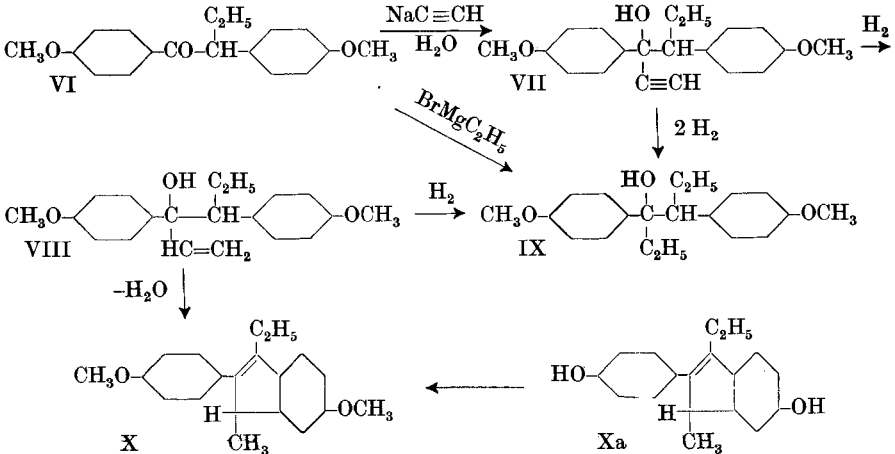
α -Äthyldeoxyanisoin (VI) wurde nach *A. E. Wilder Smith*³⁾ aus β -Amino- α,α -dianisyl-n-butanol und nach *E. C. Dodds, L. Golberg*,

¹⁾ Herstellung aus Propionylchlorid nach *A. Klages*, B. **35**, 2262 (1902).

²⁾ *ж* **23**, 537 (1891).

³⁾ *Soc.* **1946**, 572.

W. Lawson & R. Robinson¹⁾ aus Desoxyanisoin hergestellt. Die Umsetzung von VI zu 3,4-Di-p-anisyl-hexin-(1)-ol-(3), (VII), erfolgte ebenfalls in Dioxan mit Na-Acetylid bei Zimmertemperatur. Um VII rein zu erhalten, musste es über das Silbersalz gereinigt und destilliert werden. Während ein Teil des Destillates kristallisiert erhalten werden konnte, blieb der andere Teil als zähes gelbes Öl flüssig. Versuche, bei welchen VI mit Na-Acetylid in flüssigem Ammoniak zusammengebracht wurde, ergaben nur Ausgangsprodukt zurück. Mit Li-Acetylid dagegen reagierte Verbindung VI in flüssigem Ammoniak. Interessanterweise wurde hier das Carbinol VII nur als zähes Öl erhalten.



Durch katalytische Hydrierung von VII mit PtO_2 oder Pd-Katalysator wurde 3,4-Di-p-anisyl-hexanol-(3) (IX) gebildet, das auch nach Dodds und Mitarb.²⁾ und A. L. Wilds & W. R. Biggerstaff³⁾ aus VI mit Äthylmagnesiumbromid hergestellt werden konnte. Bei der Hydrierung des Öl-Kristallgemisches VII (vor der Kristallisation) entstand ein Gemisch der zwei stereoisomeren Verbindungen IX, analog dem aus VI mit Äthylmagnesiumbromid erhaltenen Produkt. Wurde die kristallisierte Verbindung VII hydriert, so entstand das höher schmelzende Isomer von Verbindung IX. Das ölige Carbinol VII, welches aus VI mit Li-Acetylid erhalten worden war, nahm bei der katalytischen Reduktion die berechnete Menge Wasserstoff auf, doch konnte das entstandene gesättigte Öl nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Durch teilweise Hydrierung der festen Verbindung VII mit Pd-Katalysator konnte die Äthynylgruppe ohne Schwierigkeiten in eine Vinylgruppe (3,4-Di-p-anisyl-hexen-(1)-ol-(3), VIII, Smp. 127°) überführt werden. Durch weitere katalytische Reduktion wurde VIII in IX umgewandelt.

¹⁾ Proc. Roy. Soc. 127, 140 (1939).

²⁾ Loc. cit.

³⁾ Am. Soc. 67, 789 (1945).

Aus VIII konnte mit Kaliumhydrogensulfat und mit p-Toluolsulfosäure Wasser abgespalten werden. Es entstand aber nicht das erwartete Stilbenderivat, sondern durch Ringschluss wurde 1-Methyl-2-p-anisyl-3-äthyl-6-methoxyinden (Indenoestrol-dimethyläther, X) gebildet. Die Verbindung erwies sich mit derjenigen, welche wir nach *E. Adler & B. Haegglund*¹⁾ aus Dienoestrol durch Zyklisierung²⁾ zu Indenoestrol (Xa) und Methylierung hergestellt hatten, als identisch.

