

Über körperfremde synthetische Östrogene.

(3. Mitteilung.)¹

Von

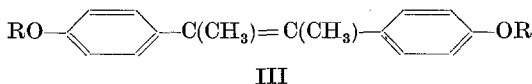
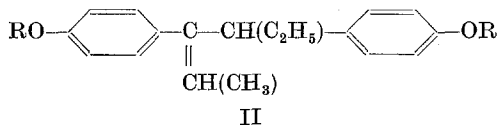
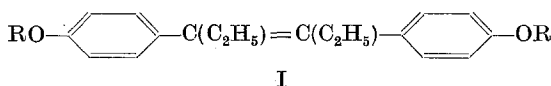
F. Wessely, A. Bauer, Ch. Chwala, I. Plaichinger und R. Schönbeck.

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien.

Mit 7 Abbildungen.

(Eingegangen am 27. April 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 29. April 1948.)

Im folgenden teilen wir die Ergebnisse einiger schon vor längerer Zeit durchgeführter Untersuchungen² über körperfremde synthetische Östrogene mit, die vor allem für die Feststellung des räumlichen Baues der Verbindungen I und II von Wichtigkeit sind.



Von jeder dieser Verbindungen leiten sich bekanntlich je zwei geometrische Isomere ab. Von ihnen ist das wichtigste das von *E. C. Dodds* und Sir *R. Robinson* zuerst dargestellte Stilböstrol³ = trans-3,4-Di-

¹ 2. Mitteilung: *F. Wessely* und *H. Welleba*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 777 (1941).

² Enthalten in den Dissertationen von: *A. Bauer* (1942), *R. Schönbeck* (1945), *I. Plaichinger* (1945) und der Diplomarbeit von *Ch. Chwala* (1944).

³ Ursprünglich ist der Name „Stilböstrol“ von *E. C. Dodds* für das p,p'-Dioxystilben als Muttersubstanz des hochaktiven synthetischen Östrogens vorgeschlagen worden. Und die obige Verbindung wurde als „Diäthylstilb-

(p-oxyphenyl)-n-hexen-(3)⁴ (I, R = H). Unbekannt ist bisher die entsprechende cis-Verbindung I (R = H oder Alkyl). Nur in Form eines Dipropionsäureesters vom Schmp. 79° konnte von verschiedenen Autoren⁵ eine Verbindung erhalten werden, die als Derivat des cis-3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexen-(3) aufzufassen ist. In einer vorläufigen Mitteilung wurden von uns⁵ die Ergebnisse der Ozonisation dieses Dipropionates bekanntgegeben, bei der p-Oxy-propiophenon erhalten wurde; damit ist die Lage der Doppelbindung bewiesen. Auch eine Reihe von anderen Eigenschaften, auf die schon teilweise in dieser Mitteilung, teilweise erst hier hingewiesen wird, beweist, daß das Dipropionat vom Schmp. 79° sich von der cis-Form von I (R = H) ableitet. Auffällig sind aber die Erscheinungen, die bei der Verseifung dieser Verbindung auftraten. Sowohl *Peteri* als auch *Walton* und *Brownlee* konnten dabei nur Stilböstrol erhalten. Unter schonenden Bedingungen kann man aber, wie wir weiter unten zeigen werden, Präparate erhalten, die noch zu einem Großteil aus der cis-Form von I (R = H) bestehen. Es ist uns aber noch nicht gelungen, diese völlig rein zu erhalten. Auf keinen Fall halten wir die von englischen Autoren, vor allem von *Walton* und *Brownlee*,⁵ als *ψ*-Stilböstrol beschriebene, dem Stilböstrol isomere Verbindung vom Schmp. 151° für das cis-Isomere von I (R = H). Denn nach ihren Angaben liefert dieser Stoff ein öliges Dipropionat, das bei der Verseifung quantitativ in die Verbindung vom Schmp. 151° zurückverwandelt wird. *Walton* und *Brownlee* halten, ohne einen Beweis anzugeben, das ölige Dipropionat für ein Gemisch vermutlich von cis- und trans-Isomeren von I (R = COC₂H₅). Nach unseren Ergebnissen kann das nicht stimmen. Es müßte bei der Propionylierung neben sterischen Umlagerungen auch eine Verschiebung der Doppelbindung stattgefunden haben. Denn die Gemische der Dipropionate von cis- und trans-3,4-Di-(p-oxyphenyl)-hexen-(3) besitzen ein Eutektikum bei 65° und sind leicht zur Kristallisation zu bringen (vgl. S. 601 und Tabelle S. 598). Verlagerungen der Doppelbindung haben wir aber bei vielen Acylierungsversuchen beim

östrol“ bezeichnet. Trotzdem dieser Name auch vom „Council for Pharmacy and Medicine of the American Medical Association“ als offizieller Name angenommen wurde, bürgerte er sich wahrscheinlich wegen der Länge nicht ein, sondern sowohl in der chemischen als vor allem medizinischen Literatur wird an seiner Stelle immer mehr der kürzere Name Stilböstrol angewandt. Auch wir wollen hier diesem Gebrauch folgen.

⁴ *E. C. Dodds, L. Goldberg, W. Lawson* und *Sir R. Robinson*, *Nature* (London) **141**, 247 (1938). Über den Konfigurationsbeweis vgl. Fußnote 1, bestätigt durch *Giacomello* und *Bianchi*, *Gazz. chim. ital.* **71**, 667 (1944) und *Carlisle* und *Crowfoot*, *J. chem. Soc. London* **1941**, 6.

⁵ *E. Peteri*, *Chem. Zbl.* **1943 I**, 399. — *F. Wessely* und Mitarbeiter, *Naturwiss.* **31**, 417 (1943). — *E. Walton* und *G. Brownlee*, *Nature* (London) **151**, 305 (1943).

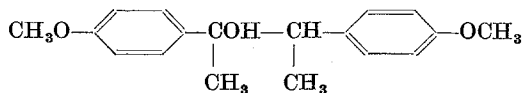
Stilböstrol nicht beobachtet. Die Ergebnisse der englischen Autoren sind aber folgendermaßen leicht zu erklären: der von ihnen ψ -Stilböstrol genannte Stoff ist kein Stilbenderivat, sondern identisch mit einer der von uns⁶ schon früher beschriebenen und rein dargestellten Verbindungen II (R = H) vom Schmp. 153°. Das zweite geometrische Isomere schmilzt bei 143°. Beide geben ölige Dipropionate, die bei der Verseifung quantitativ die entsprechenden Oxyverbindungen zurückgeben, deren Konstitution durch Ozonisierung ihrer Dimethyläther, bei der Äthyl-desoxyanisoin entsteht, sichergestellt wurde.⁶ Auch durch das Verhalten gegen Jod kann man die cis-Isomeren von I von den Abkömmlingen von II unterscheiden. Es wurde schon früher¹ gefunden, daß das cis-Dimethylstilben zum Unterschied vom cis-Stilben durch Jod in warmem Benzol nicht umgelagert wird. Die Substitution der beiden Wasserstoffatome durch Alkylreste erhöht die Stabilität der cis-isomeren Stilbene bedeutend. Auch das Dipropionat vom Schmp. 79° ist gegen Jod in Benzol völlig stabil.

