

Über synthetische Oestrogene. I¹

Von

F. v. WESSELY, E. KERSCHBAUM, A. KLEEDORFER, F. PRILLINGER
und E. ZAJIC

Aus dem II. Chemischen Laboratorium in Wien

(Eingegangen am 6. 5. 1940. Vorgelegt in der Sitzung vom 9. 5. 1940)

Im Jahre 1937 stellten E. C. DODDS und W. LAWSON² im Laufe ihrer in Gemeinschaft mit J. W. COOK im Jahre 1932 begonnenen Untersuchungen³ über synthetische Oestrogene fest, daß auch einfache Substanzen mit nicht kondensierten Ring-systemen, wie das *Stilben* oder das *4,4'-Dioxystilben*, das von den genannten Forschern „*Stilböstrol*“ genannt wurde, *oestrogene Wirksamkeit* zeigten. Zur selben Zeit hatten wir uns im Rahmen einer anderen Untersuchung⁴ mit der Synthese von Oxystilbenen beschäftigt, deren biologische Prüfung die Angaben der englischen Forscher bestätigte. Es erschien darnach nicht ausgeschlossen, durch geeignete Variation des Stilben- und vor allem des Stilböstrolmoleküls zu höher aktiven Präparaten zu gelangen. Diese Versuche sollten auch Beiträge zur Frage nach der östrogenen Spezifität solcher Verbindungen beibringen.

Die Stilbene waren auch als Ausgangsmaterial zur Synthese von substituierten *Oxydiphenylaetherderivaten* der allgemeinen Formel

$$\text{HO} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} | \\ \text{R} \end{array} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \begin{array}{c} | \\ \text{R} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{OH}$$

im Hinblick auf Arbeiten von DODDS von Interesse schienen. Dieser Forscher⁵ hatte gefunden, daß bei der Entmethylierung von Anethol mit alkoholischem Kali neben dem erst mit 100 mg wirksamen Anol eine viel höher aktive Verbindung entsteht, deren Reindarstellung zunächst nicht gelang. Es wurde von den

¹ Vorläufige Mitteilungen: Naturwiss. 27 (1939) 131, 567.

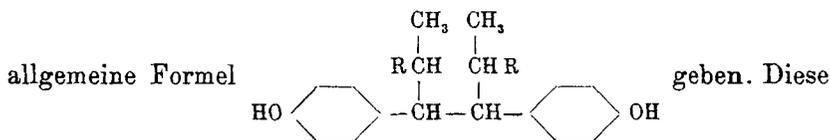
² E. C. DODDS, W. LAWSON, Proc. Roy. Soc. London, Abt. B, 125 (1938) 222.

³ Eine zusammenfassende Darstellung aller wichtigeren bis Ende Jänner 1940 erschienenen chemischen, tierphysiologischen und medizinischen Arbeiten über synthetische Oestrogene findet sich in: F. v. WESSELY „Über synthetische Oestrogene“, Z. angew. Ch. 53 (1940) 197.

⁴ F. v. WESSELY, H. HIRSCHL, F. PRILLINGER, G. SCHLÖGL-PETZIWAL, Mh. Chem 71 (1938) 115.

⁵ E. C. DODDS, W. LAWSON, Nature, London 139 (1937) 627, 1068.

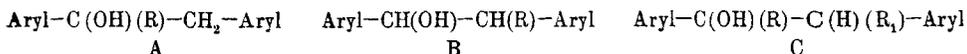
englischen Autoren die Vermutung geäußert, daß es sich um ein Polymerisationsprodukt des Anols handeln könne. SERINI und STEINRÜCK⁶ haben sich ebenfalls mit den Stoffen beschäftigt, die bei der Entmethylierung des Anethols entstehen. Sie führten diese Reaktion mit *Grignard-Reagens nach SPÄTH*⁷ durch und kommen so zu oestrogen hochwirksamen Stoffen, denen sie die



Verbindungen sollen also durch Zusammentritt von zwei Molekülen Anol unter gleichzeitiger Addition zweier Alkylreste entstehen, deren Art von dem zur Entmethylierung verwendeten GRIGNARD-Reagens abhängt; wird also z. B. mit $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{MgJ}$ entalkyliert, so ist $R = n\text{C}_3\text{H}_7$.

Bei unseren 1937 begonnenen systematischen Untersuchungen von verschiedenen substituierten Oxystilben- und Oxydiphenyläthanderivaten kam es uns darauf an, Synthesen zu verwenden, die die Gewinnung von in verschiedener Art substituierten Verbindungen der obengenannten Körperklassen ermöglichen sollten.

Ähnlich wie bei der Synthese des Abbaustilbens aus dem Equol⁴ wurden die mono-, bzw. disubstituierten Stilbene durch Wasserabspaltung aus den entsprechenden Carbinolen der folgenden Typen A—C dargestellt. Denn manche andere Methoden, die zur Synthese des Stilbens anwendbar sind, versagen bei substituierten Stilbenverbindungen⁸.



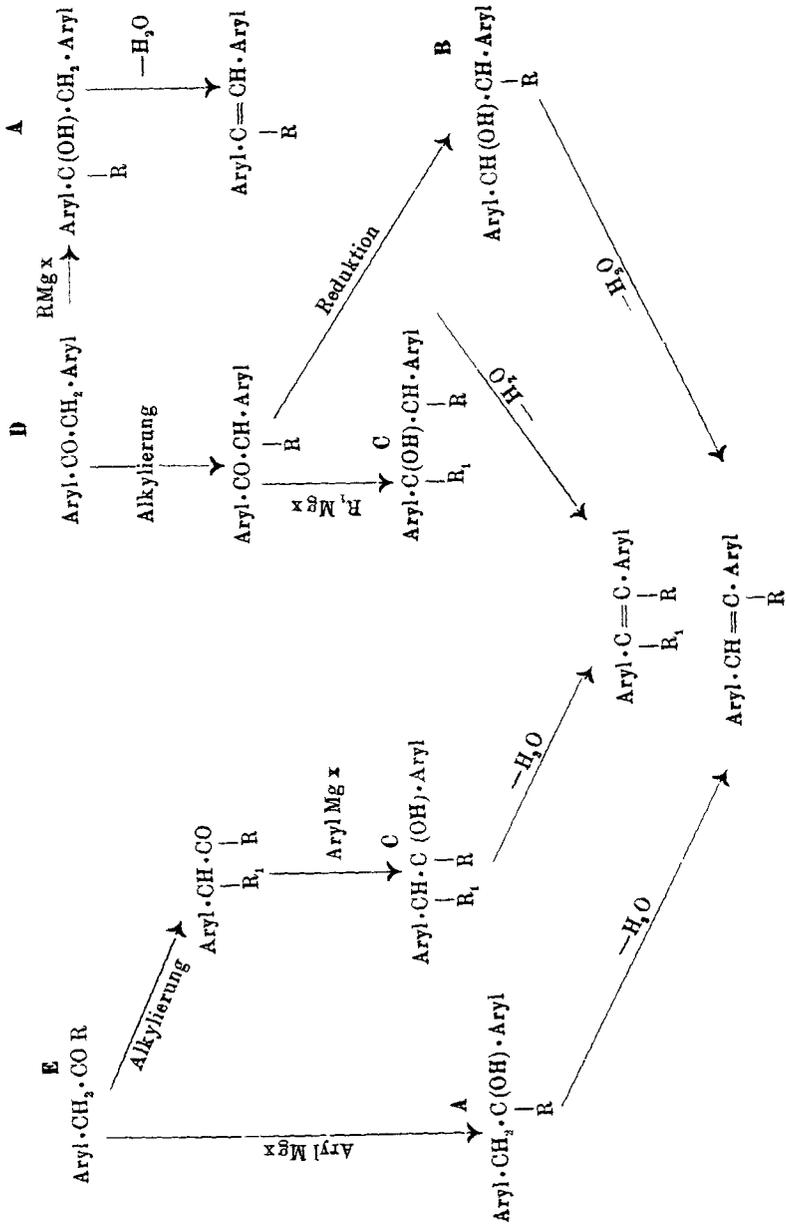
Wenn die beiden Aryle ungleich sind, dann erhöht sich, wie leicht einzusehen, die Zahl der isomeren Carbinole und der Stilbene.

Die Synthese der Carbinole A, B und C kann von einem

⁶ A. SERINI, K. STEINRÜCK, *Naturwiss.* 25 (1937) 682.

⁷ E. SPÄTH, *Mh. Chem.* 35 (1914) 319.

⁸ Vor kurzem kam eine Arbeit von W. H. LINNELL und VIJAY SHARMA (*Chem. Zbl.* 1940, I, 1189) zu unserer Kenntnis. In ihr wird über negative Versuche zur Synthese von Stilbenderivaten, besonders von Diäthylstilböstrol berichtet. Von den dort beschriebenen Methoden haben auch wir einige mit dem gleichen negativen Erfolg anzuwenden versucht, so die Zersetzung des Azins des p-Methoxypropiofenons. Auch die Überführung des Pinakons VI (vgl. S. 140) auf direktem Weg in das Diäthylstilböstrol gelang uns nicht.



gemeinsamen Ausgangsprodukt aus durchgeführt werden, nämlich von Ketonen des Typus D; die Carbinole B und C sind auch noch aus den Ketonen E zugänglich.

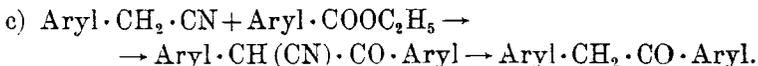
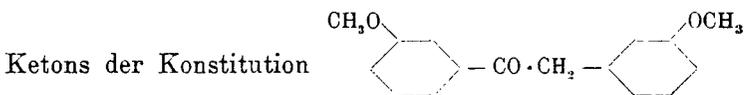
Die Formelreihen auf S. 129 geben den Gang der Synthesen von diesen Ketonen aus mit den verschiedenen Stilbenen als Endprodukten wieder.

Zur *Synthese der Ketone D* stehen mehrere Methoden zur Verfügung; welche man wählt, wird von den Umständen abhängen (leichte Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials, gewünschte Substituentenstellung u. a. m.). Wir beschränken uns auf die Wiedergabe von allgemeiner anwendbaren Synthesen. In speziellen Fällen werden auch andere Methoden herangezogen werden können. In späteren Mitteilungen werden wir gelegentlich darauf zurückkommen.

1. Ist $\text{Aryl} = \text{Aryl}_1$, dann kommen folgende Methoden in Betracht:



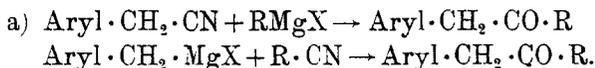
b) Die Reaktionen nach FRIEDEL-CRAFTS und HOUBEN-HÖSCH mit Phenylelessigsäurechloriden, bzw. Phenylelessigsäurenitrilen. Diese Reaktionen sind aus mehreren Gründen nicht allgemein anwendbar; so ermöglichen sie nicht die Synthese von Ketonen mit bestimmten Stellungen der Hydroxylgruppen, z. B. eines



Diese Synthese dürfte in den meisten Fällen anwendbar sein.