Physiologische Daten betreffend die Verbindungen VII, III und II: VII wurde auf oestrogene Wirkung geprüft und zeigte bei peroraler Verabreichung in Mäusen eine geringe Wirksamkeit, E.D.₅₀ = 750 γ (Stilboestrol unter gleichen Bedingungen E.D.₅₀ = 0,6 γ).

Bei den Tierversuchen wurde wie folgt vorgegangen: Kastrierte weibliche Mäuse erhielten je einmal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit der Magensonde 0,2-cm³-Dosen Arachidöl, die den zu untersuchenden Stoff enthielten. Vaginalabstriche wurden am 3., 4. und 5. Tage nach der ersten Dosis untersucht. Abstriche, die ausschliesslich verhornte Zellen oder die ein unverkennbares proöstrisches Stadium mit reichlich verhornten Epithelien zeigten, galten als positiv.

Verbindung VII zeigte keine progestogene Wirkung. Die akute Toxizität dieser Verbindung ist für die Maus per os sehr gering, LD₅₀: > 8,5 g pro kg. Während dieser Versuche wurde festgestellt, dass Verbindung VII eine ausgeprägte sedative Wirkung hat, welche zur Zeit klinisch ausprobiert wird.

II und III erwiesen sich als nicht oestrogen. II zeigte eine geringe sedative Wirkung.

Experimenteller Teil³⁾.

3-p-Anisyl-pentin-(1)-ol-(3) (II). 32 g p-Anisyl-äthylketon (I) wurden in 300 cm³ Dioxan abs. gelöst, mit 32 g Na-Acetylid versetzt und 100 Std. bei Zimmertemperatur verschlossen stehengelassen. Danach wurde in Wasser gegossen, mit Essigsäure auf schwach Alkalisch bis Neutral gestellt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen des Äthers wurde dieser abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert, Sdp._{0,6mm} 107—109°. Ausbeute 27 g. Für die Analyse wurde nochmals destilliert.

3,790 mg Subst. gaben 10,500 mg CO₂ und 2,498 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₂ (190,23) Ber. C 75,76 H 7,42% Gef. C 75,61 H 7,38%

3-p-Anisyl-pentin(3)-in-(1) (III). 9,5 g 3-p-Anisyl-pentin-(1)-ol-(3) (II) wurden mit 100 cm³ Essigsäureanhydrid und 6 g frisch geschmolzenem Na-Acetat 3—4 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde in Eiswasser und überschüssige Natronlauge eingegossen, der halbste Niederschlag abgenutscht und 2mal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 3 g, Smp. 70°. Für die Analyse wurde die Substanz einmal aus Methanol-Wasser (4:1) und zweimal aus Methanol umkristallisiert, Smp. 74—76°.

3,668 mg Subst. gaben 11,242 mg CO₂ und 2,376 mg H₂O

C₁₂H₁₂O (172,22) Ber. C 83,68 H 7,02% Gef. C 83,64 H 7,25%

3-p-Anisyl-pentan (IV). 3,8 g III wurden in 120 cm³ Methanol und 12 cm³ Wasser gelöst und mit 0,3 g PtO₂ bei Zimmertemperatur ohne Überdruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator getrennt, etwas einge-

¹⁾ Arkiv. Kemi. Min. Geol. **19A**, Nr. 23 (1945).

²⁾ *W. Hausmann & A. E. Wilder Smith*, Soc. **1949**, 1030.

³⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

engt, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach dem Trocknen des Äthers wurde dieser abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert, Sdp. 0,4 mm 84–86°. Ausbeute 3,5 g gelbes Öl.

3-p-Oxyphenyl-pentan (V). 1,5 g Verbindung IV wurden mit 3,0 g Pyridinhydrochlorid 6 Std. auf 200–230° gehalten. Dann wurde in Wasser gegossen und alkalisch gestellt. Die klare alkalische Lösung wurde daraufhin angesäuert, wobei ein Öl ausfiel, welches langsam erstarbt. Rohausbeute 1,0 g, Smp. 69–72°. Für die Analyse wurde die Substanz 3mal aus Petroläther umkristallisiert, Smp. 74–76°. (*Dianin*¹): Smp. 79,5–80°.)