Im folgenden sind die durch unsere Versuche sichergestellten sterischen Verhältnisse der in Frage stehenden Verbindungen zusammengestellt; die Zahlen bedeuten die Schmelzpunkte.

Verbindung I.				Verbindung II.			
Geometrische Reihe	Substituent R			Geometrische Reihe	Substituent R		
	H	CH ₃	COC ₂ H ₅		H	CH ₃	COC ₂ H ₅
cis	?	?	79	A	153	ölig	ölig
	vgl. S. 602	vgl. S. 600					
trans	171	124	107	B	143	50	ölig

Es ist also in der Reihe des cis-3,4-Di-(p-oxyphenyl)-hexens-(3) bisher nur das Dipropionat rein dargestellt worden. Wie wir weiter unten zeigen werden, dürfte die Darstellung des cis-Dimethyläthers von I (R = CH₃) wesentlich leichter sein als die der freien Oxyverbindung.

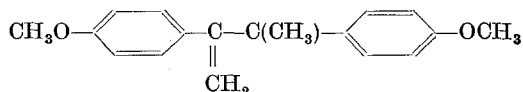
Beim 2,3-Di-(p-oxyphenyl)-buten-(2) III gelang es uns, das cis-Isomere in Form des Dimethyläthers zu fassen. Bei der Dehydratisierung des aus dem Methyl-desoxyanisoin durch Einwirkung von CH₃MgJ erhältlichen Carbinols



wurde in der Hauptmenge das schon von *E. C. Dodds, R. Robinson* und

⁶ *F. Wessely* und Mitarbeiter, *Mh. Chem.* **73**, 127 (1940).

Mitarbeitern⁷ gewonnene trans-2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(2) III (R = CH₃) vom Schmp. 131° erhalten. Durch mühevollen Kristallisation der Mutterlaugenprodukte dieser Substanz wurde ein bei 50° schmelzender isomerer Stoff gewonnen, dem nach den Ergebnissen der Ozonisierung, bei der in 80%iger Ausbeute Methyldeoxyanisoin erhalten wurde, die angegebene Konstitution III (R = CH₃) zukommen muß. Die nach den Erfahrungen bei der Dehydratisierung des 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-hexanol-(3) zu erwartende strukturisomere Verbindung



konnte nicht nachgewiesen werden. Beweise dafür, daß in dem bei 50° schmelzenden Dimethyläther die cis-Form von III (R = CH₃) vorliegt, ergeben sich aus folgenden Beobachtungen:

1. Katalytische Hydrierung mit Pd-Mohr in Eisessig lieferte in zirka 90%iger Ausbeute aus dem bei 131° schmelzenden Dimethyläther III (R = CH₃) ein bei 88° schmelzendes 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-butan, das bei 50° schmelzende Isomere von III (R = CH₃) hingegen in gleicher Ausbeute ein bei 136° schmelzendes Butanderivat. Nun haben *F. Wessely* und *H. Welleba*¹ festgestellt, daß unter den angewandten Hydrierungsbedingungen überwiegend cis-Addition des Wasserstoffs eintritt; aus dem trans-Stilben entsteht somit das Racemat, aus der cis-Verbindung die Mesoform des entsprechenden Butanderivates.

2. Die durch Entmethylierung des bei 88° schmelzenden Butanderivates entstehende freie Oxyverbindung ließ sich mit α -Bromcampher- π -sulfonsäure in ein optisch-aktives Butan spalten. Es ist also das bei 88° schmelzende 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-butan die Racemform und die Stilbenverbindung vom Schmp. 131°, aus dem erstere Verbindung durch Hydrierung und Entmethylierung entsteht, die trans-Form. Für das Isomere vom Schmp. 50° ist damit die Konfiguration des cis-2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(2) sichergestellt. Damit stimmen auch andere Beobachtungen überein.

3. Genau wie die anderen bisher untersuchten, an den Äthylen-C-Atomen alkylsubstituierten Stilbene ist das bei 50° schmelzende Isomere gegen Jod in Benzol stabil.

4. Liefert das bei 131° schmelzende 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(2) mit dem 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-butan vom Schmp. 136° Mischkristalle, mit dem isomeren Butan vom Schmp. 80° hingegen eine eutektische Mischung. Nach den Ergebnissen von *F. Wessely* und *H. Welleba*⁸ er-

⁷ *E. C. Dodds, L. Goldberg, W. Lawson* und *Sir R. Robinson*, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B **127**, 140 (1939).

⁸ Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 785 (1941).

geben die *trans*-Stilbenverbindungen Mischkristalle mit den Mesoformen, hingegen Eutektika mit den entsprechenden Racematen (Abb. 1).

5. Entmethylierung lieferte aus den beiden Dimethyläthern der Butane die freien Oxyverbindungen, deren Schmp. für das mesoide 2,3-Di-(*p*-methoxyphenyl)-butan bei 232°, für das racemoide bei 139° liegt.

Die von *E. Adler*, *H. v. Euler* und *G. Gie*⁹ durchgeführte biologische Prüfung ergab in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, die an den 3,4-Di-(*p*-methoxyphenyl)-*n*-hexanen gemacht wurden, bei welchen die mesoide Verbindung sehr viel stärker wirksam ist, daß die bei 232° schmelzende Butanverbindung an der kastrierten Ratte bereits mit 5 bis 10 γ wirksam ist. Von dem racemoiden Butan sind noch 100 γ unwirksam.

Unsere bisherigen Versuche zeigen den Weg, auf dem man beim 3,4-Di-(*p*-methoxyphenyl)-hexen-(3) (I, R = CH₃) das *cis*-Isomere wird erhalten können. Bei der Dehydratisierung des 3,4-Di-(*p*-methoxyphenyl)-hexanol-(3) haben wir bisher die Entstehung eines Gemisches der Isomeren II (R = CH₃) neben der *trans*-Form von I (R = CH₃) nachgewiesen. Aber auch die *cis*-Form muß in dem rohen Dehydratisierungsprodukt enthalten sein, deren Anreicherung auf

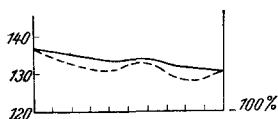


Abb. 1.

folgende Weise möglich sein muß: Behandlung mit Jod lagert die Isomeren II (R = CH₃) in die *trans*-Form von I (R = CH₃) um, die schwer löslich und daher leicht abtrennbar ist. In den anfallenden Mutterlaugen muß sich das *cis*-Isomere von I (R = CH₃) anreichern.

Die Reindarstellung des *cis*-3,4-Di-(*p*-oxyphenyl)-hexen-(2) wird aber viel größere Schwierigkeiten bereiten, da diese Verbindung nach allen bisherigen Erfahrungen sehr instabil ist. Dies zeigte sich bei den Versuchen, sie aus ihrem Dipropionat durch Verseifung zu gewinnen.

In einer vorläufigen Mitteilung haben wir⁵ einige Beobachtungen bei der Gewinnung des Dipropionates vom *cis*-3,4-Di-(*p*-oxyphenyl)-hexen-(3) und Reaktionen mit diesem Stoff mitgeteilt. Im folgenden berichten wir ausführlicher über:

1. die Einwirkung von Propionsäureanhydrid auf das Stilböstrol,
2. Versuche, das *cis*-Dipropionat rein darzustellen und
3. die Verseifung dieser Verbindung.