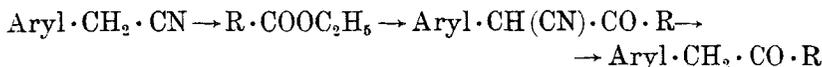
2. Ist Aryl nicht gleich Aryl_1 , dann fällt praktisch 1a) weg, denn bei der Acyloinkondensation zweier verschiedener Aldehyde kann ein Gemisch von vier verschiedenen Acyloinen entstehen. Anwendbar ist 1b) mit den Einschränkungen, die schon oben gemacht wurden; von allgemeinsten Anwendbarkeit scheint aber 1c) zu sein.

Die *Synthese der Ketone vom Typus E* könnte auf folgendem Weg ausgeführt werden:



Der erste dieser beiden Wege kommt kaum in Betracht, da Phenyllessigsäurenitrile bei der GRIGNARDSchen Reaktion⁹ nicht normal reagieren. Der zweite scheidet in manchen Fällen an den unangenehmen Eigenschaften substituierter Arylmethylhalogenide.

b) Dieser Weg entspricht der Synthese 1 c):



Er dürfte allgemein anwendbar sein.

Mit Hilfe einer der unter 1. und 2. angeführten Methoden wird man zu den gewünschten Ketonen kommen. Die nächsten Schritte bei der Synthese der mono-, bzw. disubstituierten Stilbene bestehen im Ersatz eines H-Atoms der CH₂-Gruppe des Ketons durch einen Alkylrest, in der Reduktion der Carbonylgruppe bzw. in der Durchführung einer GRIGNARDSchen Reaktion. So werden die *Carbinole* erhalten, aus denen durch Wasserabspaltung die Stilbenderivate darstellbar sind. Bei den *Carbinolen vom Typus C* bedeutet die Gegenwart von *zwei* asymmetrischen C-Atomen eine Komplikation. In dem Produkt der Reaktionen, die von D oder E aus durchgeführt werden, kann das *Carbinol in zwei Racemformen* enthalten sein. Es ist zu erwarten, daß deren relative Mengenverhältnisse in beiden Fällen verschieden sein werden (vgl. weiter unten). Für die Gewinnung der Stilbene ist dies allerdings gleichgültig, denn aus jeder der beiden Racemformen muß bei Ausschluß sekundärer Umlagerung die Bildung gleicher Mengen der Cis- und Transverbindung eintreten.

Eine weitere Schwierigkeit kann man aber bei der *Dehydratisierung* der Carbinole vom Typus A und C erwarten, denn dabei können *nicht nur Stilbene, sondern auch Verbindungen der folgenden Typen entstehen*:

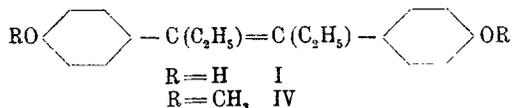


Von Verbindungen der Typen F und G gibt es von jeder *zwei geometrische Isomere*. Man muß also in dem Dehydratisierungsprodukt der Carbinole vom Typus A und C mit einem Gemisch von vier verschiedenen Verbindungen rechnen. Es kann enthalten sein: das mono-, bzw. disubstituierte Cis- und Trans-Stilben und

⁹ ALBERT RONDOU, Chem. Zbl. 1923, I, 87; vgl. BRUCKPOT, Chem. Zbl. 1924, I, 1364; P. BRUYLLANTS, Chem. Zbl. 1923, I, 85; F. BERTS, Chem. Zbl. 1923, I, 86.

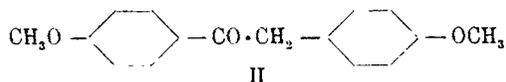
die geometrischen Isomeren von F, bzw. von G. Unter diesen Umständen kann die Isolierung einheitlicher Verbindungen auf große Schwierigkeiten stoßen.

Wir beschreiben im Folgenden nur unsere Versuche, die sich mit der Verbindung I (*4,4'-Dioxy- α,β -diäthylstilben*) und den sich von ihr ableitenden Stoffen beschäftigen.



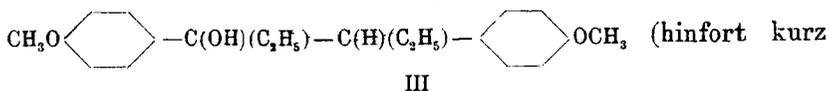
Eine der Verbindungen der Formel I (Schmp. 171°) wurde von DODDS, GOLBERG, LAWSON und ROBINSON¹⁰ zuerst beschrieben. Sie wird allgemein kurz als „*Diäthylstilböstrol*“ bezeichnet. Sie zeigt alle wesentlichen Eigenschaften der natürlichen Oestrogene. Auf ihre große theoretische und praktische Bedeutung ist an anderer Stelle ausführlich eingegangen worden.³

Die englischen Forscher gewinnen diese Verbindung vom *Desoxyanisoin* II aus,



das sie nach 1a) aus Anisaldehyd darstellten. Auch wir haben das *Diäthylstilböstrol* sowohl auf diesem Weg, als auch über ein *Keton des Typus E* dargestellt. Was den ersten Weg betrifft, so werden wir nur auf die Befunde eingehen, die eine Ergänzung bzw. Berichtigung der Angaben der englischen Forscher beinhalten.

Die Einwirkung von $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ auf Äthyl-desoxyanisoin führten wir im wesentlichen ebenso wie die englischen Autoren aus. Wir haben aber im Gegensatz zu diesen nicht nur die bei 117° schmelzende Racemform des *3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-n-hexan-ol-4* III



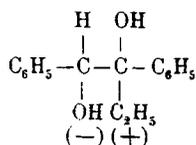
als *Hexanoldimethyläther* bezeichnet), sondern auch die zweite Racemform, die bei 85° schmilzt, rein dargestellt. Nach den Angaben der englischen Forscher könnte man vermuten, daß bei der von ihnen angewandten Synthese nur die Racemform vom Schmp. 117° entsteht, was ja an sich möglich wäre. Über die Mengenverhältnisse, in denen die beiden Racemate in dem Rohprodukt der

¹⁰ Nature, London 141 (1938) 247.

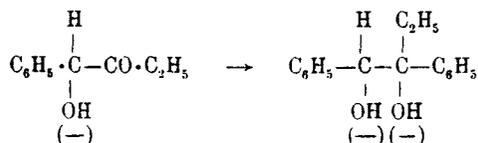
GRIGNARDSchen Reaktion vorliegen, lassen sich keine genauen Angaben machen, da wir die nur sehr schwierig zu erreichende quantitative Aufarbeitung nicht angestrebt haben. Sicher ist, daß ein beträchtlicher Teil der bei 85° schmelzenden Racemform enthalten ist; darauf deutet vor allem der Schmp. des Rohhexanoldimethyläthers hin, der zwischen 74—95° liegt. Künstlich hergestellte Gemische der beiden Racemate zeigen bei einem Mischungsverhältnis 1:1 ungefähr den gleichen Schmelzpunkt.

Bei der *anderen* von uns durchgeführten *Synthese des Hexanoldimethyläthers* (Einwirkung von *Anisylmagnesiumbromid auf 3-p-Methoxyphenyl-n-hexan-on-1*) entsteht vorwiegend die bei 117° schmelzende Racemform des Dimethyläthers; diese kristallisiert fast völlig rein aus dem Rohprodukt aus.

Diese Verhältnisse sind ja nicht überraschend, sondern, wie schon oben erwähnt, zu erwarten. Wir wollen hier nur auf ähnliche Beobachtungen bei der Einwirkung von RMgX-Verbindungen auf Ketone hinweisen. F. KAYSER¹¹ hat sich unter anderem damit beschäftigt. Er kommt zu folgenden Aussagen: besitzt das Keton ein dem CO unmittelbar benachbartes asymmetrisches C-Atom, so entsteht nur einer der theoretisch vorauszusehenden diastereoisomeren Alkohole. Durch Umkehrung der Reihenfolge, mit der die einzelnen Radikale in die Moleküle der Ausgangsstoffe eingeführt werden, kann man den einen oder den anderen diastereomeren Alkohol erhalten. Eine ähnliche Beobachtung wurde schon früher von MC. KENZIE und WREN¹² gemacht. Sie fanden, daß bei der Einwirkung von C₂H₅MgJ auf (—) Benzoin nur die Bildung eines (+) Äthylhydrobenzoin eintritt. Das zweite Diastereoisomere



wird gebildet durch Einwirkung von C₆H₅MgBr auf (—) Phenylpropionylcarbinol:¹³



¹¹ F. KAYSER, Chem. Zbl. 1937, I, 4220.

¹² MC. KENZIE und WREN, J. chem. Soc. London 97 (1910) 473.

¹³ R. ROGER, Helv. chim. Acta 12 (1929) 1060.

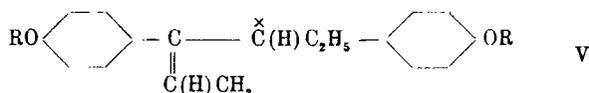
Auch in diesem Fall führt also die Umkehrung der Reihenfolge, mit der die einzelnen Radikale in das Molekül der Ausgangsstoffe eingeführt werden, zu der entgegengesetzten Konfiguration des neuentstandenen Asymmetriezentrums. Diese Fälle lassen sich der *Hypothese von der intramolekularen asymmetrischen Induktion*¹⁴ unterordnen. Unsere Beobachtungen entsprechen nicht genau den oben angeführten. Denn nach ihnen wäre eigentlich zu erwarten, daß bei der Synthese des Hexanoldimethyläthers aus Äthyldesoxyanisoin vor allem das Racemat vom Schmp. 85° entstünde. Wir hoffen gelegentlich auf diese Fragen zurückzukommen.

Die Tatsache, daß bei der zweiten Synthese des Hexanoldimethyläthers (aus 3-p-Methoxyphenyl-n-hexan-on-4) diese Verbindung sterisch einheitlicher erhalten wird, läßt vermuten, daß auch in anderen Fällen ähnliches eintritt. Die zweite Synthese wird also, wenn man einheitliche Carbinole vom Typus C erhalten will, vorteilhafter anzuwenden sein als die ersterwähnte. Die englischen Forscher beschreiben in ihrer Arbeit noch eine Reihe von anderen ähnlich gebauten Carbinolen; sie wurden aber meist nur als nicht kristallisierende Öle erhalten. Dies dürfte nach dem obigen auf die Bildung von annähernd gleichen Teilen der beiden Racemformen zurückzuführen sein, wodurch die Kristallisation der meist tiefer schmelzenden Verbindungen erschwert wird.