4,641 mg Subst. gaben 13,702 mg CO₂ und 3,945 mg H₂O

C₁₁H₁₆O (164,24) Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,57 H 9,51%

3,4-Di-p-anisyl-hexin-(1)-ol-(3) (VII)²). a) Mit Na-Acetylid: 10 g Äthyldesoxyanisoin (VI) wurden in 100 cm³ Dioxan abs. gelöst und mit 10 g fein gepulvertem Na-Acetylid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in verschlossenem Gefäß unter Stickstoff bei Zimmertemperatur 10 Tage stehengelassen und von Zeit zu Zeit etwas geschüttelt. Dann wurden nochmals 10 g Na-Acetylid zugegeben und während 4–5 Wochen stehengelassen. Danach wurde in Wasser gegossen, die alkalische Lösung mit Essigsäure etwas abgestmpft, ausgeäthert, die Ätherlösung gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Ätherrückstand (10 g) wurde destilliert: Sdp._{0,6 mm} 190–195°, 7,3 g gelbes, viskoses Öl.

Die 7,3 g Öl wurden in 20 cm³ Petroläther und 10 cm³ Benzol gelöst und bei 0° stehengelassen. Es kristallisierten 4 g VII vom Smp. 90–94°. Aus der Kristallisationsmutterlauge wurden 3 g gelbes, viskoses Öl gewonnen.

Da die Analyse des Öl-Kristallgemisches (eine Probe wurde zweimal destilliert) einen etwas zu tiefen C-Wert ergab, wurde der rohe Ätherrückstand (10 g) wie folgt behandelt, um die eventuell vorhandenen Spuren Ausgangsketon zu beseitigen: 10 g Rohprodukt wurden in 100 cm³ Alkohol gelöst und langsam mit einer Lösung von 10 g Silbernitrat in 25 cm³ Wasser und konz. Ammoniak (bis zur klaren Lösung) und 30 cm³ Alkohol versetzt. Die Silberverbindung (9 g) fiel als flockiger, in der Flamme explosiv verbrennender Niederschlag aus. Die 9 g wurden durch Erhitzen auf dem Wasserbad (90–95°) in einer Lösung von 8,5 g KCN und 30 cm³ Wasser während 5–10 Min. versetzt. Das entstandene Öl wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert, Sdp._{0,7 mm} 195 bis 200°, Ausbeute: 5 g gelbes Öl. Wie oben angegeben umkristallisiert, lieferte es 2,4 g VII vom Smp. 90–97°. (Die Verbindung kann auch aus Chloroform umkristallisiert werden.) Aus der Mutterlauge der Silberverbindung konnten durch Versetzen mit Wasser ca. 15% Äthyldesoxyanisoin zurückgewonnen werden.

Für die Analyse wurde 3mal aus Petroläther-Benzol umkristallisiert, Smp. 95–97°.

3,706 mg Subst. gaben 10,498 mg CO₂ und 2,382 mg H₂O

C₂₀H₂₂O₃ (310,38) Ber. C 77,39 H 7,15% Gef. C 77,30 H 7,19%

Öl-Kristallgemisch über Silberverbindung gereinigt und 2mal destilliert:

Gef. C 76,89 H 7,27%

b) Mit Li-Acetylid: Zu ca. 100 cm³ flüssigem Ammoniak wurden bei –60 bis –70° 2 g fein zerkleinertes Lithium eingetragen; die Lösung wurde daraufhin durch Einleiten von Acetylen entfärbt. Danach wurden 28,5 g VI, gelöst in 200 cm³ abs. Äther, zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Die ca. 20° warme Ätherlösung wurde dann mit Wasser versetzt, die Ätherschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand (25 g Öl) wurde nach der oben beschriebenen Methode über die Silberverbindung gereinigt. Sdp. 0,2 mm 197–199°, 17,0 g gelbes, viskoses Öl, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Für die Analyse wurde 2mal destilliert.

3,664 mg Subst. gaben 10,380 mg CO₂ und 2,410 mg H₂O

C₂₀H₂₂O₃ (310,38) Ber. C 77,39 H 7,15% Gef. C 77,31 H 7,36%

¹) Loc. cit.

²) Patent angemeldet.

3,4-Di-p-anisyl-hexen-(1)-ol-(3) (VIII). 6,8 g Verbindung VII (Smp. 94—97°) wurden in 100 cm³ Methanol gelöst und mit 0,7 g Pd-CaCO₃ (5%) bei Zimmertemperatur unter normalem Druck hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff (1 Mol) aufgenommen worden war, wurde die Hydrierung unterbrochen, vom Katalysator getrennt und ca. die Hälfte des Alkohols abdestilliert. Es kristallisierten 5,4 g VIII vom Smp. 125—126°. Für die Analyse wurde 3mal aus Methanol umkristallisiert, Smp. 127°.