Zu 1. Wir stimmen mit *Peteri*⁶ überein, daß weder das *cis*- noch das *trans*-Dipropionat von I (R = H) beim Behandeln mit Pyridin oder Essigsäureanhydrid allein oder im Gemisch in der Kälte oder Wärme eine Umlagerung in das geometrisch Isomere erleidet. Will man also das *cis*-Propionat erhalten, dann muß man:

⁹ Ark. Kem., Mineral. Geol., Ser. A 18, 1 (1944). — Vgl. auch *H. v. Euler* und *E. Adler*, Chem. Abstr. 39, 1638 (1945).

a) Bedingungen suchen, unter welchen das trans-Dipropionat in das cis-Isomere umgelagert wird. Dies tritt z. B. nach unseren Versuchen bis zu einem bestimmten Betrag beim Belichten einer Lösung der trans-Verbindung mit UV-Licht ein.

b) Man geht vom Stilböstrol aus und lagert entweder dieses bis zu einem bestimmten Betrag in das cis-Isomere um, das dann acyliert wird, oder man kann auch so arbeiten, daß Umlagerung und Acylierung nicht getrennt durchgeführt werden. Es ist dann nur darauf zu achten, daß die Bedingungen derartige sind, daß die Acylierungsgeschwindigkeit gegen die der Umlagerung nicht zu groß ist, da man sonst nur das trans-Dipropionat erhalten würde. Wir haben vor allem auf diese zuletzt erwähnte Weise gearbeitet. Die Tabelle 1 (vgl. S. 609) enthält die Ergebnisse.

Arbeitet man (Vers. 8) mit Propionsäureanhydrid und Pyridin bei 25°, so erhält man in quantitativer Ausbeute das trans-Dipropionat. Die Menge an cis-Dipropionat

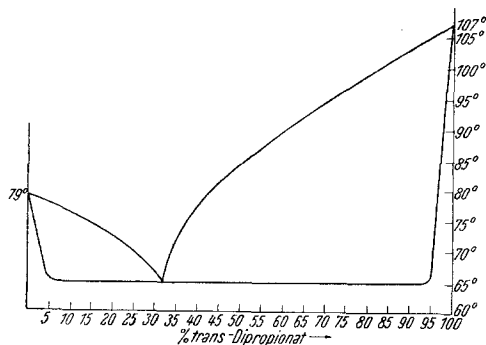


Abb. 2.

steigt mit der Erhöhung der Temperatur (Vers. 5, 6, 7). Mit Propionsäureanhydrid allein erhielten wir auch bei 25° (Vers. 4) eine beträchtliche Ausbeute an cis-Propionat. Die besten Ausbeuten an diesem Produkt erhielten wir bei der Einwirkung des Anhydrids allein bei höherer Temperatur (Vers. 1 bis 3); sie überschritten aber nie 30%. Die nähere Versuchsanordnung ist im experimentellen Teil angegeben. Die Ausbeuten an cis-Propionat wurden durch thermische Analyse bestimmt. Die Abb. 2 gibt das nach *Rheinboldt* aufgenommene Schmelzpunktsdiagramm wieder.

Zu 2. Leider ist es bisher noch nicht gelungen, eine befriedigende Methode zur Reindarstellung des cis-Propionates auszuarbeiten. Die chromatographische Methode, die nach *Zechmeister*¹⁰ zur Trennung von geometrischen Isomeren brauchbar ist, versagte bisher. Auch Verteilungsversuche führten zu keinem Erfolg. Wir blieben auf die mühevoll fraktionierte Kristallisation angewiesen. Die beiden Dipropionate unterscheiden sich schon makroskopisch erkennbar durch ihre Kristallform, so daß unter Umständen auch durch Auslesen die Gewinnung reiner Präparate in kleineren Mengen möglich ist.

¹⁰ *L. Zechmeister* und *W. H. McNeely*, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 1919 (1942).

Zu 3. Von *Peteri*, *Walton* und *Brownlee* wurde angegeben,⁵ daß alkalische Verseifung des *cis*-Dipropionates nur reines Stilböstrol liefert. Auch wir haben dies bei unseren ersten Versuchen beobachtet, aber andere mildere Bedingungen, z. B. Verseifung mit alkoholischem Ammoniak

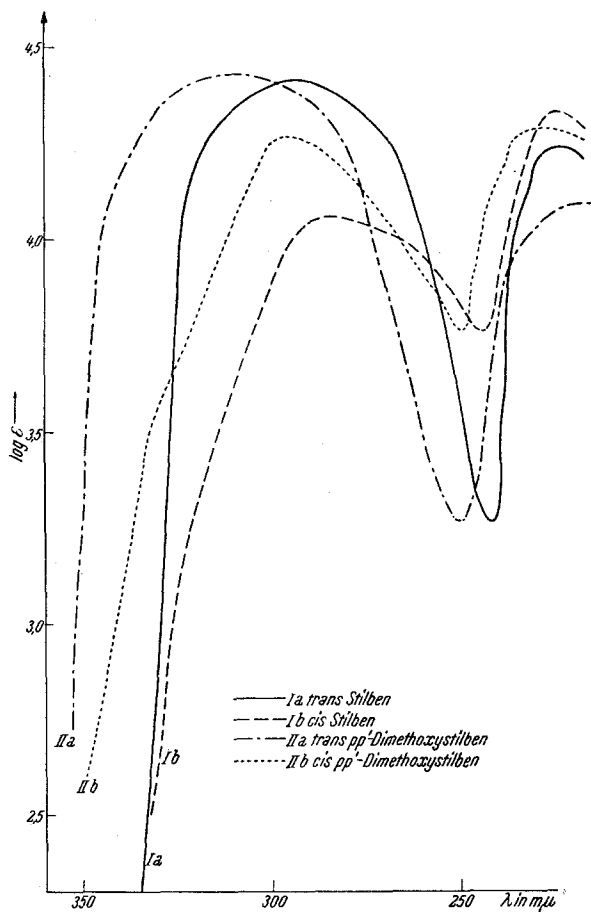


Abb. 3.

bei Zimmertemperatur erlaubten die Gewinnung von Präparaten, die zweifellos hauptsächlich aus dem *cis*-3,4-Di-(*p*-oxyphenyl)-hexen-(3) bestehen. Nur die sehr große Labilität dieser Verbindung erschwert die Gewinnung völlig reiner Präparate. Das reine *cis*-Isomere von I ($R = H$) dürfte einen Schmp. gegen 110° besitzen; dabei tritt aber schon Umlagerung in das Stilböstrol ein. Auch Umlösen z. B. aus Benzol führt zur Umwandlung. Daß in den von uns erhaltenen rohen Verseifungs-

produkten das cis-Isomere von I ($R = H$) enthalten ist, folgt aus der Untersuchung der Propionate, die durch Einwirkung von Propionsäureanhydrid und Pyridin bei 25° auf das rohe Verseifungsprodukt erhalten wurden. Unter den von uns bisher eingehaltenen Bedingungen wurden Präparate mit einem Gehalt von zirka 80% der cis-Form von I ($R = OC \cdot C_2H_5$) erhalten.