Die *Wasserabspaltung aus dem Carbinol* kann mit den verschiedensten Reagentien durchgeführt werden. Die englischen Forscher arbeiten meist mit PBr₃; sie verwendeten aber auch KHSO₄ oder ein Gemisch von Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid. Wir führten die Dehydratisierung meist durch Erhitzen mit Kaliumpyrosulfat durch. Die Art der erhaltenen Reaktionsprodukte ist bei Verwendung der verschiedenen Wasserabspaltungsmittel gleich. Am leichtesten läßt sich aus dem rohen Dehydratisierungsprodukt des Hexanoldimethyläthers der von den englischen Forschern¹⁰ zuerst beschriebene *Dimethyläther des Diäthylstilböstrols* vom Schmp. 127° (IV) isolieren. Es kommt ihm sicher die angegebene Konstitution zu, denn die von uns durchgeführte Ozonisierung liefert p-Methoxypropioiphenon. In den Mutterlaugen nach der Gewinnung des Dimethyläthers des

¹⁴ Mc. KENZIE, A. D. WOOD, J. chem. Soc. London (1939) 1536; dort auch die ältere Literatur. Vgl. ROGER, J. chem. Soc. London (1939) 108; S. M. PARTRIDGE, ebenda, 1201.

Diäthylstilböstrols bleiben niedriger und unscharf schmelzende Kristalle mit öligen Stoffen vermengt zurück. Aus diesen gelang die Gewinnung chemisch einheitlicher Individuen auf direktem Weg nicht in befriedigender Weise. Erst auf einem im experimentellen Teil ausführlicher geschilderten umständlichen Weg haben wir eine bessere Aufteilung des vorliegenden Gemisches erreicht. Es wird dazu das nach der Abtrennung des genannten Dimethyläthers IV zurückbleibende Gemisch zunächst entmethyliert und dann die freien Phenole in Form ihrer Acetyl- und Benzoylprodukte auf Grund verschiedener Löslichkeitsverhältnisse fraktioniert. So konnten endlich *neben dem Diäthylstilböstrol vom Schmp. 171°* zwei Stoffe der gleichen Zusammensetzung $C_{18}H_{20}O_2$ erhalten werden. In diesen Verbindungen liegen die *beiden geometrischen Isomeren der Formel V (4,4'-Dioxy- γ , δ -diphenyl-n-hexen)*



vor. In der folgenden Tabelle sind die Schmelzpunkte der beiden geometrischen Isomeren dieser Verbindungen und ihrer Derivate zusammengefaßt.

R = H	R = COCH ₃	R = COC ₆ H ₅	R = CH ₃
V	Va	Vb	Vc
153°	ölig	126°	50°
143'5°	74°	184°	ölig

Bei diesen Substanzen ist noch zu berücksichtigen, daß sie ein asymmetrisches C-Atom enthalten; die isolierten Verbindungen sind also Racemate. Die angegebene *Konstitution* der Verbindungen folgt aus den Ergebnissen der *Ozonisation, die Acetaldehyd und Äthyl-desoxyanisoin lieferte*. Über die Hydrierung dieser Verbindungen wird demnächst berichtet. Es entsteht aus den Dimethyläthern überwiegend das bei 146° schmelzende 3,4-Dianisyl-n-hexan.

Von Interesse ist, daß die Dimethyläther der beiden isomeren Hexenverbindungen sich unter Verschiebung der Doppelbindung in den Dimethyläther des Diäthylstilböstrols vom Schmp. 127° umlagern lassen. Dies erreicht man durch Behandlung mit Jod in Benzol- oder Chloroformlösung. Die Umlagerung geht nicht sehr rasch vor sich. Wenn man eine möglichst vollständige Umlagerung erreichen will, muß die Reaktion mehrmals wiederholt werden. Es zeigt sich aber bei den beiden

Dimethyläthern kein wesentlicher Unterschied im Ablauf dieser Umlagerungsreaktion.

Das geometrisch isomere *Cis*(?)-*Diäthylstilböstrol* haben wir noch nicht rein erhalten können. Es kann nur in bestimmten Mutterlaugen, die bei der Aufarbeitung des Gemisches abfallen, enthalten sein, denn wenn man solche ozonisiert, so erhält man p-Methoxypropiophenon, daneben aber auch etwas Acetaldehyd und Äthyldeoxyanisoin. Es gelang uns bisher nicht, aus diesen Fraktionen irgendwelche kristallisierte Verbindungen herzustellen. Auch Versuche, auf anderem Wege die *Cis*(?)-Verbindung zu erhalten, über die wir später berichten werden, sind fehlgeschlagen. Die englischen Autoren¹⁵ geben an, das geometrisch isomere *Diäthylstilböstrol* — sie nennen es ψ -*Diäthylstilböstrol* — erhalten zu haben.

Sie beschreiben für diese Verbindung die folgenden physikalischen Eigenschaften: sie schmilzt bei 140—142° und gibt mit *Diäthylstilböstrol* (Schmp. 171°) einen Mischschmelzpunkt von 130—147°. Das Dibenzoat zeigt nach ihren Angaben einen Schmp. von 193—197°, das Diacetat einen Schmp. 116—117°. Die Gewinnung des ψ -*Diäthylstilböstrol* wird von den englischen Forschern auf einem sehr einfachen Weg durchgeführt.

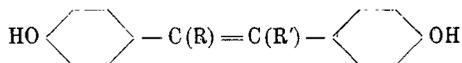
Wir müssen vermuten, daß in diesen Präparaten ein Gemisch des gewöhnlichen *Diäthylstilböstrols* mit den von uns erhaltenen Hexenverbindungen vorliegt. Der Schmelzpunkt des Acetats deutet auf *Diäthylstilböstrolacetat* hin; das stimmt mit unserer oben ausgesprochenen Annahme überein, denn dieses Acetat ist schwerer löslich als die Acetate der Hexenverbindungen und muß beim Umkristallisieren ausfallen.

Wie oben erwähnt, dehydratisieren die englischen Forscher meistens mit PBr_3 und es wäre möglich, daß bei dieser Art der Wasserabspaltung keine Bildung der Hexenverbindungen eintritt. Wenn man aber aus einem mit PBr_3 aus dem Hexanoldimethyläther gebildeten Dehydratisierungsprodukt soweit als möglich den Dimethyläther des *Diäthylstilböstrols* abtrennt, so erhält man bei der Ozonisation des verbleibenden Mutterlaugenproduktes wieder Äthyldeoxyanisoin und Acetaldehyd.

Diese Befunde am Hexanoldimethyläther lassen es als sicher erscheinen, daß auch bei der Dehydratisierung anderer Carbinole vom Typus C die Bildung der entsprechenden, den Stilbenen isomeren ungesättigten Verbindungen vom Typus F eintritt. Die

¹⁵ E. C. DODDS, L. GOLBERG, W. LAWSON, SIR R. ROBINSON, Proc. Roy. Soc. London, Abt. B, 127 (1939) 140.

englischen Forscher haben nun eine Reihe von *anderen Dialkylstilböstrolen*



dargestellt¹⁵ und deren östrogene Wirksamkeit mit der des Diäthylstilböstrols (Schmp. 171°) verglichen. Sie kommen zu dem Schluß, daß Verkürzung oder Verlängerung der aliphatischen Reste R bzw. R' zu einer Schwächung der Wirksamkeit führt. Die folgende Tabelle enthält die gewonnenen Ergebnisse:

	Dialkylstilböstrol		Dosis in mg	% positiv	Geschätzte Ratten-einheiten pro g
	R ₁	R ₂			
1	H	C ₂ H ₅	0'1	50	5000
2	H	C ₆ H ₅	0'1	100	10000
3	CH ₃	CH ₃	0'03	100	40000
4	CH ₃	C ₂ H ₅	0'001	100	1000000
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0'0004	100	3000000
6	C ₂ H ₅	n C ₃ H ₇	0'01	100	300000
7	C ₂ H ₅	—CH = CH · CH ₃	0'005	100	400000
8	—CH = CH · CH ₃	—CH = CH · CH ₃	0'1	100	20000
9	n C ₃ H ₇	n C ₃ H ₇	0'1	100	50000
10	iso C ₃ H ₇	iso C ₃ H ₇	0'1	100	20000
11	n C ₄ H ₉	n C ₄ H ₉	0'1	40	5000

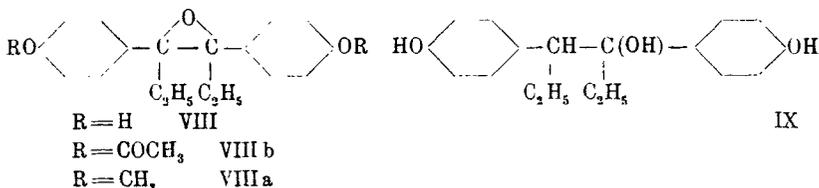
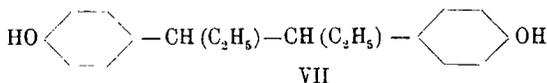
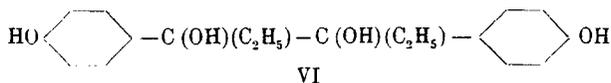
Der von den englischen Forschern gezogene Schluß ist wohl im Prinzip richtig, doch kommt den Zahlenwerten keine quantitative Bedeutung zu. Denn die von ihnen untersuchten Präparate haben einen sehr verschiedenen Reinheitsgrad. In kristallisiertem, einheitlichem Zustand wurden nur die Verbindungen 1—5 erhalten. Alle anderen in der Tabelle enthaltenen Substanzen sind nur in öligem, amorphem Form gewonnen. Versuche zur Trennung der in diesen Rohprodukten enthaltenen Verbindungen liegen nicht vor, sondern die Stoffe wurden nur durch Destillation gereinigt. In den Verbindungen 6—11 müssen also nach den obigen Ergebnissen Gemische der vier möglichen Dehydratisierungsprodukte vorliegen. Auch nach unseren eigenen Versuchen ist die Gewinnung einheitlicher Dialkylstilböstrole mit

höheren Alkyradikalen viel schwieriger als die des Diäthylstilböstrols.

Es sind seit längerer Zeit Versuche im Gang, dem *Diäthylstilböstrol vom Schmp. 171°* Cis- oder Transkonfiguration zuzuweisen. Wir und die englischen Forscher haben es für sehr wahrscheinlich gehalten, daß dieser Verbindung die *Trans-Konfiguration* zukommt. In einer später erscheinenden Mitteilung werden wir uns mit diesen Verhältnissen näher beschäftigen.

Im experimentellen Teil beschreiben wir noch eine Reihe von bisher nicht bekannten *Derivaten des Diäthylstilböstrols I* (*Schmp. 171°*).