3,570 mg Subst. gaben 10,077 mg CO₂ und 2,507 mg H₂O

C₂₀H₂₄O₃ (312,39) Ber. C 76,89 H 7,74% Gef. C 77,04 H 7,84%

3,4-Di-p-anisyl-hexanol-(3) (IX). a) Aus krist. Verbindung VII: 0,4 g VII (Smp. 94—97°) wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und mit 0,1 g PtO₂ bei Zimmertemperatur unter gewöhnlichem Druck hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde vom Katalysator getrennt und der Methylalkohol vertrieben. Der Rückstand kristallisierte: 0,4 g, Smp. 111—113°. Durch Umkristallisieren aus Methanol stieg der Smp. auf 115—117°; Misch-Smp. mit dem höher schmelzenden Isomeren des Dianisylhexanols (Smp. 115—117°), aus Äthyl-desoxyanisoin (VI) und Äthylmagnesiumbromid hergestellt, ebenso. Für die Analyse wurde 1mal aus Methanol und 2mal aus Petroläther umkristallisiert.

3,526 mg Subst. gaben 9,852 mg CO₂ und 2,617 mg H₂O

C₂₀H₂₆O₃ (314,41) Ber. C 76,40 H 8,34% Gef. C 76,25 H 8,30%

Die katalytische Reduktion des Öl-Kristallgemisches von Verbindung VII (vor der Kristallisation) ergab ein acetylenfreies Produkt, welches bei 80—100° schmolz. Nach Smp. und Misch-Smp. war diese Verbindung identisch mit dem Stereoisomerengemisch, welches entsteht, wenn man Dianisylhexanol (IX) nach *Dodds* und Mitarb.¹⁾ herstellt.

b) Aus VIII: 0,5 g 3,4-Di-p-anisyl-hexen-(1)-ol-(3) (VIII) wurden in 50 cm³ Methanol gelöst und mit 0,1 g Pd-CaCO₃ (5%) bei Zimmertemperatur ohne Überdruck hydriert. Es wurden 47 cm³ H₂ aufgenommen (ber. 41 cm³). Danach wurde wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausbeute: 0,5 g, Smp. 116—117°; mit Verbindung IX, aus VI und Äthylmagnesiumbromid hergestellt, ohne Depression.

1-Methyl-2-p-anisyl-3-äthyl-6-methoxyinden (X). a) Mit Hilfe von KHSO₄: 3 g VIII und 1,5 g KHSO₄ (pulv.) wurden zusammen 10 Minuten auf 190—200° erhitzt, danach wurde destilliert, Sdp._{1 mm} 200—205°, 2,4 g viskoses Öl. Dieses wurde in 5 cm³ Petroläther gelöst und bei 0° stehengelassen. Es kristallisierten 1,2 g X vom Smp. 70—75°.

b) Mit Hilfe von p-Toluolsulfosäure: 2 g VIII wurden in 50 cm³ Toluol mit 0,2 g Toluolsulfosäure 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet, das Toluol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand destilliert, Sdp._{0.25 mm} 170—175°, 1,4 g viskoses Öl. Aus Petroläther kristallisierten 1,1 g vom Smp. 71—74°. Für die Analyse wurde 3mal aus Petroläther umkristallisiert: Smp. 74—76°. Die Verbindung war mit dem nach *Adler* und Mitarb.¹⁾ hergestellten Indenderivat identisch (Smp. 78—79°). Misch-Smp. ohne Depression.

3,688 mg Subst. gaben 11,018 mg CO₂ und 2,458 mg H₂O

C₂₀H₂₂O₂ (294,38) Ber. C 81,59 H 7,53% Gef. C 81,53 H 7,46%

SUMMARY.

The preparation of 3-p-methoxyphenyl-1-pentyne-3-ol, 3-p-methoxyphenyl-2-pentene-4-yne, 3,4-bis(p-methoxyphenyl)-1-hexyne-3-ol, some reaction products and the physiological properties of these substances are described. 3,4-Bis(p-methoxyphenyl)-hexyne-ol is practically non-toxic and possesses sedative properties.

Pharmazeutische Abteilung
der *Ed. Geistlich Söhne AG.*, Wolhusen.

¹⁾ Loc. cit.