Zur Beantwortung einiger Fragen, auf die wir in anderen Arbeiten näher eingehen werden, und zur Ergänzung der in dieser Arbeit behandelten sterischen Fragen haben wir auch die UV-Absorption verschiedener Stilbene untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abb. 3 bis 7 enthalten. Von den untersuchten Verbindungen wurde eine Anzahl schon von anderen Forschern¹¹ gemessen. Von östrogenen Stilbenen ist unseres Wissens bisher nur das Stilböstrol von *U. V. Solmsen*¹² untersucht worden. Er fand dessen UV-Absorption sehr ähnlich der des Diäthylstilbens. Aus unseren Messungen ergeben sich folgende allgemeine Folgerungen:

1. Bei Stilbenverbindungen, die an den Äthylenkohlenstoff-Atomen durch Alkylreste substituiert sind, zeigt sich in der UV-Absorption ein charakteristischer Unterschied gegen die der entsprechenden unsubstituierten Verbindungen.

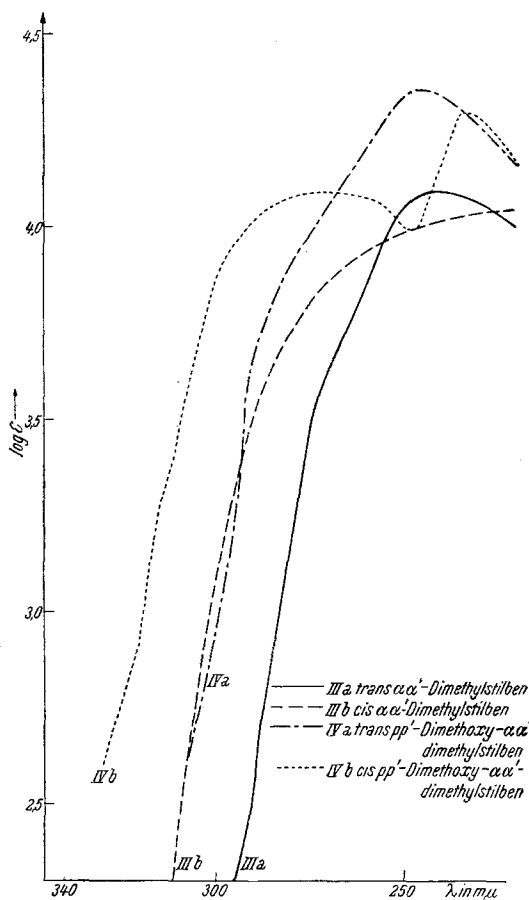


Abb. 4.

¹¹ Stilben, Isostilben: *Smakula* und *Wassermann*, Z. physik. Chem., Abt. A 155, 353 (1931); Dimethylstilben: *Ramart-Lucas*, Bull. Soc. chim. France 45, 718, 726 (1929).

¹² J. Amer. chem. Soc. 65, 2370 (1943).

a) Die Absorption wird gegen das Kurzwellige verschoben; die langwellige Absorptionsbande des Stilbens verschwindet.

b) Die *cis*-Verbindung absorbiert jeweils langwelliger, wenn auch der Extinktionswert des Maximums der *trans*-Verbindung höher sein kann.

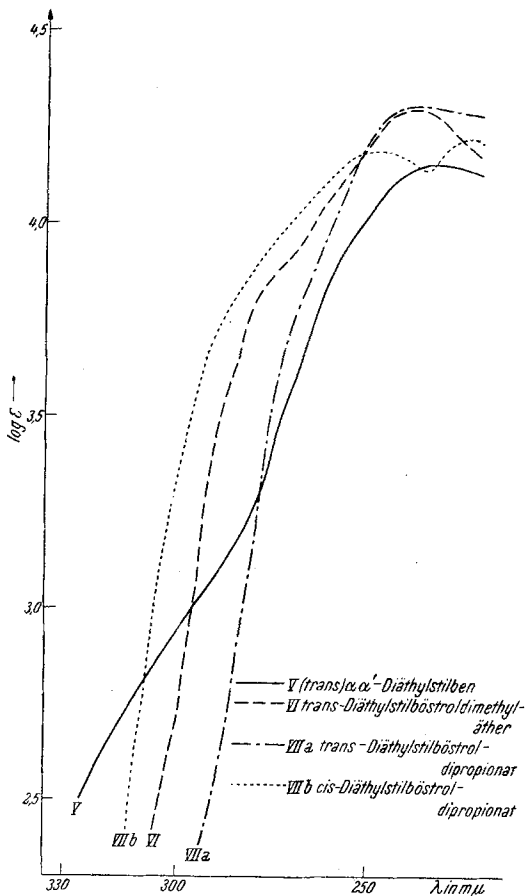


Abb. 5.

2. Durch die Messung der UV-Absorption ist für ein Paar geometrisch isomerer Stilbene die Zuordnung zur *cis*- oder *trans*-Form exakt möglich.

Wie aus Abb. 5, Kurve VIIa und b, hervorgeht, sind auch die Spektren der beiden Dipropionate vom Schmp. 106° und 79° im Einklang mit der von uns geforderten Struktur.

Abb. 6 gibt in Kurve VIIc und IXc die UV-Absorption der Verbindungen II ($R = CH_3$) wieder. Sie ist deutlich verschieden von der des Dimethyläthers des Stilböstrols (Abb. 5, Kurve VI). Es ist aber unmöglich, gegenwärtig auf Grund des Absorptionsspektrums die Verbindungen vom Schmp. 143° und 153° auf die beiden möglichen geometrischen Formeln aufzuteilen. Die Kurven VIIa und IXa entsprechen den Verbindungen II ($R = H$). Man sieht,

daß Verätherung der beiden phenolischen OH-Gruppen ohne wesentlichen Einfluß auf die Absorption ist. Ein solcher ist aber bei den beiden Dipropionaten zu erkennen (Abb. 6, Kurve VIIIb und IXb). Neben einer Verschiebung der Absorption nach kürzeren Wellenlängen (ähnliches ist beim Stilböstrol dimethyläther bzw. bei dessen Dipropionat zu erkennen, vgl. Abb. 5) verschwindet das längerwellige Absorptionsband. Im Typus ähneln die Kurven denen der Abb. 5, VIIa und b,

nur liegt die Absorption der Dipropionate der Verbindungen II ($R = OC \cdot C_2H_5$) kurzweiliger als die von I ($R = OC \cdot C_2H_5$).

In Abb. 7 sind die Absorptionskurven zweier Stilbene X und XI enthalten, die sich vom Dimethyläther des Stilböstrols dadurch unter-

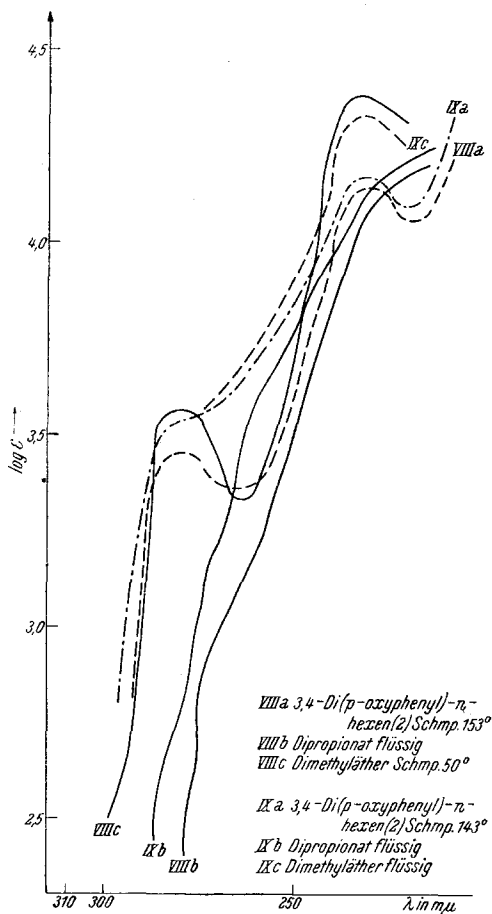


Abb. 6.