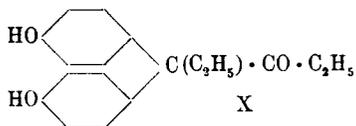
Im Zusammenhang mit der hohen östrogenen Aktivität des Diäthylstilböstrols erschien es von Interesse, die Aktivität von Verbindungen zu untersuchen, die sich von diesem Stoff durch Absättigung der Doppelbindung ableiten. Von solchen Verbindungen war von den englischen Forschern das *3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan-diol-3,4* (VI) dargestellt worden. Wir haben die Gewinnung der Verbindungen VII—IX angestrebt:



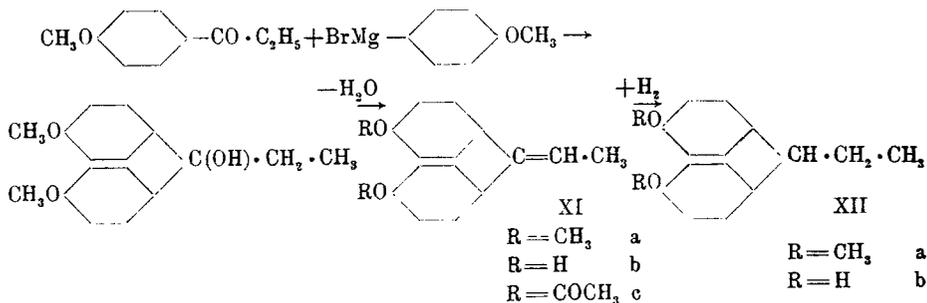
Eine der beiden Racemformen von IX, das *3,4-Di-(p-oxyphenyl)-hexan-3-ol*, haben wir durch Entmethylierung seines bei 117° schmelzenden Dimethyläthers IV dargestellt.

Zur Gewinnung der Verbindungen VIII, *3,4-Di-(p-oxyphenyl)-3,4-epoxyhexan* (im folgenden kurz als Oxyd bezeichnet) haben wir die Reaktion nach PRILESCHAEFF angewandt. Am geeignetsten hat sich eine ätherische 1%ige Benzopersäurelösung erwiesen. *Die Beständigkeit der Oxyde ist verschieden.* Der Dimethyläther VIIIa und das Diacetat VIIIb lassen sich unzersetzt im Hochvakuum destillieren. Auch gegen hydrolytische Einflüsse ist der Sauerstoff in den beiden Verbindungen sehr beständig. Zum

Unterschied davon ist das *freie Oxyd VIII eine recht labile Verbindung*. Es gelingt nur unter bestimmten Bedingungen diese Substanz kristallisiert zu erhalten. Am beständigsten ist sie in Form des Hydrates, das bei 145° unter Aufschäumen und gleichzeitiger Umlagerung schmilzt. Langsam schon beim Erwärmen am Wasserbad im Vakuum sintern die Kristalle zusammen und gehen in gelbliche Öle über, die nicht mehr in das kristallisierte Hydrat zurückzuverwandeln sind. Daß in dem bei 145° schmelzenden Stoff tatsächlich das Oxyd VIII vorliegt, folgt aus den Ergebnissen der Acetylierung und Methylierung. Dabei werden die Verbindungen VIII b bzw. VIII a erhalten. In den öligen Produkten, die nach dem Obigen aus dem Hydrat des Oxyds beim Trocknen und bei der Destillation entstehen, liegt das *3,3-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan-4-on X* vor. Dieses Keton bezeichnen wir im Folgenden kurz als *Pinakolin*.



Diesen Stoff haben wir auch aus der Verbindung VI (diese Substanz wird hinfort kurz als *Pinakon* bezeichnet) durch Wasserabspaltung mittels Kaliumbisulfat, Kaliumpyrosulfat und Essigsäureanhydrid, allerdings noch nicht gut kristallisiert, erhalten können. Auch der Dimethyläther von X ist ein Öl. Das Diacetat schmilzt bei 91.5°. Der Konstitutionsbeweis für das Pinakolin wurde durch Kalischmelze erbracht. Wir fanden dabei als Spaltstück das *1,1-Di-(p-oxyphenyl)-propan XII b*. Dieser Stoff wurde zum Vergleich sowohl aus Propionaldehyd und Phenol¹⁶, als auch auf dem durch die folgenden Formeln wiedergegebenen Weg dargestellt:



¹⁶ LUNYAK, Chem. Zbl. 1908, II, 589.

Auf die Darstellung der beiden *Hexanderivate* VII (*Racem- und Mesoform*) kommen wir in einer später erscheinenden Mitteilung genauer zu sprechen. Dort wird auch auf die sterischen Verhältnisse bei diesen Verbindungen und beim Diäthylstilböstrol eingegangen werden.

Im Folgenden ist noch die oestrogene Aktivität einiger der in dieser Abhandlung neu beschriebenen Verbindungen und zum Vergleich die einiger bekannter Oestrogene angeführt. Die Versuche wurden im wissenschaftlichen Laboratorium der „Sanabo“ Wien, von Herrn DR. E. KERSCHBAUM durchgeführt. Eine ausführ-

Substanz	Dosis in γ	Prozentsatz d. Tiere mit Vollöstrus	Östrus- dauer Tage
Diäthylstilböstrol	1 0·5	100 66	2
„ „ „ diacetat	1 0·5	100 66	2—3
„ „ „ dipropionat	1·25	100	4—5
„ „ „ Dicarbäthoxyverbindung	1·25	100	4—5
„ „ „ Dicarbomethoxyverbin- dung	1·25	100	4—5
„ „ „ Dicarbobenzyoxyverbin- dung	5	Reizwirkung	
3, 4-Di-(p-oxyphenyl)-3, 4-epoxyhexan VIII	1 0·5	100 66	2
3, 4-Di-(p-acetoxyphenyl)-3, 4-epoxyhexan VIII b	1 0·5	100 66	2
3, 4-Di-(p-oxyphenyl)-hexan-4-ol Schmp. 232° IX	100 25	100 50	
3, 4-Di-(p-acetoxyphenyl)-hexan-4-ol Schmp. 153°	25 15 10	100 66 100	1½
3, 4-Di-(p-oxyphenyl)-hexen-2 V Schmp. 143°	300 100	100 0	1
3, 3-Di-(p-oxyphenyl)-hexan-4-on X	16	0	
3, 3-Di-(p-acetoxyphenyl)-hexan-4-on	32	0	
1, 1-Di-(p-acetoxyphenyl)-propen XI	100	66	

lichere Mitteilung über diese Versuche wird später an anderer Stelle erscheinen.

Die zu prüfenden Substanzen wurden, eventuell unter Zuhilfenahme von wenig absolutem Alkohol, in Ölsäureäthylester gelöst. Erwachsene kastrierte Ratten erhielten jeweils 0.5 cm^3 der Lösung subkutan, und zwar nur einmal, verabreicht. Der erste Abstrich wurde stets $2\frac{1}{2}$ Tage (etwa 60 bis 65 Stunden) nach der Injektion vorgenommen und dann in 12 stündigen Intervallen bis zur negativen Reaktion wiederholt.

In einer vorläufigen Mitteilung¹ wurde für die Aktivität der Verbindung VIII ein wesentlich niedrigerer Wert gefunden. Dies dürfte folgend zu erklären sein: es wurde damals die Substanz in Ölsäureester unter Erwärmen gelöst. Wahrscheinlich trat dabei eine teilweise Umlagerung zu der inaktiven Verbindung X ein.

Auf eine Erörterung der Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution und der biologischen Wirksamkeit kann erst später eingegangen werden.

Experimenteller Teil.

Äthyl-desoxyanisoin.

Bei der Darstellung dieser Verbindung erhält man manchmal, besonders wenn man mit einem Überschuß an Alkoholat arbeitet, als Nebenprodukt das p,p'-Dimethoxystilben. Die Bildung dieser Verbindung erklärt sich wohl folgenderweise: durch das Alkoholat tritt zunächst eine Reduktion der Carbonylgruppe ein und aus dem entstehenden Carbinol wird Wasser abgespalten. Dieses Nebenprodukt, das in späteren Stadien störend wirken kann, wurde nie erhalten, wenn man folgend verfährt: man mischt ein Mol Desoxyanisoin mit zwei Mol trockenem Natriumäthylat und versetzt mit einem Überschuß von zehn Mol Jodäthyl. Es tritt lebhafte Reaktion ein, die unter Umständen gekühlt werden muß. Das überschüssige Jodäthyl wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Eventuell unverändertes Desoxyanisoin läßt sich durch Ausfrieren abtrennen. Das Äthyl-desoxyanisoin geht entsprechend den Angaben der englischen Autoren bei 6 mm Druck bei 185° über. Die Verbindung gibt kein Oxim und kein Semicarbazon.

Propionyl-p-methoxybenzylcyanid.

11.5 g p-Methoxybenzylcyanid wurden mit 8.82 g (1.1 Mol) Propionsäureäthylester vermischt und dann 5.88 g (1.1 Mol) trockenes Natriumäthylat zugefügt. Unter Dunkelfärbung trat schwache Erwärmung ein. Es wurde eine Viertelstunde im Eis, eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur und schließlich noch eine halbe Stunde am Wasserbad belassen. Nach dem Erkalten

wurde mit Wasser aufgenommen, das unveränderte Ausgangsmaterial mehrmals mit Äther ausgeschüttelt und aus der alkalischen Lösung das Reaktionsprodukt durch Ansäuern als bald kristallisierendes Öl erhalten. Nach dem Umlösen aus verdünntem Alkohol lag der Schmp. bei 87—88°. Ausbeute 8·2 g.

Propionyl-p-methoxyphenyl-essigester.

6 g der obigen Verbindung wurden in 30 cm³ absolutem Alkohol gelöst und bis zur Sättigung trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach dem Stehen über Nacht wurde der Alkohol im Vakuum eingedunstet, der salzsaure Imidoäther in 50 cm³ Alkohol aufgenommen und dieselbe Menge Wasser zugefügt. Nach kurzer Zeit begann Kristallisation von Blättchen, die, aus Alkohol umgelöst, bei 96—97° schmolzen. Die Ausbeute war nahezu quantitativ.

19·48 mg Sbst.: 47·87 mg CO₂, 13·74 mg H₂O.

C₁₄H₁₈O₄. Ber. C 67·20, H 7·20.

Gef. „ 67·02, „ 7·89.

1-p-Methoxyphenyl-n-butan-on-2.

Zur Gewinnung dieser Verbindung kann man sowohl von dem Propionyl-p-methoxybenzylcyanid, als auch vom Propionyl-p-methoxyphenyl-essigester ausgehen. Die Arbeitsweise ist in beiden Fällen die gleiche.

5 g der Substanz wurden im Einschlußrohr mit 50 cm³ verdünnter Salzsäure 1:2 im Schüttelautoklaven 4 Stunden auf 160° erhitzt. Das entstandene Öl siedet bei 10 mm und 150—160° Badtemperatur. Ausbeute 3 g.

2·317 mg Sbst.: 2·25 cm³ n/30 Na₂S₂O₃-Lösung.

C₁₁H₁₄O₂. Ber. OCH₃ 17·41.

Gef. „ 16·76.