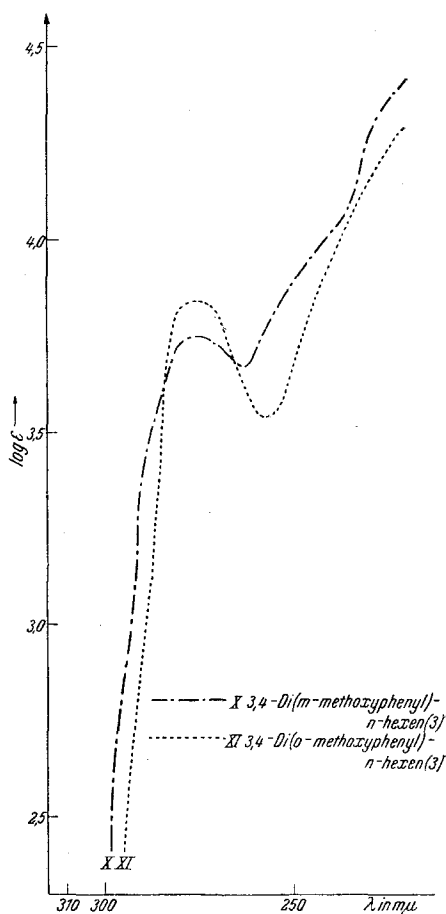


Abb. 7.

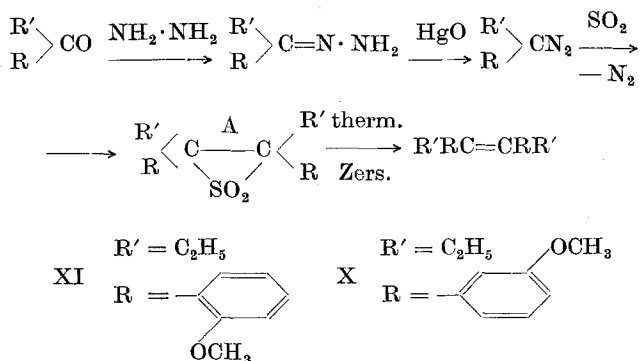
scheiden, daß sie die beiden OCH_3 -Gruppen in o,o'- bzw. m,m'-Stellung enthalten. Sie ähneln in ihrem Habitus mehr den Absorptionskurven der Verbindungen II ($R = CH_3$).

Das Stilben XI = 3,4-Di(o-methoxyphenyl)-n-hexen-(3) und X = 3,4-Di(m-methoxyphenyl)-n-hexen-(3) sind bereits in der Literatur beschrieben, XI von Dodds und Mitarb.,¹³ X von Linnel und Sharma.¹⁴

¹³ E. C. Dodds, L. Goldberg, E. J. Grünfeld, W. Lawson, C. M. Soffer jun. und Sir R. Robinson, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B **132**, 83 (1944).

¹⁴ Quart. J. Pharmac. Pharmacol. **14**, 259 (1941).

Beide Verbindungen wurden von uns auf einem anderen Wege gewonnen, der zum ersten Male von *v. Varga* und *Kovacs*¹⁵ mit Erfolg bei der Darstellung des Stilböstrols beschriftet wurde. Er beruht auf der thermischen Zersetzung der Sulfone A und wird durch folgende Formelreihe wiedergegeben:



Vom o-Methoxy- bzw. m-Methoxy-propiofenon ausgehend, wurden auf dem angegebenen Wege die Verbindungen X und XI erhalten. Die Angaben von *Dodds* und Mitarb. können wir bestätigen, hingegen gelang es uns auch, die Verbindung X und das entsprechende freie Phenol kristallisiert zu erhalten, das bisher nur als Glas beschrieben war. Wir haben ebenso wie die früheren Forscher nur ein geometrisches Isomeres der Stilbene XI und X, vermutlich die *trans*-Form, erhalten. Die biologische Aktivität der freien Phenole ist bereits als gering beschrieben worden und wurde von uns nicht weiter geprüft. Das früher beschriebene, von den anderen Stilbenen etwas abweichende UV-Absorptionsspektrum und das besonders bei der Verbindung XI eigentümliche Verhalten bei der katalytischen Hydrierung machte einen Konstitutionsbeweis nötig, den wir für diese Verbindung durch Ozonisation führten. Wir erhielten dabei aus XI o-Methoxy-propiofenon, das wir in Form seines Semi-carbazons isolierten. Wie schon erwähnt, beobachteten wir an dem Stilben XI bei der katalytischen Hydrierung ein eigentümliches Verhalten, das uns mitteilenswert erscheint, da Ähnliches unseres Wissens bisher nicht beobachtet wurde. Die eben erwähnte Verbindung läßt sich mit Pd-Mohr in Eisessig bei Zimmertemperatur nicht hydrieren. An diesem Verhalten sind nicht die beiden o-ständigen Methoxygruppen und auch nicht allein die beiden an den Äthylen-C-Atomen gebundenen Äthylgruppen schuld — sowohl o,o'-Dimethoxystilben als auch Diäthylstilben sind unter den angegebenen Bedingungen leicht hydrierbar —, sondern die Wechselwirkung dieser beiden Substituenten. Die Wider-

¹⁵ Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 794 (1942).

standsfähigkeit von XI gegen die katalytische Hydrierung war nicht zu erwarten und ist auch nicht erklärt, wenn man sie dem häufig vagen Begriff der „sterischen Hinderung“ subsumiert.

Experimenteller Teil.

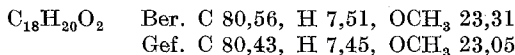
I. Messung der UV-Absorption.

Die für diese Versuche benötigten Substanzen standen entweder von älteren Arbeiten her zur Verfügung oder es wird ihre Darstellung weiter unten beschrieben. Als Lösungsmittel wurde entweder Cyclohexan oder reinstes Äthanol verwendet.

II. 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(2).

Bis zur Stufe des 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-butanol-(2) sind wir im wesentlichen den Angaben der englischen Forscher⁷ gefolgt. Eine Trennung dieser Verbindung in die beiden Racemate haben wir nicht versucht. Es wurde mit dem Rohprodukt gearbeitet, das einen Schmp. von 87 bis 89° zeigte.

Zur *Wasserabspaltung* wurden 40 g des obigen Carbinols (1 Mol) in 90 ml von auf -5° gekühltem trockenem CHCl_3 gelöst und mit 38 g PBr_3 (1 Mol) in 50 ml des gleichen Lösungsmittels versetzt. Nach dem Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde wieder auf 0° abgekühlt und in eisgekühlten Alkohol gegossen. Diese Lösung versetzte man mit Wasser und trennte die Chloroformschicht ab, die nach dem Waschen mit Wasser und verd. Na_2CO_3 -Lösung über CaCl_2 getrocknet wurde. Nach dem Abdampfen des CHCl_3 im Vakuum blieb ein hochviskoses, dunkelgefärbtes Öl zurück, aus dem das *trans-Isomere des 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(2)*, Schmp. 131° , durch Kristallisation aus Äthanol leicht zu gewinnen ist. Das *cis-Isomere* läßt sich nur durch mühevoll fraktionierte Kristallisation der anfallenden Mutterlaugenprodukte aus Äthanol, Äther und Petroläther rein mit einem Schmp. von 50° isolieren.



Zur *Ozonisierung* wurden 50 mg des *cis-Isomeren* in 8 ml trockenem CHCl_3 gelöst und bei 0° 4 Mol Ozon (4%iges) eingeleitet. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielten wir ein Öl, das bei 0,5 Torr und 80 bis 90° (Badtemp.) übergang und dann kristallin erstarrte. Nach Schmp. und Mischschmp. erwies es sich als p-Methoxy-propiofenon. Auch das dargestellte Semicarbazon vom Schmp. 197° war mit einem synthetischen Präparat identisch. Bei den Ozonisierungsversuchen eines rohen Dehydratisierungsproduktes des obigen Butanols konnten wir nie Formaldehyd als Spaltprodukt finden. Es kann also unter den Dehydratisierungsprodukten 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(1) nicht enthalten sein.

Hydrierung des cis-Isomeren mit Pd-Mohr in Eisessig ergab den für eine Doppelbindung berechneten Wasserstoffverbrauch und lieferte in 85%iger Ausbeute das bei 136° (Sintern ab 134,5°) schmelzende *mesoide* 2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-butan. Es stimmt in seinen Eigenschaften mit dem von E. Adler, H. v. Euler und G. Gie⁸ auf anderem Wege dargestellten Stoff überein. Das racemoide Butanderivat entsteht aus dem trans-2,3-Di-(p-methoxyphenyl)-buten-(2) und schmilzt den Angaben⁷ entsprechend bei 88° (Sintern ab 86°).

Für den *Umlagerungsversuch mit Jod* wurden 20 mg des cis-Isomeren in 3 ml trockenem CHCl₃, dem 1,5 mg Jod zugesetzt wurden, 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 15stündigem Stehen bei Zimmertemperatur nahm man mit Äther auf, der nach dem Waschen mit Na₂S₂O₃-Lösung und 1 n NaOH im Vakuum verdampft wurde. Aus Alkohol erhielten wir 19 mg eines Kristallisates, das nach seinem Schmp. 50° unverändertes cis-Isomeres darstellte.

III. 2,3-Di-(p-oxyphenyl)-butan.

Durch Entmethylierung der beiden isomeren Butane mit Grignardreagens wurden die freien Phenole erhalten, deren Schmp. den Literaturangaben⁹ entsprechend bei 233° und 139° lagen.

Zur Spaltung in die optischen Antipoden wurden 0,14 g der bei 139° schmelzenden Verbindung mit 0,5 g α -Bromcampher- π -sulfosäurechlorid in 1,5 ml Pyridin 4 $\frac{1}{2}$ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in einen in Alkohol schwer- und leichtlöslichen Anteil getrennt. Nach der Verseifung dieser beiden Fraktionen zeigten die erhaltenen Produkte, die wir wegen der geringen uns zur Verfügung stehenden Mengen nicht weiter reinigten, deutliche optische Aktivität.

IV. Einwirkung von Propionsäureanhydrid auf Stilböstrol.

Das reinste Pyridin des Handels war über BaO, das Stilböstrol im Vakuum bei 100° getrocknet und das Propionsäureanhydrid durch Destillation gereinigt. Stilböstrol und Propionsäureanhydrid gelangten in einem molaren Verhältnis 1 : 8 zur Anwendung, von Pyridin wurde die 18fache Gewichtsmenge des Stilböstrols eingesetzt. Zur Feststellung des Umsetzungsgrades und zur Bestimmung des Mengenverhältnisses an cis- und trans-Dipropionat (I, R = C₂H₅CO) wurde folgendermaßen verfahren:

Um eine raschere Verseifung des Anhydrides zu erreichen, wurde, wenn ohne Pyridin gearbeitet worden war, dieses nachträglich zum Acylierungsgemisch zugesetzt (100 ccm auf 1 g Stilböstrol) und dann in viel Wasser gegossen. Bei gutem Rühren schied sich bald das Dipropionat kristallisiert aus; ohne abzufiltrieren wurde die aus dem über-

schüssigen Anhydrid gebildete Propionsäure titriert (Bestimmung des Umsetzungsgrades). Dann wurde bis zur mineral-sauren Reaktion mit HCl (1:1) versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wuschen wir mit verd. HCl und NaOH und trockneten über Na_2SO_4 . Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand bei 0,1 Torr und 150

Tabelle 1.

Nr. der Ver-suche	Tem-peratur °C	Dauer in Stunden	Reaktionsteilnehmer und andere Bedingungen	Fp. °C	trans-Dipropionat %	Gesamtumsatz %
1	100	2 ³ / ₄	17, 18	94,5	70	100
2	80	6 ¹ / ₂	17, 18	94,5	70	100
3	50	50	17, 18	94	70	100
4	25	480	17, 18	97	76	100
5	100	3	zur Lösung von 17 in 19 bei 100° wurde 18 von zirka 70° zugesetzt	98	77,5	100
6	100	2 ¹ / ₂	zur Lösung von 17 in 19 bei 100° wurde 18 von zirka 110° zugesetzt	102	86	100
7	114	3	zur Lösung von 17 in 19 bei 114° wurde 18 ganz langsam zugetropft	100,5	82,5	100
8	25	15	17 in 19 gelöst, 18 zu-gesetzt	106	100	100
9	135	2	zur Lösung von 17 in Dekalin bei 135° wurde 18 ganz langsam zuge-tropft	95	70	100
10	80	2	zur Lösung von 17 in 19 wurde bei 80° unter UV-Licht-Einwirkung 18 langsam zugetropft	98	78	100
11	25	6 ¹ / ₂	zur Lösung von 17 in 19 wurde bei 25° unter UV-Licht-Einwirkung 18 langsam zugetropft	102	86	100
12	100	1 ¹ / ₂	80,3% trans- und 19,7% cis-Dipropionat und 18	98,5	79	100

¹⁷ = trans-Diäthylstilböstrol.

¹⁸ = Propionsäureanhydrid.

¹⁹ = Pyridin.

bis 170° destilliert und von der durch inniges Verreiben homogenisierten Substanz nach *Rheinboldt*¹⁶ der Schmp. bestimmt. So wurden die Zahlen der Tabelle 1 erhalten.

V. Reindarstellung und Versuche mit dem Dipropionat des cis-3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexen-(2).