Das Keton gibt ein *Semicarbazon*, das, aus Alkohol umgelöst, bei 156—157° schmilzt.

3-p-Methoxyphenyl-n-hexan-on-4.

10 g des obigen Ketons wurden mit 8 g trockenem Natriumäthylat und 30 g Jodäthyl zusammengebracht. Es trat sehr starke Erwärmung ein, die durch Kühlung gemäßigt werden mußte; nach Ablauf der stürmischen Reaktion wurde noch eine halbe Stunde am Wasserbad erwärmt. Nach dem Abdampfen des über-

schüssigen Äthyljodids wurde mit Wasser versetzt, in Äther aufgenommen und der Rückstand der Ätherlösung destilliert. Das Keton geht bei 10 mm zwischen 140—150° Badtemperatur über.

19'79 mg Sbst.: 54'69 mg CO₂, 16'03 mg H₂O.

2'075 mg Sbst.: 1'80 cm³ n/30 Na₂S₂O₃-Lösung.

C₁₃H₁₈O₂. Ber. C 75'73, H 8'74, OCH₃ 15'05.

Gef. „ 75'37, „ 9'06, „ 14'94.

Das *Semicarbazon* schmolz bei 130—132°.

3,4-Dianisylhexan-ol-3.

1. Aus *Äthyl-desoxyanisoin*.

Eine benzolische Lösung von Äthyl-desoxyanisoin (1 Mol) wurde zu einer ätherischen Lösung von Äthylmagnesiumbromid (1 Mol) zufießen gelassen. Nach dem Stehen über Nacht oder zweistündigem Erhitzen am Wasserbad wurde mit Ammonchloridlösung zersetzt, die Benzol-Ätherschicht abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen der Lösungsmittel wurde der verbleibende Rückstand mit Petroläther aufgenommen, wobei etwa unverändertes Äthyl-desoxyanisoin ungelöst bleibt. Im Kühlschrank kristallisiert aus der Petrolätherlösung das Gemisch der beiden diastereomeren Hexanoldimethyläther aus. Ohne weitere Reinigung sintert das Rohprodukt bei 70° und ist bei längstens 100° völlig durchgeschmolzen.

28'33 mg Sbst.: 79'18 mg CO₂, 21'33 mg H₂O.

C₂₀H₂₆O₃. Ber. C 76'43, H 8'28.

Gef. „ 76'23, „ 8'38.

Wenn man einen Überschuß von GRIGNARDSchem Reagens verwendet, so enthält das Reaktionsprodukt schon ungesättigte Verbindungen (Stilben- und Hexenverbindungen).

Zur Gewinnung der *beiden Razemformen des Hexanoldimethyläthers* wurde das Gemisch (53 g) zunächst mit kaltem Alkohol (200 cm³) behandelt. Es bleibt dabei ein Rückstand A, in dem die bei 117° schmelzende Form angereichert ist. Durch öftere Behandlung von A mit kaltem Alkohol und durch Umkristallisieren der am schwersten löslichen Fraktion erhält man das Racemat vom Schmp. 117°, das schon von DODDS und Mitarbeitern beschrieben wurde. Die andere Racemform ist in den alkoholischen Mutterlaugen enthalten. Die Mutterlaugen des oben erwähnten Rückstandes A wurden auf ein kleines Volum abgedampft und dann bei 5° kristallisieren gelassen. Die dabei aus-

gefallenen Kristalle wurden nicht weiter verarbeitet. Deren Mutterlaugen wurden neuerlich konzentriert und die dabei gewonnenen Kristallisate durch oftmaliges Umlösen aus Petroläther, wobei immer schwerlösliche Mischfraktionen abgetrennt wurden, auf den konstanten Schmp. 85° gebracht. Dieser blieb auch beim Wechseln des Lösungsmittels konstant.

4'847 mg Subst.: 13'510 mg CO_2 , 3'610 mg H_2O .

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Ber. C 76'43, H 8'28.

Gef. „ 76'06, „ 8'33.

Eine Mischung der beiden Carbinole (1:1) sinterte ab 74° und war bei 95° klar geschmolzen.

2. Aus 3-p-Methoxyphenyl-n-hexan-on-4.

1 Mol dieses Ketons wurde in benzolischer Lösung zu einem Überschuß einer ätherischen Lösung von p-Anisylmagnesiumbromid zugefügt. Nach einstündigem Erwärmen am Wasserbad wurde mit Ammonchloridlösung zersetzt und sonst wie üblich aufgearbeitet. Aus dem Reaktionsprodukt wurde das gebildete Anisol im Vakuum abdestilliert und der verbliebene Rückstand in Petroläther gelöst. Es trat sehr bald Kristallisation ein. Es wurden ca. 60% eines Präparates erhalten, das bei 110° schmolz. Einmaliges Umlösen aus Alkohol brachte den Schmp. auf 117° . In Mischung mit dem nach 1. erhaltenen Hexanoldimethyläther des gleichen Schmp. trat keine Depression des Schmp. ein. Aus den petrolätherischen Mutterlaugen konnten noch weitere Mengen dieser Verbindung erhalten werden, so daß die Gesamtausbeute 70—80% betrug. Als unerwünschtes Nebenprodukt wurde immer etwas p,p'-Dimethoxydiphenyl erhalten.

3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan-3-ol IX.

Eines der beiden Racemate wurde durch Entmethylierung seines bei 117° schmelzenden Dimethyläthers mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgJ}$ -Lösung nach Späth⁷ erhalten. Das erhaltene Reaktionsprodukt ist nicht einheitlich. Zur ersten Reinigung wurde das Rohprodukt bei ca. 0'05 mm destilliert; bis 170° Badtemperatur ging hauptsächlich eine ölige Substanz über, die aber schon mit Kristallen verunreinigt war, die besonders reichlich ab 170° als Sublimat auftraten. Die Trennung des öligen vom kristallisierten Anteil gelang nur durch öftere Wiederholung der Sublimation, ver-

bunden mit Behandlung mit kaltem Äther, in dem die Kristalle wesentlich schwerer löslich sind als die öligen Produkte. Zur endgültigen Reinigung wurde das kristallisierte Entmethylierungsprodukt noch aus Äther unter Druck umgelöst. Die farblosen Kristalle schmolzen dann bei 232°.

4'871 mg Sbst.: 13'50 mg CO₂, 3'40 mg H₂O.

C₁₈H₂₂O₅. Ber. C 75'52, H 7'69.

Gef. „ 75'59, „ 7'81.

Die öligen Vorläufe zeigen ebenfalls östrogene Wirksamkeit. 6 γ von ihnen waren noch voll positiv wirksam. Um welche Verbindungen es sich bei ihnen handelt, wurde noch nicht untersucht.

Daß in der Verbindung vom Schmp. 232° das obige Hexanol vorliegt, folgt aus der Methylierung, bei der das 3,4-Dianisyl-n-hexan-ol-3 vom Schmp. 117° erhalten wurde. Das mit Essigsäureanhydrid und Pyridin hergestellte *Diacetylprodukt* (es sind nur die beiden phenolischen OH-Gruppen acetylierbar) schmilzt bei 154—155°.

4'828 mg Sbst.: 12'615 mg CO₂, 3'01 mg H₂O.

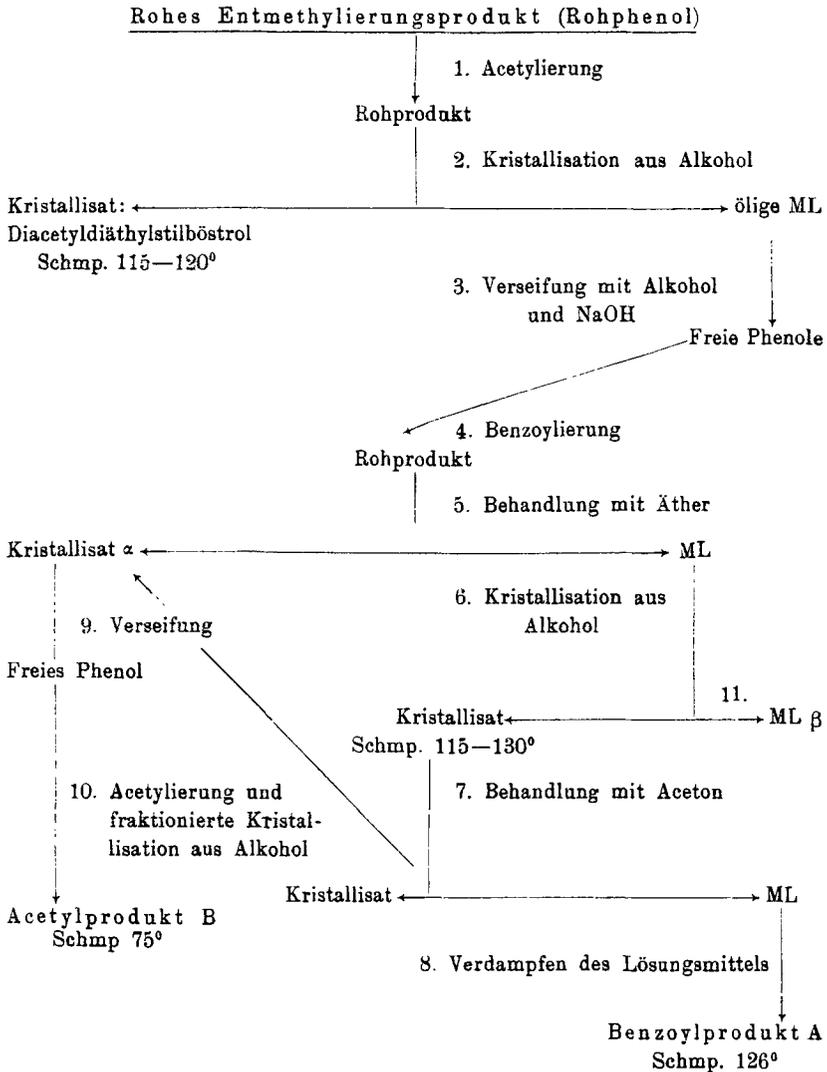
C₂₂H₂₆O₅. Ber. C 71'35, H 7'03.

Gef. „ 71'28, „ 6'98.

Dehydratisierung des 3,4-Dianisyl-n-hexan-3-ols und Untersuchung der dabei entstandenen Produkte.

Das nach S. 144 erhaltene Rohcarbinol wurde mit der vierfachen Menge Kaliumpyrosulfat fein zerrieben vermischt und in Stickstoffatmosphäre auf 220° erhitzt, wobei weitgehende Verflüssigung eintrat. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze in Wasser gelöst und die organische Substanz in Äther aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Äthers läßt sich durch Kristallisation aus Alkohol der Dimethyläther des Diäthylstilböstrols vom Schmp. 127° leicht isolieren. In der Mutterlauge dieses Stoffes verbleiben teils kristallisierende, teils ölige Substanzen. Von unseren Versuchen zur Zerlegung dieses Gemisches beschreiben wir im Folgenden nur den, der uns die besten Erfolge gebracht hat.

Es wurden die eben erwähnten nicht mehr kristallisierenden öligen Produkte der Dehydratisierung mit C₂H₅MgJ entmethyliert. Das so erhaltene Produkt wurde auf dem im Schema S. 147 und den dazugehörigen Bemerkungen beschriebenen Wege weiter verarbeitet.



Ausführung der Reaktionen, die im Schema mit Ziffern bezeichnet sind.

1. Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin.

2. Bei längerem Stehen mit wenig Alkohol kristallisiert ein Acetylprodukt aus, das einen Schmp. von 115–120° zeigt, somit identisch ist mit Diacetyldiäthylstilböstrol. Manchmal kommt es vor, daß das auskristallisierende Acetylprodukt einen tieferen Schmp. bei ungefähr 60–80° besitzt; dann ist schon etwas von einem Acetylderivat eines Strukturisomeren ausgefallen. Solche Fraktionen werden nochmals in mehr Alkohol gelöst und fraktioniert kristallisiert. Das

Diacetat vom Schmp. 115–120° wird abgetrennt und dessen Mutterlaugen auf das niedriger schmelzende Acetylprodukt aufgearbeitet. Dieses wird dann mit dem unten beschriebenen Präparat B vereinigt.

3. Die Verseifung führten wir durch Erhitzen mit einem großen Überschuß von 10%iger NaOH in Alkohol aus; nach Beendigung des Kochens destillierten wir den überschüssigen Alkohol und Wasser im Vakuum ab, wobei mit zunehmender Konzentration ein kristallinischer Niederschlag ausfällt, der mit dem Natriumsalz des Diäthylstilböstrols (Schmp. 171°) identisch ist. So konnten wir noch beträchtliche Mengen dieses Stoffes abtrennen. Wenn bei weiterer Konzentrierung nichts mehr ausfiel, säuerten wir mit Salzsäure an, extrahierten die freien Phenole mit Äther, schüttelten zur Entfernung der Essigsäure öfter mit Natriumbicarbonatlösung durch, wuschen mit Wasser und trockneten. Der Ätherrückstand wurde dann, wie im Schema weiter unten angegeben ist, benzyliert.

4. Zur Benzylierung lösten wir die Substanz in Pyridin und ließen mit 4 Mol Benzoylchlorid über Nacht stehen. Dann versetzten wir mit 10%iger Sodaauslösung und filtrierten die ausgefallenen Kristalle mit dem Öl ab.

5. Das Benzoylprodukt, das eine teilweise ölige, teilweise kristallisierte Masse darstellte, wurde in der Kälte mit Äther behandelt, wobei ein Teil ungelöst blieb; dieser wurde abfiltriert und die Mutterlaugen davon, die auch einen Teil des zur Benzylierung verwendeten Pyridins enthielten, zu dessen Entfernung mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt, dann mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und der Äther im Vakuum entfernt.

6. Das aus den ätherischen Mutterlaugen erhaltene Öl versetzten wir mit viel Alkohol. Dabei kristallisierte ein beträchtlicher Teil des ursprünglichen Öles direkt, manchmal wieder mußten wir, um die Kristallisation zu erreichen, zunächst fast alles Öl in der Kälte in Alkohol lösen und zur Kristallisation stehen lassen. Im letzteren Falle blieb eine in kaltem Alkohol unlösliche Masse zurück, die verworfen wurde. Aus der alkoholischen Lösung schieden sich bei den letztgenannten Versuchen nach längerem Stehen Kristalle aus, die identisch waren mit dem Kristallisat, das wir aus den ersterwähnten Versuchen erhalten hatten. Im Schema wird deshalb nur von einem Kristallisat und von dessen Mutterlauge gesprochen, wobei unter den Mutterlaugen die restierenden alkoholischen Lösungen nach dem Anfallen dieser Kristalle verstanden werden. Der Schmp. der Kristallisate lag zwischen 115–130° und man konnte besonders im Mikroschmelzpunktsapparat eine deutliche Inhomogenität der Substanz feststellen.

7. Diese Rohkristallisate wurden nun mit Aceton behandelt, wobei kleinere Mengen einer schwerer löslichen Substanz zurückblieben, die sich als identisch mit dem Kristallisat α erwiesen.

8. Nach dem Verdampfen des Acetons brachten wir den Rückstand wieder mit Alkohol zur Kristallisation. Dieses Kristallisat behandelten wir jetzt in der Kälte mit Äther, wobei wieder ein Teil ungelöst blieb, der bei ca. 150° sehr unscharf schmolz. Die Mutterlauge davon wurde auf ungefähr die Hälfte konzentriert und längere Zeit stehen gelassen; dabei schieden sich wieder Kristalle ab, die bei 124° stark zusammensinterten, aber erst bei 150° bis auf die letzten Reste durchgeschmolzen waren. Auch diese Kristalle wurden abfiltriert, deren Mutterlauge vollständig zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Alkohol umgelöst. Dieses so erhaltene Kristallisat schmolz schon ziemlich scharf bei 128°, es war aber sichtlich noch nicht völlig rein. Deshalb lösten wir die Substanz in

wenig Aceton in der Hitze und brachten sie unter Wasserzusatz zur Kristallisation. Dabei schieden sich schön ausgebildete Kristalle aus, die im Mikroschmelzpunktsapparat bei 122° schwach sinterten und bei 126° scharf, bis auf ein ganz geringes Skelett, durchgeschmolzen waren. Diese Substanz bezeichnen wir als A. In der Mutterlauge dieser Kristalle verblieben teilweise ölige Substanzen, die noch nicht näher untersucht sind.

Die Ausbeute an diesem Benzoylprodukt betrug etwas über 10 Prozent vom eingesetzten Rohphenol.

9. Das Kristallinat α wurde durch Kochen mit Alkohol und überschüssiger Natronlauge verseift. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wurde CO₂ eingeleitet und die ausgefallene Substanz in Äther aufgenommen.

10. Das freie Phenol war bereits kristallisiert, aber noch uneinheitlich. Es wurde deshalb neuerlich mit Pyridin und Essigsäureanhydrid acetyliert, das so erhaltene Acetylprodukt wieder aus Alkohol fraktioniert kristallisiert. Das zuerst ausfallende Acetylprodukt vom Schmp. 115°, das mit Diacetyldiäthylstilböstrol identisch war, filtrierten wir ab und beim weiteren Konzentrieren dieser Mutterlauge fiel ein Diacetat vom scharfen Schmp. 75° aus, das bei weiterem Umlösen den Schmp. nicht mehr änderte. Wir bezeichnen diese Substanz als B.

11. Aufarbeitung der Mutterlauge β .

Sie wurde alkalisch verseift. Versuche, das erhaltene ölige Phenol in ein kristallisiertes Acetyl- oder Benzoylprodukt umzuwandeln, schlugen fehl.

Derivate des Diäthylstilböstrols I (Schmp. 171°).

Die bisher nicht beschriebenen *Carbalkoxyverbindungen des Diäthylstilböstrols* vom Schmp. 171° wurden in der üblichen Weise dargestellt.

Die *Dicarbomethoxyverbindung* schmolz, aus Benzol-Petroläther umgelöst, bei 128'5°, ab 126° Sintern. Der Schmp. der *Dicarbäthoxyverbindung*, aus Methanol umgelöst, liegt bei 118°, ab 117° Sintern; die *Dicarbobenzoxyverbindung* schmilzt bei 124'5°, ab 123'5° Sintern.

4, 4'-Diöxy- γ, δ -diphenyl-n-hexene V.

Zur Reindarstellung der beiden isomeren Hexene gingen wir von dem Acetylprodukt vom Schmp. 75° bzw. dem Benzoylprodukt vom Schmp. 126° aus. (Im Schema S. 147 mit B und A bezeichnet.)

Hexen, Schmp. 156°.

Das Benzoylprodukt A wurde mit einem Überschuß 10% iger NaOH in alkoholischer Lösung verseift, der Alkohol im Vakuum entfernt und in die alkalische Lösung CO₂ eingeleitet. Dabei fiel ein bald kristallisierendes Öl aus. Die abfiltrierten Kristalle wurden aus Äther-Petroläther oder aus verdünntem Alkohol umgelöst. In beiden Fällen erhielten wir schöne sechseckige Kri-

stalle, die kein Lösungsmittel enthalten und bei 153° klar schmelzen, ab 152° Sintern. Weiteres Umlösen änderte den Schmelzpunkt nicht mehr.

22'01 mg Sbst.: 65'27 mg CO₂, 15'18 mg H₂O.

C₁₈H₃₀O₂. Ber. C 80'60, H 7'46.

Gef. „ 80'88, „ 7'72.

Das *Benzoylprodukt* des obigen Hexenderivates wurde durch Einwirkung von Benzoylchlorid und Pyridin in der Kälte dargestellt. In Sodalösung gegossen, erstarrte das zuerst ölige Produkt beim Anreiben mit Alkohol kristallin.

Das Benzoylprodukt ist dimorph. Aus Alkohol kristallisiert erhält man Blättchen; diese schmelzen im KOFLER-Apparat fast völlig bei 112° durch; es bleiben aber einige anders geformte Kristalle zurück, die in der auf 110° gehaltenen Schmelze sich rasch vermehren, bis wieder alles fest geworden ist. Diese Kristalle schmelzen dann bei 126°, ab 124° Sintern. Diese Modifikation erhält man durch Umlösen aus Äther unter Druck.

Das *Diacetat* wurde mit Essigsäureanhydrid und Pyridin hergestellt und konnte nur als Öl erhalten werden; es ist in Alkohol leicht löslich.

Der *Dimethyläther* wurde mit Dimethylsulfat hergestellt. Umgelöst wurde aus Alkohol. Die Spitzen- und Endfraktion zeigten den gleichen Schmp. 47'5° Sintern, 50° klar.

5'008 mg Sbst.: 14'865 mg CO₂, 3'69 mg H₂O.

C₂₀H₂₄O₂. Ber. C 81'08, H 8'11.

Gef. „ 80'98, „ 8'24.

Erwähnenswert sind noch die Beobachtungen, die man bei Bestimmung der Schmp. von Mischungen des obigen Hexens, bzw. seiner Derivate, mit Diäthylstilböstrol oder dessen Derivaten macht.

Mischung von Hexen (Schmp. 153°) mit Diäthylstilböstrol (Schmp. 171°) 1:1, 134° Sintern, 140° fast völlig, bei 145° ganz klare Schmelze.

Mischung von Hexendimethyläther (Schmp. 50°) mit Dimethoxydiäthylstilböstrol (Schmp. 127°) 1:1, Sintern 63°, fast völlig klar 90°.

Hexen, Schmp. 143°.