Zur Gewinnung größerer Mengen des cis-Dipropionates wurde Stilböstrol mit Propionsäureanhydrid auf dem Wasserbad erhitzt. Entsprechende Versuche zeigten, daß die Umsetzung schon nach 10 Min. zu 90% beendet ist. Nach der üblichen, oben beschriebenen Aufarbeitung (die Destillation unterblieb) wurde das Rohprodukt einer fraktionierten Kristallisation unterworfen. Mit Methanol und Äthanol als Lösungsmittel gelingt es leicht, das trans-Dipropionat rein zu erhalten. In den Mutterlaugen dieses Stoffes ist das cis-Isomere enthalten, das nicht allzu schwer bis auf einen Reinheitsgrad von 90% zu bringen ist. Die Abtrennung der letzten Reste des trans-Produktes macht aber unverhältnismäßig große Schwierigkeiten. Die chromatographische Trennung an Al₂O₃ verlief nicht sehr befriedigend, und auch Versuche, durch Verteilung der beiden Dipropionate zwischen nicht mischbaren Lösungsmitteln eine Trennung herbeizuführen, ergaben ein nicht völlig reines cis-Propionat. Um reinste Präparate zu erhalten, mußten wir zum mechanischen Auslesen der verschieden ausgebildeten Kristalle des cis-Dipropionates (prismatische) und trans-Dipropionates (dünne, plättchenförmige) greifen. Die reinsten Präparate des cis-Propionates schmelzen bei 79° (Sintern ab 78°); sie geben die erwarteten Analysenresultate.

Umlagerungsversuch. Mit 5 mg Jod in 12 ml Benzol 4 Stunden zum Sieden erhitzt, wurde von 50 mg der cis-Verbindung praktisch die gesamte Menge unverändert zurückgewonnen. Auch Erhitzen der Substanz mit Jod in Nitrobenzol während 1/4 Stunde ergab nur eine sehr geringe Umwandlung. Das gleiche fanden wir, als die reine Substanz 1 1/4 Stunden auf 180° erhitzt wurde.

Ozonisierung. Bei der in der üblichen Weise durchgeführten Reaktion wurde als Reaktionsprodukt das Propionat des p-Oxypropioiphenons vom Schmp. 63° (Sintern ab 61°) erhalten, dessen Identität durch eine Mischprobe bewiesen wurde.

Hydrierung. 0,1 g Substanz nahmen in 20 ml Eisessig mit 40 mg Palladiummohr bei Zimmertemperatur rasch die berechnete Menge Wasserstoff (6,4 ml) auf. Eine weitere Aufnahme trat nicht ein. In der üblichen Weise aufgearbeitet, wurde das Reaktionsprodukt einer alkalischen Verseifung unterworfen und so eine Substanz erhalten, die sich nach Schmp. und Mischschmp. mit dem Hexöstrol = meso-3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan als identisch erwies. Ausbeute 85%.

Verseifungsversuche. a) In der Wärme erhielten wir aus dem cis-Dipropionat nur Stilböstrol. Für viele Versuche sei der folgende ange-

¹⁶ J. prakt. Chem. 111, 242 (1925).

führt: 0,1 g Subst. wurde mit 2,5 ml 1 n NaOH und so viel Methanol, als zur Lösung in der Hitze erforderlich war, auf dem Wasserbade erhitzt. Nachher wurde der Alkohol im Vakuum verdampft und die alkalische Lösung mit CO₂ gesättigt. Ohne weitere Reinigung erwies sich das Reaktionsprodukt als reines Stilböstrol. Die Einwirkung von Propionsäureanhydrid und Pyridin bei 25° auf das Reaktionsprodukt ergab reines trans-Dipropionat.

Auch die Verseifung des cis-Dipropionates mit alkoholischem Ammoniak bei Wasserbadtemperatur ergab nur Stilböstrol.

b) Zur schonenderen Verseifung wurde deshalb mit alkoholischem Ammoniak bei Zimmertemperatur gearbeitet. Als Beispiel sei der folgende Versuch beschrieben: 0,1 g Subst. wurde mit 20 ml alkoholischem Ammoniak (bei 0° ges.) versetzt und 16 Stunden im Dunkeln stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde bei maximal 30 bis 40° Badtemperatur verdampft und der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen.

Ein Teil dieses Rohproduktes wurde sofort mit Propionsäureanhydrid und Pyridin behandelt und wie üblich aufgearbeitet. Ohne weitere Reinigung schmolz das Dipropionat bei 69° (ab 65° Sintern). Das rohe Verseifungsprodukt enthielt also schon zirka 35% Stilböstrol.

Mit einem anderen Teil des rohen Verseifungsproduktes wurden im Kofler-Apparat Schmelzpunktsbestimmungen ausgeführt. Bei 100° beobachtete man starkes Sintern und bei 116° war fast völlig klare Schmelze erreicht. Nur wenige Kristalle waren noch nicht geschmolzen. Aus der Schmelze wachsen zwischen 120 und 135° lange Kristalle, die erst bei 171° schmelzen. Versuche, durch Kristallisation aus dem rohen Verseifungsprodukt reines cis-3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexen-(3) zu erhalten, führten noch zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis, da schon beim Umlösen aus Alkohol-Wasser oder Benzol eine sterische Umlagerung eintritt. Soweit unsere bisherigen Erfahrungen reichen, besitzt die cis-Form von I (R = H) die größere Löslichkeit.

Es wurde noch ein Vorversuch zur Gewinnung der cis-Verbindung von I (R = CH₃) gemacht. Dazu wurden 0,2 g cis-Dipropionat mit einem großen Überschuß von Dimethylsulfat versetzt und 25%ige NaOH derart zugegeben, daß die Lösung erst gegen Beendigung der Reaktion alkalisch reagierte und die Temperatur 50° nicht überschritt. Entsprechend aufgearbeitet, erhielten wir Kristalle, die ab 85° sinterten und bei 90° klar geschmolzen waren. Diese Substanz ist sicherlich nicht rein; sie besteht aber sehr wahrscheinlich zum Großteil aus der gewünschten Verbindung.

VI. 3,4-Di-(m-oxyphenyl)-n-hexen-(3).

Zur Darstellung des *m*-Nitro-*propiophenons* wurden die Angaben von Hartung und Munch²⁰ eingehalten.

Die Reduktion zum *m*-Amino-propiofenon führten wir katalytisch durch. Mit Pt-Mohr in Benzol bleibt die Wasserstoffaufnahme nach 3 Molen stehen. Mit Raney-Nickel tritt neben der Reduktion der Nitrogruppe auch eine solche der CO-Gruppe ein. Es lassen sich aber Bedingungen finden, unter welchen diese unerwünschte Reaktion nur in sehr geringem Ausmaß eintritt. Alkohol als Lösungsmittel oder als Zusatz zu dem sonst verwendeten Benzol begünstigt die Reduktion der CO-Gruppe. Man muß also in Benzol allein arbeiten. In diesem Lösungsmittel verläuft die Reaktion anfangs sehr rasch, um sich später sehr zu verlangsamen. Manchmal bleibt die Wasserstoffaufnahme schon vor 3 Molen stehen. Vielleicht ist dies auf die Wirkung des bei der Reaktion entstehenden Wassers, das den Katalysator verklumpt, zurückzuführen. Sehr starkes Schütteln ist zur Vermeidung des genannten Übelstandes wesentlich.

1,06 g *m*-Nitro-propiofenon wurden mit frisch bereitetem, mit Benzol gewaschenem Ni-Katalysator in 50 ml Benzol mit Wasserstoff geschüttelt. Nachdem 3 Mole Wasserstoff aufgenommen worden waren, filtrierte man den Katalysator ab und leitete in die Benzollösung trockenes HCl-Gas ein. Das ausgefallene Chlorhydrat wurde aus einem Gemisch von Alkohol und Äther umkristallisiert. Es sublimiert bei 155° und zersetzt sich im Kofler-Apparat bei 175°. In der Literatur ist ein Schmp. von 202° angegeben.²⁰

$C_9H_{12}ONCl$ Ber. C 58,38, H 6,49. Gef. C 58,12, H 6,59.