Zu dessen Darstellung wurde das Acetylprodukt B in alkoholischer Lösung alkalisch verseift und das Phenol mit CO₂ gefällt. Es kristallisiert aus verdünntem Alkohol mit Kristall-

wasser, das beim Trocknen im Benzoldampf und 10 *mm* entweicht. Dann liegt der Schmp. bei 143'5°, ab 142° Sintern. Im KOFLER-Apparat sieht man, daß die ursprünglich klaren Kristalle ab 80° trüb werden; sie schmelzen scharf bei 143'5°.

19'49 *mg* Sbst.: (bei 10 *mm* und 80° getrocknet) 57'78 *mg* CO₂, 13'30 *mg* H₂O.

C₁₈H₂₀O₂. Ber. C 80'60, H 7'46.

Gef. „ 80'85, „ 7'64.

Das *Benzoylderivat* wurde in der üblichen Weise dargestellt. Aus Benzol umgelöst lag der Schmp. bei 184°, ab 183° Sintern.

Das *Acetylderivat* wurde wie oben beschrieben gewonnen. Aus Alkohol umgelöst schmolz die Substanz bei 75°, ab 72° Sintern.

5'015 *mg* Sbst.: 13'785 *mg* CO₂, 3'080 *mg* H₂O.

C₂₂H₂₄O₄. Ber. C 75'00, H 6'82.

Gef. „ 75'01, „ 6'87.

Der *Dimethyläther*, mit Dimethylsulfat dargestellt, konnte nur als Öl erhalten werden, das bei 0'05 *mm* bei 140° Badtemperatur übergeht.

Bei den Schmelzpunkten von Mischungen des obigen Hexens oder seiner Derivate mit Diäthylstilböstrol, bzw. dessen Derivaten, ergeben sich nicht in allen Fällen deutliche Depressionen.

Hexen (Schmp. 143'5°) mit Diäthylstilböstrol (Schmp. 171°) 1 : 1, 125° Sintern, 130° klar.

Acetylderivat des Hexens (Schmp. 74°) mit Acetyldiäthylstilböstrol (Schmp. 125°) 1 : 1, 67° Sintern, 72° klar.

Ozonisation der Dimethyläther der Hexene.

Bei der Ozonisation der beiden Dimethyläther des 4,4'-Dioxy-γ, δ-diphenylhexens wurden diese: a) zum Nachweis des Äthyl-desoxyanisoin in Eisessig, b) zum Acetaldehyd-Nachweis in Äthylchlorid gelöst und — unter entsprechender Kühlung — für 0'2 *g* Substanz 1 bis 1¹/₃ Liter 6%iges Ozon eingeleitet.¹⁹

a) Nach dem Stehen über Nacht wurde mit 60 *cm*³ Wasser und etwas Zinkstaub versetzt und 1/2 Stunde gekocht. Die gebildeten Spaltprodukte wurden mit Äther extrahiert, die ätherischen Lösungen mit Sodalösung gewaschen. Bei der Destillation des Rückstandes der Ätherlösungen ging bei 0'1 *mm* und 140—160° Badtemperatur ein zähes Öl über. Da sich von Äthyl-desoxyanisoin

¹⁹ Diese Versuche hat H. WELLEBA durchgeführt.

kein kristallisiertes Derivat erhalten ließ, wurde zu seiner Charakterisierung folgend verfahren:

Das genannte Öl aus 0,2 g Dimethyläther wurde mit 4 cm³ einer $n/2$ Äthylmagnesiumjodidlösung und 2 cm³ Benzol 3 Stunden am Wasserbad gekocht. Nach dem Verdünnen mit Äther zersetzten wir mit Ammonchloridlösung und schüttelten die ätherische Phase mit 1 n NaOH und Wasser durch. Der Ätherrückstand war in Petroläther löslich und auf Animpfen mit Rohcarbinol [3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-n-hexan-ol-4] trat Kristallisation ein. Die geringe vorliegende Menge erlaubte es nicht, dieses Rohcarbinol bis zur Erreichung des Schmp. 117° der einen Racemform zu reinigen; es wurde deshalb mit Kaliumpyrosulfat in der üblichen Weise dehydratisiert. Das rohe Wasserabspaltungsprodukt brachten wir nach der Destillation bei 0,05 mm mit Alkohol zur Kristallisation; die erhaltenen Kristalle schmolzen bei 123° und gaben mit dem Dimethyäther des Diäthylstilböstrols vom Schmp. 127° vermischt keine Depression. Die Mutterlaugen dieses Kristallisats wurden, wie weiter unten beschrieben, in Chloroform mit Jod umgelagert und so weitere Mengen des obigen Dimethyläthers erhalten.

b) Nach kurzem Stehen wurde das Äthylchlorid bei höchstens 40° abgedampft, der Rückstand mit 30 cm³ Wasser versetzt und nach Zugabe von 70 mg Zinkstaub, 1 mg Silbernitrat und 2 mg Hydrochinon unter CO₂-Einleiten eine halbe Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wurde in 100 cm³ einer gesättigten wäßrigen Dimedonlösung destilliert. Die zunächst entstandene Trübung geht beim Stehen über Nacht in eine kristallisierende Fällung über, die nach der Filtration und Trocknung bei 139° schmolz. Nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol lag der Schmp. bei 142—143° und gab mit Acetaldodimethon gemischt keine Depression. Es wurde nie das Auftreten von p-Methoxypropiophenon beobachtet.

Untersuchung der Dehydratisierungsprodukte des Carbinols mit Phosphortribromid.

Wir sind dabei der Vorschrift der englischen Autoren gefolgt.¹⁶ Nach der Abtrennung der kristallisierbaren Stoffe (zum Hauptteil bestehend aus Diäthylstilböstroldimethyläther) wurden die öligen Substanzen wie oben beschrieben ozonisiert. Es wurde dabei neben p-Methoxypropiophenon ebenfalls Acetaldehyd und Äthyldeoxyanisoin gefunden.

Ozonisation des Dimethyläthers von Diäthylstilböstrol Schmp. 127°.

Zur Sicherstellung der Konstitution dieser Substanz wurde von uns auch die Ozonisation der obigen Verbindung durchgeführt. Es wurden 0.1 g in Eisessiglösung unter den oben beschriebenen Bedingungen ozonisiert; nach der in gleicher Weise durchgeführten Aufarbeitung erhielten wir in 80%iger Ausbeute das p-Methoxypropiophenon, das noch durch sein bei 175° schmelzendes Semicarbazon charakterisiert wurde.

Umlagerung der 4,4'-Dimethoxy- γ , δ -diphenylhexene.

0.1 g der beiden Dimethyläther wurden mit 5 cm³ einer Lösung von 15 mg Jod in Chloroform 5 Stunden am Wasserbad erwärmt. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit Natriumthiosulfatlösung durchgeschüttelt, das Lösungsmittel nach dem Trocknen abgedampft und der kristallisierende Rückstand aus Alkohol umgelöst.

So erhielten wir aus dem Dimethyläther Schmp. 50° 34 mg, aus dem öligen Dimethyläther 53 mg reinen Diäthylstilböstrol-dimethyläther vom Schmp. 127°.

Wenn man die oben beschriebene Behandlung mit Jod öfters wiederholt, so kann die Ausbeute fast quantitativ gestaltet werden.

Darstellung der Oxyde VIII, VIII a, VIII b.

Es wurde in allen Fällen die Substanz zur Oxydation in einem Überschuß einer ca. 1%igen ätherischen Benzopersäurelösung gelöst. Mit der Persäure in Chloroform wurden viel unreinere Stoffe erhalten. Wenn keine Benzopersäure mehr verbraucht wurde, entzogen wir der Ätherlösung den Überschuß dieser und die Benzoessäure mit Sodalösung. Die weitere Aufarbeitung ist weiter unten angegeben.

A. 3,4-Di-(p-oxyphenyl)-3,4-epoxyhexen. VIII.

3.1147 g Diäthylstilböstrol wurden in 250 cm³ der obigen ätherischen Benzopersäurelösung gelöst. Nach zweitägigem Stehen war die theoretische Menge verbraucht. Längeres Stehen änderte daran nichts. Der Äther muß zur Vermeidung einer Zersetzung bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum abgedunstet werden, am besten im Exsiccator über Paraffin. So scheiden sich, schon beim Einengen, von wenig Öl durchsetzte Kristalle ab und zum Schluß ist der gesamte Rückstand fast völlig durchkristallisiert. Dieser wurde in kaltem Alkohol gelöst. Beim Versetzen dieser

alkoholischen Lösung mit Wasser erhielt man verfilzte Nadeln, die beim raschen Erhitzen bei 145° unter Aufschäumen schmelzen. In diesen Kristallen liegt das Hydrat des Oxyds vor.

0·3357 g Substanz verlieren, bei 12 mm 2 Stunden im Toluoldampf erhitzt, 20·11 mg an Gewicht.

21·59 mg Sbst. (lufttrocken): 56·61 mg CO₂, 14·10 mg H₂O.

C₁₈H₂₀O₃ · H₂O. Ber. C 71·52, H 7·29, H₂O 5·96.

Gef. „ 71·52, „ 7·30, „ 5·99.

Die *Acetylierung* des Hydrates mit Pyridin und Essigsäureanhydrid führte zu einem bei 104° schmelzenden Produkt, das auch nach dem Mischschmp. identisch mit dem weiter unten (B) beschriebenen 3, 4-Di-(p-acetoxyphenyl)-3, 4-epoxyhexen ist.

Die *Methylierung* des Hydrates mit Dimethylsulfat und Alkali, wobei immer für alkalische Reaktion zu sorgen ist, führte zu dem unter C. beschriebenen 3, 4-Di-(p-methoxyphenyl)-3, 4-epoxyhexen.

Als Hydrat ist das Oxyd beständig. Es ist uns aber nicht gelungen, das wasserfreie Oxyd in einheitlicher, kristallisierter Form zu erhalten; läßt man nämlich das nach dem Abdunsten des Äthers erhaltene kristallisierte Rohprodukt, das schon mit kleinen Mengen einer öligen Substanz verunreinigt ist, längere Zeit stehen, so zerfließt es langsam und geht schließlich völlig in eine zähe, ölige Substanz über, die die Zusammensetzung des Oxyds zeigt, aber schon ein Umlagerungsprodukt dieses Stoffes darstellt. Auch Versuche, das Hydrat unter milderer Bedingungen zu entwässern, führten zu zähen Ölen, aus denen sich nicht mehr das kristallisierte Hydrat regenerieren ließ; auch bei der Destillation des Hydrates erhält man obige Substanz. Alle diese Stoffe sind untereinander identisch. Sie zeigen die Zusammensetzung C₁₈H₂₀O₃. Es kommt ihnen die Konstitution des 3, 3-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan-on-4 X zu, wie weiter unten gezeigt wird.

19·43 mg Sbst.: 53·82 mg CO₂, 12·46 mg H₂O.

C₁₈H₂₀O₃. Ber. C 76·05, H 7·04.

Gef. „ 75·55, „ 7·17.

Die *Acetylierung dieses Umlagerungsproduktes* des Oxyds wurde mit Pyridin und Essigsäureanhydrid ausgeführt. Nach dem Umlösen aus Alkohol lag der Schmp. bei 91°, ab 88° Sintern. Mit dem weiter unten beschriebenen, auf anderem Weg dargestellten Acetylprodukt des Pinakolins (Schmp. 91°) wurde keine Depression beobachtet, wohl aber eine solche mit dem Diacetylprodukt des Diäthylstilböstroloxyds.

21'57 mg Sbst.: 56'77 mg CO₂, 12'74 mg H₂O.

C₂₂H₂₄O₅. Ber. C 71'74, H 6'52.

Gef. „ 71'78, „ 6'61.

B. 3, 4-Di-(p-acetoxyphenyl)- 3, 4-epoxyhexen. VIII b.

2'8473 g Diacetyldiäthylstilböstrol wurden mit 200 cm³ einer ätherischen Benzopersäurelösung versetzt. Nach viertägigem Stehen war die theoretische Menge verbraucht. Der Äther wurde bei 30° verdampft. Es blieb ein vollkommen kristallisierter Rückstand, der sich aus Alkohol leicht umlösen läßt. Dabei scheiden sich beim raschen Abkühlen feine Nadeln aus, die bei 98° (ab 95° Sintern) schmelzen. Beim langsamen Abkühlen scheiden sich derbe würfelförmige Kristalle aus, die bei 104° schmelzen, ab 102° Sintern. Es liegt Dimorphie vor. Die Analyse der beiden ineinander überführbaren Formen gibt die gleichen Werte.

5'285 mg Sbst.: 13'910 mg CO₂, 3'070 mg H₂O.

C₂₂H₂₄O₅. Ber. C 71'74, H 6'52.

Gef. „ 71'81, „ 6'50.

Zum Unterschied von dem unter A. beschriebenen Oxyd des Diäthylstilböstrols ist die Acetylverbindung sehr beständig. So läßt sie sich bei 170° im Hochvakuum unzersetzt destillieren.

C. 3, 4-Di-(p-methoxyphenyl)- 3, 4-epoxyhexen. VIII a.

3'1073 g Dimethyläther des Diäthylstilböstrols wurden mit 200 cm³ der ätherischen Benzopersäurelösung versetzt. Nach viertägigem Stehen war die theoretische Menge verbraucht; der Äther wurde bei 30° verdampft. Der kristallisierte Rückstand, der aus Alkohol umgelöst bei 119° schmolz (ab 116'5° Sintern), gab mit dem Ausgangsmaterial gemischt starke Schmelzpunktsdepression.

19'44 mg Sbst.: 54'85 mg CO₂, 13'49 mg H₂O.

C₂₀H₂₄O₅. Ber. C 76'92, H 7'69.

Gef. „ 76'95, „ 7'75.

Die Verbindung ist ebenfalls sehr beständig und läßt sich im Hochvakuum bei 150° unzersetzt destillieren.

Darstellung und Konstitutionsbeweis
des 3, 3-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan-on-4. X. (Pinakolin).

Das Pinakolin wurde von uns durch Dehydratisierung des 3, 4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan-3, 4-diol (Pinakons) erhalten. Führt man die Wasserabspaltung mit Kaliumpyrosulfat, Essigsäureanhydrid und Kaliumbisulfat oder mit wasserfreier Oxalsäure durch,

so erhält man als Hauptprodukt der Reaktion das Pinakolin. Neben diesem bilden sich aber auch in geringer Menge Stoffe mit sehr hoher östrogenen Wirksamkeit, deren Konstitution noch unbekannt ist. Vielleicht handelt es sich dabei um das Hexadien-derivat, vgl. S. 140.

Von den zahlreichen Versuchen zur Darstellung des Pinakolins beschreiben wir die mit Kaliumpyrosulfat ausgeführten.

Pinakon wurde mit der vierfachen Menge fein gepulvertem Kaliumpyrosulfat innig vermischt und in Stickstoffatmosphäre auf 180—190° erhitzt. Nach 5 Minuten Erhitzen wurde erkalten gelassen und die organische Substanz mit Äther ausgezogen. Der Ätherrückstand wurde bei 160—180° Badtemperatur im Hochvakuum als gelbliches zähes Öl überdestilliert.

21'13 mg Sbst.: 58'77 mg CO₂, 13'18 mg H₂O.

C₁₈H₂₀O₃. Ber. C 76'05, H 7'04.

Gef. „ 75'86, „ 6'98.

Die biologische Prüfung dieses Produktes ergab, daß 6 γ 100 % ig östrogen wirksam sind.

Nach langem Stehen erstarrte das Pinakolin kristallin; wir konnten aber noch kein geeignetes Lösungsmittel zum Umkristallisieren finden.

Das mit Essigsäureanhydrid und Pyridin dargestellte *Acetylprodukt* schmolz nach dem Umlösen bei 91'5°, ab 88° Sintern. Zu dem gleichen Produkt kommt man auch auf folgendem Weg:

1 g Diacetylpinakon wurden mit 2 g gepulvertem Kaliumbisulfat und 10 cm³ Essigsäureanhydrid 4 Stunden gekocht. Dann wurde nach geringem Pyridinzusatz (zur rascheren Verseifung des Essigsäureanhydrids) in Wasser gegossen und das bald kristallin werdende Öl aus Alkohol umgelöst. Schmp. 91'5°, ab 88° Sintern.

20'98 mg Sbst.: 55'22 mg CO₂, 12'39 mg H₂O.

C₂₂H₂₄O₅. Ber. C 71'74, H 6'52.

Gef. „ 71'78, „ 6'61.

Diese Acetylprodukte sind mit 32 γ östrogen nicht mehr wirksam.

Auch der *Dimethyläther des Pinakolins* ist nur als Öl zu erhalten. Der Dimethyläther von VI wurde in der gleichen Weise wie das freie Pinakon dehydratisiert. Durch Destillation bei 0'05 mm geht der Dimethyläther des Pinakolins bei 150—170° Badtemperatur über und gibt die errechneten Analysenzahlen:

20'53 mg Sbst.: 57'87 mg CO₂, 13'96 mg H₂O.

C₂₀H₂₄O₃. Ber. C 76'92, H 7'69.

Gef. „ 76'88, „ 7'61.

Zur *Konstitutionsbestimmung* des Pinakolins wurde eine Kalischmelze durchgeführt. 0·3 g des oben beschriebenen Pinakolinacetates vom Schmp. 91·5° wurden in 5 g geschmolzene KOH unter ständigem Rühren bei 170° eingetragen und ¼ Stunde auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde in 150 cm³ Wasser aufgenommen und CO₂ eingeleitet. Dabei fiel ein weißer kristallisierter Niederschlag aus, der bei 13·4° schmolz und in der Mischung mit synthetischem 1, 1-Di-(p-oxyphenyl)-n-propan keine Schmelzpunktsdepression gab.

22·56 mg Sbst.: 65·02 mg CO₂, 13·93 mg H₂O.

C₁₅H₁₆O₂. Ber. C 78·95, H 7·02.

Gef. „ 78·60, „ 6·91.

Die *Acetylverbindung*, wie üblich dargestellt, schmolz bei 85·5° und gab mit dem synthetischen Acetylprodukt des gleichen Schmps. keine Depression.

Das 1, 1-Di-(p-oxyphenyl)-n-propan wurde aus Propionaldehyd und Phenol oder auf dem unten beschriebenen Weg synthetisch dargestellt.

Synthese des 1, 1-Di-(p-oxyphenyl)-n-propan XII b.

1, 1-Dianisyl-n-propan-ol-1.

Zu einer aus 0·75 g Magnesiumspänen, 5·67 g p-Bromanisol und 20 cm³ absolutem Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung wurden 5 g p-Methoxypropiophenon in 20 cm³ Äther zugesetzt. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet. Bei der Destillation trat schon teilweise Wasserabspaltung ein. Das Carbinol siedet unter 0·05 mm bei ca. 130°. Es wurde das Propanol aber nicht völlig rein erhalten, sondern sofort Wasser abgespalten zum

1, 1-Dianisyl-n-propen-1, 2 XI a.

3·7 g des obigen Rohproduktes wurden mit 15 g K₂S₂O₇ vermischt und unter Stickstoff auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt und die organische Substanz in Äther aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben weiße Kristalle zurück, die aus Alkohol umgelöst bei 105° schmolzen.

Das 1, 1-Di-(p-oxyphenyl)-n-propen-1, 2 XI b

wurde aus dem beschriebenen Dimethyläther durch Entmethylierung erhalten. Es konnte bisher nicht kristallisiert erhalten wer-

den. Das *Diacetat*, mit Pyridin und Essigsäureanhydrid dargestellt, schmolz bei 97°.

1,1-Dianisyl-n-propan.

Diese Substanz wurde durch Hydrierung der Propenverbindung mit Palladium-Tierkohle in Eisessig erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert schmolzen die Kristalle bei 44°. Entsprechend lieferte die Hydrierung des 1,1-Di-(p-acetoxyphenyl)-n-propen-1,2 das Acetat der gesättigten Verbindung. Diese schmolz bei 85·5°.

Mit dem Dimethyläther und dem Diacetat des oben beschriebenen Abbauproduktes aus der Kalischmelze des Pinakolins ergaben die erwähnten synthetischen Präparate keine Schmelzpunktsdepression.

Darstellung des Diäthylstilböstrol-dimethyläthers
aus 3,3-Dianisyl-4-keto-n-hexan (Pinakolin) X.

3 g Natrium wurden in einem Kolben nahezu zum Schmelzen gebracht und dann eine Lösung von 1·12 g Pinakolindimethyläther in 20 cm³ wasserfreiem Amylalkohol langsam zutropfen gelassen. Es wurden dann noch bei 145° Badtemperatur 40 cm³ Amylalkohol zufließen gelassen und bis zur völligen Lösung bei 145° gehalten. Nach dem Erkalten wurde in Wasser ausgegossen, mit Äther ausgeschüttelt und nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum destilliert. Bei 0·05 mm ging bei 140° Luftbadtemperatur ein hellgelbes zähes Öl über, das sofort mit Eisessig und Schwefelsäure umgelagert wurde.

0·45 g des Öles wurden mit 2 cm³ Eisessig und 2 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure 20 Stunden lang gekocht. Beim Ausgießen auf Wasser schieden sich bereits Kristalle ab, die zusammen mit dem öligen Anteil in Äther aufgenommen wurden. Nach dem Abdampfen dieses kristallisierte der Rückstand beim Anreiben mit Alkohol. Die Kristalle schmolzen bei 127° und gaben mit dem Diäthylstilböstrol-dimethyläther keine Depression des Schmp. Die Mutterlaugen davon wurden mit Jod und Chloroform, wie oben beschrieben, umgelagert. So konnten weitere Mengen des obigen Dimethyläthers vom Schmp. 127° erhalten werden.