Beim Stehen an der Luft zersetzt sich das Chlorhydrat unter Rotfärbung. Beim Einsatz größerer Mengen von *m*-Nitro-propiofenon kam es öfters vor, daß das Chlorhydrat nicht kristallisierte. Es wurde deshalb meist mit dem rohen Amin, wie es bei der Reduktion mit Wasserstoff und Ni anfällt, gearbeitet. In diesem Rohprodukt ist noch das *l*-(*m*-Aminophenyl)-propanol-1 enthalten, das aber in kleinen Mengen bei den weiteren Umsetzungen nicht stört. Nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther liegt der Schmp. bei 71° (Sintern ab 69,5°).

$C_9H_{13}ON$ Ber. C 71,52, H 8,67. Gef. C 71,66, H 8,75.

Der Konstitutionsbeweis für diesen Stoff ergibt sich aus seiner Überführbarkeit in das bekannte *l*-(*m*-Oxyphenyl)-propanol-1 vom Schmp. 107,5°.

Zur Darstellung des *m*-Oxy-propiofenons wurden 0,5 g desamins in eine heiße Mischung von 14 ml H_2O und 7 ml 25%iger H_2SO_4 eingetragen und in die klare Lösung eine heiße Lösung von 0,25 g $NaNO_2$ zufließen gelassen. Nach dem raschen Abkühlen wurde ausgeäthert. Als Rohprodukt wurden 71% der berechneten Menge erhalten. Nach Destillation bei 0,05 Torr und 150° (Badtemperatur) wurde noch aus Wasser umgelöst und so Kristalle vom Schmp. 78° erhalten.

$C_9H_{10}O_2$ Ber. C 72,0, H 6,7. Gef. C 72,12, H 6,9.

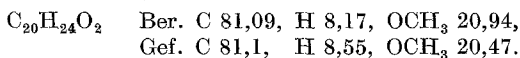
Geht man vom rohen, nicht weiter gereinigten *m*-Amino-propiofenon

²⁰ J. Amer. chem. Soc. 51, 2571 (1929); 53, 4149 (1931).

aus, so erhält man als Nebenprodukt das oben erwähnte *m*-Oxyphenylpropanol.

Das *m*-Oxy-propioiphenon wurde nach *Bernstein* und *Wallis*²¹ in das *m*-Methoxy-propioiphenon überführt, dessen *Hydrazon* nach *v. Varga* und *Kovacs*¹⁵ dargestellt wurde. Es ist eine unbeständige Verbindung, die möglichst rasch weiter verarbeitet wurde.

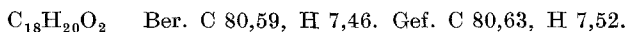
Bei der Darstellung des *3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-n-hexen-(3)* hielten wir uns ebenfalls an die Angaben der zuletzt genannten Autoren. Die petrolätherische Lösung des Hydrazons ergab bei der Oxydation mit HgO eine dunkelrotviolette Lösung des Azomethylens, die beim Einleiten von SO₂ unter Stickstoffentwicklung eine blaßgelbe Farbe annimmt. Das gebildete Sulfon, ein bald erstarrendes Öl, wurde nicht isoliert, sondern der Petroläther unter schwachem Erwärmen entfernt und der gesamte Rückstand thermisch bei 105° zersetzt. Das Reaktionsprodukt lieferte nach der Destillation bei 0,8 Torr und 200° Badtemperatur und Kristallisation aus Äthanol in 42%iger Ausbeute ein kristallisiertes Produkt vom Schmp. 74 bis 78°. Völlig rein schmilzt der Stoff bei 79 bis 80°.



Nach gründlicher Reinigung ließ sich das Stilben mit Pd in Eisessig glatt unter Aufnahme eines Mol Wasserstoff zur gesättigten Verbindung, die ölig ist und nicht weiter untersucht wurde, hydrieren.

Vermutlich ist die oben beschriebene Stilbenverbindung vom Schmp. 79 bis 80° die *trans*-Form. Wir haben keine Versuche gemacht, unter den Reaktionsprodukten die *cis*-Form aufzufinden.

Das *3,4-Di-(m-oxyphenyl)-n-hexen-(3)* wurde aus dem oben beschriebenen Dimethyläther durch Entmethylierung mit CH₃MgJ gewonnen. Nach der Reinigung des Rohproduktes durch Sublimation und nachfolgende Kristallisation aus Eisessig-Wasser und Benzol schmolzen die Kristalle bei 188°.



Das *Diacetat* schmilzt bei 85,5°.

VII. *3,4-Di-(o-oxyphenyl)-n-hexen-(3)*.

Vom *o*-Oxy-propioiphenon ausgehend, haben wir uns bei der Darstellung des *3,4-Di-(o-methoxyphenyl)-n-hexen-(3)* an die bei der Darstellung der entsprechenden *meta*-Verbindung angewandten Bedingungen gehalten. Das Rohsulfon wurde langsam auf 115° und dann rasch bis 125° erhitzt. Dann war die Zersetzung vollständig. Die ätherlöslichen

²¹ J. Amer. chem. Soc. **62**, 2871 (1940).

Anteile wurden bei 0,01 Torr bis zu einer Badtemperatur von 230° aufgefangen und das Destillat dann aus Alkohol umgelöst. Der Schmp. lag entsprechend den Angaben bei 115°.

Versuche, diesen Stoff zu hydrieren, schlugen bei Verwendung von Pd-Mohr und Eisessig fehl. Wir haben sorgfältig gereinigte Präparate verwendet, die sicher von jedem Katalysatorgift frei waren. Denn einem Hydrierungsansatz, bei dem kein Wasserstoff aufgenommen worden war, zugesetztes Stilböstrol wurde rasch unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert.

Die *Ozonisierung* des von uns erhaltenen Stilbens vom Schmp. 115°, die in CHCl_3 wie gewöhnlich ausgeführt und in der üblichen Weise aufgearbeitet wurde, ergab neben unverändertem Ausgangsmaterial ein helles Öl, das bei 0,05 Torr und 80° Badtemperatur übergang. Mit Semicarbazid entstand ein Semicarbazon, das mit einem aus o-Methoxypropiofenon dargestellten den gleichen Schmp. (154°, ab 151° Sintern) und auch in der Mischprobe keine Depression zeigte.

Das *3,4-Di-(o-oxyphenyl)-n-hexen-(3)* wurde durch Entmethylierung wie früher mittels der Grignard-Verbindung dargestellt. Nach der Reinigung (Destillation und Kristallisation aus Äthanol-Wasser) lag der Vakuumschmp. bei 159 bis 160°. Von *Dodds* und *Robinson*¹³ wird als Schmp. 152 bis 153° angegeben.

Die von uns erhaltene Verbindung lieferte bei der Einwirkung von Dimethylsulfat und Alkali wieder die früher beschriebene Stilbenverbindung vom Schmp. 115° zurück.

VIII. o,o'-Dimethoxystilben.

Es wurde aus dem o-Methoxybenzaldehyd über das Hydrazon → Azin und Sulfon gewonnen. Schmp. 137°. Es ist mit Pd-Mohr in Eisessig glatt unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydrierbar.