

Zur Frage der cis-trans-Isomerie des Diäthylstilböstrols und ähnlicher Verbindungen.

Von

J. Derkoseh und G. Friedrich.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 7 Abbildungen.

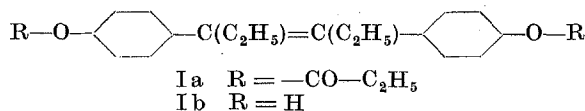
(Eingelangt am 30. Sept. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 22. Okt. 1953.)

Es wurden die UV-Absorptionsspektren von verschiedenen cis-trans-isomeren Stilbenen, 3,4-Diphenyl-n-hexenen-(2) und 3,4-Diphenyl-n-hexanen, aufgenommen. Die UV-Spektren der geometrisch isomeren kernsubstituierten Stilbene unterscheiden sich genügend stark voneinander, um (im Besitze beider Isomeren) eine Zuordnung der sterischen Konfiguration zu erlauben; die trans-Formen sind hier im allgemeinen eben gebaut, die cis-Formen dagegen nicht. Bei α,β -disubstituierten Stilbenen sind beide geometrischen Isomeren uneben gebaut, die Unterschiede der UV-Spektren sind entsprechend gering und die Bestimmung der sterischen Konfiguration kann auf Grund der UV-Spektren allein nicht sicher vorgenommen werden. Die Spektren der 3,4-Diphenyl-n-hexene zeigen deutliche Unterschiede, je nachdem, in welchem Ausmaß die Doppelbindung mit den Benzolringen formal in Konjugation steht. Es ist daher möglich, aus den UV-Spektren auf die Lage der Doppelbindung im Molekül zu schließen.

Außerdem konnten wir mit Hilfe der UV-Absorption die Verseifung der beiden isomeren Diäthylstilböstrol-dipropionate verfolgen. Nach diesen Versuchen scheint die Darstellung des reinen cis-Diäthylstilböstrols infolge seines Phenolcharakters prinzipiell nicht möglich zu sein.

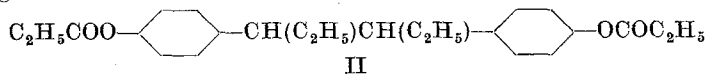
Eigentümliche Ergebnisse bei der Bestimmung der Verbrennungswärmen der geometrisch isomeren Diäthylstilböstrol-dipropionate Ia, über die der eine von uns (*J. D.*) später berichten wird und die nicht im Einklang mit den bisher angenommenen Konfigurationen standen, waren der Anlaß, uns neuerlich mit den Isomerieverhältnissen bei diesen Verbindungen zu befassen.

3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexen-(3) (Ib) sollte in zwei geometrischen Isomeren (cis-trans-Isomeren) auftreten. Die trans-Verbindung ist das bekannte



synthetische Östrogen, das in der Literatur als Diäthylstilböstrol oder kurz als Stilböstrol bezeichnet wird. Der Beweis für die trans-Konfiguration dieses Stoffes wurde einerseits von *Wessely* und *Welleba*¹ durch vergleichende Hydrierungsversuche, andererseits von *Carlisle* und *Crowfoot*² durch Röntgenuntersuchungen erbracht.

Das cis-Diäthylstilböstrol ist bisher nicht rein erhalten worden. Ein Derivat dieses Stoffes, der Dipropionsäureester, wurde zunächst ohne Sicherstellung der Konstitution und Konfiguration isoliert^{3, 4}. *Wessely* und Mitarbeiter^{5, 6} haben durch Ozonspaltung der beiden Diäthylstilböstrol-dipropionate vom Schmp. 107° bzw. 79° die Lage der Doppelbindung in diesen Verbindungen festgelegt. In beiden Fällen erhielten sie als Reaktionsprodukt das Propionat des p-Oxypropiophenons, die oben erwähnten Propionate müssen also cis-trans-Isomere sein. Für das Dipropionat vom Schmp. 107° wurde die trans-Konfiguration bestimmt², daher muß dem zweiten Isomeren vom Schmp. 79° die cis-Konfiguration zukommen. Im Einklang mit diesem Befund stehen die Ergebnisse der Hydrierungsversuche von *Wessely* und *Welleba*¹. Aus dem Dipropionat vom Schmp. 107° entsteht dabei fast reines racemisches 3,4-Di-(p-propionoxyphenyl)-n-hexan (II) und aus dem Dipropionat vom Schmp. 79° wird die entsprechende Mesoform gebildet⁵.



Dodds und andere⁷ beschrieben schon in ihren ersten Arbeiten über Diäthylstilböstrol ein „Pseudo-Diäthylstilböstrol“ vom Schmp. 151°, das physiologisch viel schwächer wirksam ist als jenes. Die Pseudoverbindung gab bei der katalytischen Hydrierung überwiegend die Mesoform von 3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexan; im Gegensatz dazu konnte aus trans-Diäthylstilböstrol dabei das entsprechende Racemat gewonnen werden. Daher wurde zunächst dem Pseudo-Diäthylstilböstrol die cis-Konfiguration zugeschrieben⁸. Diese Schlußfolgerung ist jedoch nicht richtig, wie *Wessely* und Mitarbeiter⁶ festgestellt haben. Sie unterwarfen nämlich die Verbindung vom Schmp. 151°

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

² *C. H. Carlisle* und *D. Crowfoot*, J. Chem. Soc. London **1941**, 6.

³ *E. Peteri*, Chem. Zbl. **1943** I, 399.

⁴ *E. Walton*, *G. Brownlee*, *E. C. Dodds* und *R. Robinson*, Nature **151**, 305 (1943).

⁵ *F. Wessely*, *A. Bauer* und *E. Kerschbaum*, Naturwiss. **31**, 417 (1943).

⁶ *F. Wessely*, *E. Kerschbaum*, *A. Kleedorfer*, *F. Prillinger* und *E. Zajic*, Mh. Chem. **73**, 127 (1940).

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

⁸ *S. Bernstein* und *E. S. Wallis*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2871 (1940). — *A. A. Plenil* und *M. T. Bogert*, ibid. **63**, 989 (1941).

(153°) der Ozonolyse und konnten die Spaltung in Acetaldehyd und Äthyl-desoxyanisoin beobachten; das bedeutet aber, daß diesem Stoff die Struktur III zukommen muß und nicht die eines cis-Diäthylstilböstrols.

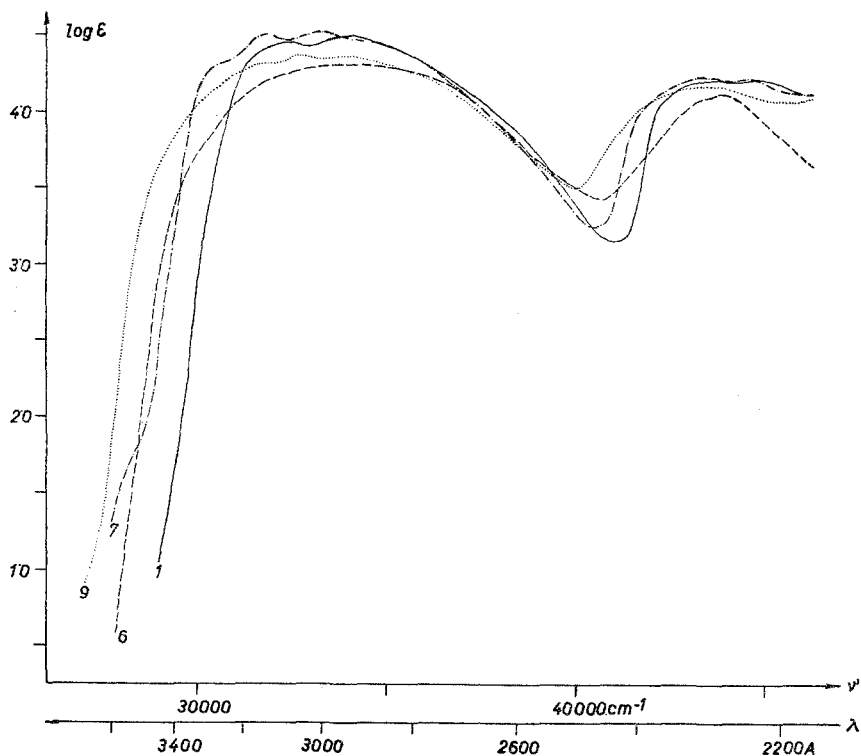
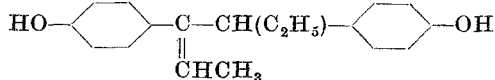


Abb. 1.

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| 1: trans-Stilben, | } in Hexan. |
| 6: o,o'-Dimethylstilben, | |
| 7: p,p'-Dimethylstilben, | |
| 9: o,o',p,p'-Tetramethylstilben | |

Bei der Hydrierung der Pseudoverbindung wurde allerdings ebenfalls überwiegend Mesoform des Hexöstrols, entsprechend der Formel II, gebildet^{5, 9}.



III

⁹ Wir sind auf die Frage der Konfiguration des Diäthylstilböstrols und seiner Isomeren [U. V. Solmssen, Chem. Rev. **37**, 481 (1945)] nochmals näher eingegangen, weil sich in der Literatur noch immer Irrtümer in der Bezeichnung obengenannter Verbindungen vorfinden. Z. B. P. Karrer, Lehrbuch der organischen Chemie, S. 783. Verlag G. Thieme, Leipzig (1950); J. Jaques, Bull. soc. chim. France [5] **16**, 411 (1949); H. v. Euler und E. Adler, Chem. Abstr. **39**, 1638_g (1945).

Alle Versuche, ausgehend vom cis-Diäthylstilböstrol-dipropionat (Schmp. 79°) andere cis-Verbindungen rein herzustellen, z. B. das freie Phenol oder den cis-Dimethyläther, haben erstaunlicherweise keinen Erfolg gehabt³⁻⁵. Um weitere Erkenntnisse über die Isomerie der 3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexene zu gewinnen, haben wir in der vorliegenden Arbeit 1. die UV-Absorption verschiedener substituierter Stilbene gemessen und uns 2. mit der Verseifung der beiden Diäthylstilböstrol-dipropionate näher befaßt.

Die UV-Spektren von Stilben und seinen Derivaten sind schon von zahlreichen Autoren untersucht worden¹⁰⁻¹⁶; die Aufnahmen wurden aber in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt bzw. erfolgte in einigen Arbeiten keine oder nur eine unvollständige Wiedergabe der Absorptionskurven. Wir haben daher einige Messungen wiederholt und darüber hinaus weitere Verbindungen in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen.

Beim Vergleich der UV-Spektren fällt zuerst der deutliche Unterschied zwischen jenen des Stilbens und seiner Kernsubstitutionsprodukte (Abb. 1 und 2 und Kurve 12 der Abb. 3) einerseits und der α,β -substituierten Stilbene (Abb. 4 und Kurven 13 und 14 der Abb. 3) andererseits auf.

Beim Stilben und seinen p,p'-Kernsubstitutionsprodukten liegen nach den Messungen von Calvin¹⁵ die Maxima der langwelligsten Bande der trans-Form bei längeren Wellen und größeren Extinktionskoeffizienten als bei der cis-Form. Vgl. auch ¹⁰. Der Unterschied in der Wellenlänge beträgt dabei etwa 100 bis 200 Å, die ϵ -Werte der trans-Form sind etwa 1½mal so groß wie die der cis-Form.

Bei den von uns erneut gemessenen Absorptionsspektren der p,p'-Dimethoxystilbene¹⁰ erscheint dieser Extinktionsunterschied der Maxima kleiner als bei den von Calvin gemessenen Substanzen (Abb. 2, Kurven 16 und 17).

Einführung von Methylgruppen in die 4,4'- bzw. 3-Stellung der Benzolringe des Stilbens¹⁷ führt zu einer bathochromen Verschiebung der langwelligsten Bande bei etwa gleichbleibenden Extinktionskoeffizienten (Abb. 1, Kurve 7; Abb. 2, Kurven 8 und 11). Das 2,2'-Dimethyl-

¹⁰ F. Wessely, A. Bauer, Ch. Chwala, I. Plaichinger und R. Schönbeck, Mh. Chem. 79, 596 (1948).

¹¹ E. A. Braude, J. Chem. Soc. London 1949, 1902.

¹² H. Suzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 25, 145 (1952).

¹³ B. Arends, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 1936 (1931).

¹⁴ R. N. Beale und E. M. F. Roe, J. Amer. Chem. Soc. 74, 2302 (1952); vgl. auch J. Chem. Soc. London 1953, 2755.

¹⁵ M. Calvin und H. W. Alter, J. Chem. Physics 19, 765 (1951).

¹⁶ Chr. Wiegand und E. Merkel, Ann. Chem. 557, 242 (1947).

¹⁷ E. Späth, Mh. Chem. 35, 463 (1914).

stilben und das 2,2',4,4'-Tetramethylstilben (Abb. 1, Kurven 6 und 9) zeigen eine Rotverschiebung des langwelligen Steilabfalles der ersten Hauptbande bei gleichzeitiger Erniedrigung der Extinktionskoeffizienten.

Trans-Stilben und die oben genannten p,p'-substituierten trans-Stilbene zeigen eine auffallende Aufspaltung der langwelligen Absorptionsbande. Nach Kortüm¹⁸ ist dieser Struktureffekt dem ebenen und starren

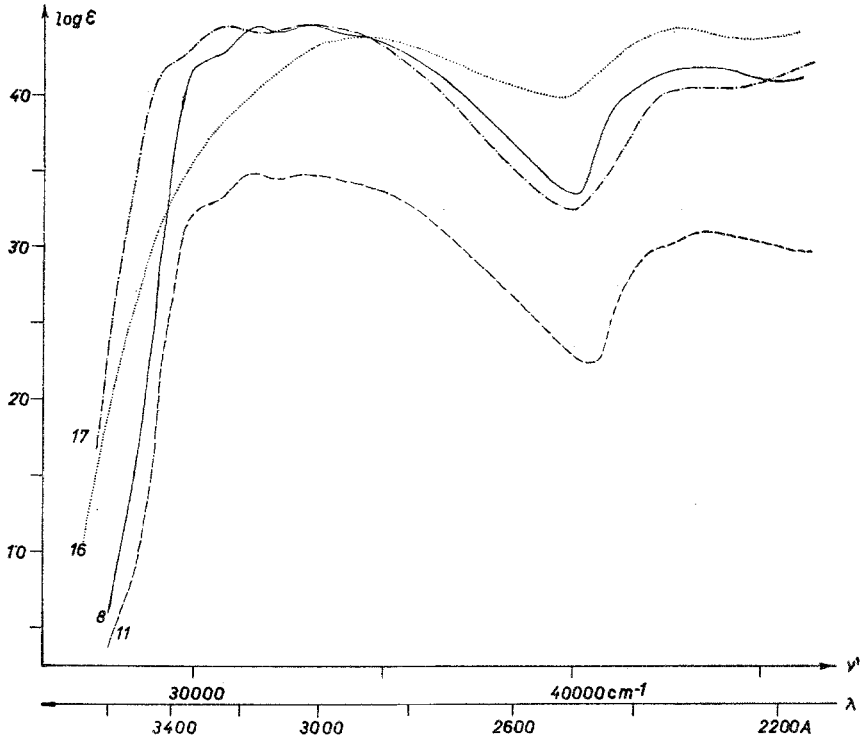


Abb. 2.
 8: p,m,p'-Trimethylstilben,
 11: p-Chlor-p'-methylstilben,
 16: cis-p,p'-Dimethoxystilben,
 17: trans-p,p'-Dimethoxystilben } in Hexan.

Bei Kurve 11 ist der Nullpunkt des Ordinatenmaßstabes bei $\log \epsilon = -1$ der Abbildung.

Bau dieser Verbindungen zuzuschreiben. Es erscheint jedoch nicht zugänglich, darüber hinaus aus dem Fehlen dieser Aufspaltung auf einen unebenen Molekülbau zu schließen. Die Spektren von trans-p-Methoxy-p'-nitrostilben¹⁵ und von 2,2'-Dimethylstilben (Abb. 1, Kurve 6) zeigen diese Aufspaltung nicht. Sie dürften aber trotzdem eben gebaut sein, da sonst eine deutliche Blauverschiebung der ersten Hauptbande im Vergleich zum trans-Stilben und seinen p,p'-Kernsubstitutionsprodukten

¹⁸ G. Kortüm, Naturwiss. 38, 274 (1951).

auftreten müßte. Das 2,4,6-Trimethylstilben¹⁴ zeigt dagegen eine Hauptbande, die bei kleineren Extinktionswerten stark zu kürzeren Wellen verschoben ist. Dies rührt vermutlich von einem nicht planaren Bau dieses Stilbenderivats her.

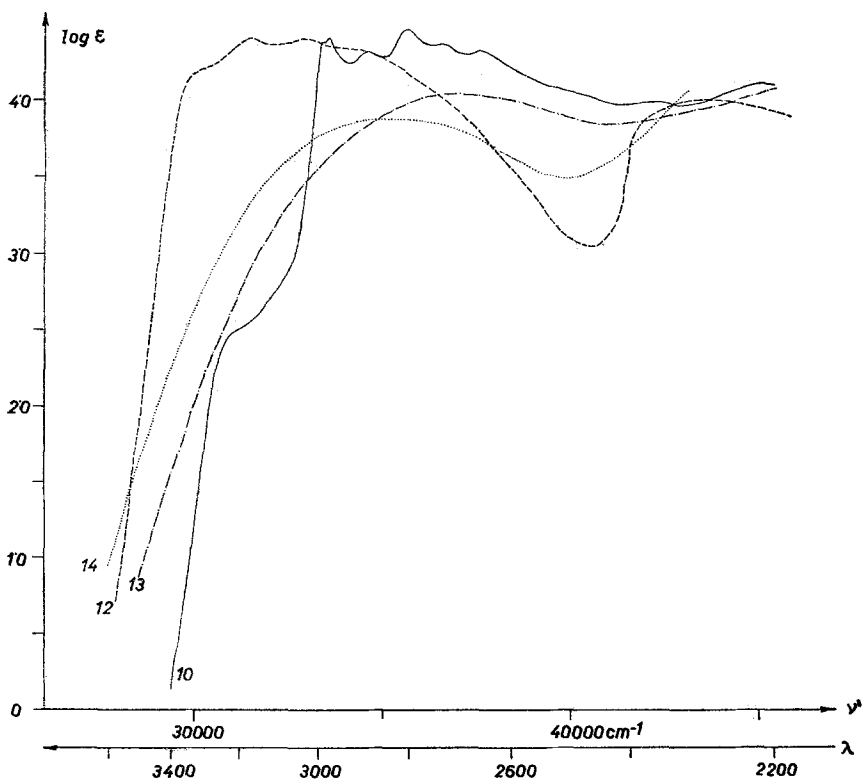


Abb. 3.

- | | |
|--|-------------|
| 10: Tolan, | } in Hexan. |
| 12: p,p'-Dichlorstilben, | |
| 13: trans- α,β -Dichlorstilben, | |
| 14: cis- α,β -Dichlorstilben | |

Die Aufspaltung der langwelligen Bande bei den Verbindungen 7, 8, 9, 11 und 12 rechtfertigt die Annahme, daß diese trans-Konfiguration besitzen. Bei der Verbindung 6 ist eine solche Annahme, wie gezeigt, nicht möglich, wohl kann aber hier aus der Lage des Spektrums gegenüber jenem des trans-Stilbens die trans-Konfiguration angenommen werden.

Liegen zwei geometrisch isomere, kernsubstituierte Stilbene vor, so erscheint nach dem vorstehend Gesagten eine Zuordnung der sterischen Konfiguration mit Hilfe der UV-Spektren sinnvoll. Auch eine analytische Bestimmung beider Isomeren nebeneinander ist bei Kenntnis der UV-Spektren der beiden Reinstoffe möglich und erstmalig von Calvin¹⁵

angewendet worden. Die Wahl der Wellenlänge ist bei der analytischen Anwendung in weiten Grenzen variierbar, da sich die Spektren der eben gebauten *trans*-Verbindungen stark von denen der nicht planar gebauten *cis*-Isomeren unterscheiden.

Was die α,β -disubstituierten Stilbene (Abb. 3, Kurven 13 und 14 und Abb. 4) betrifft, so unterscheiden sich ihre UV-Spektren, wie oben

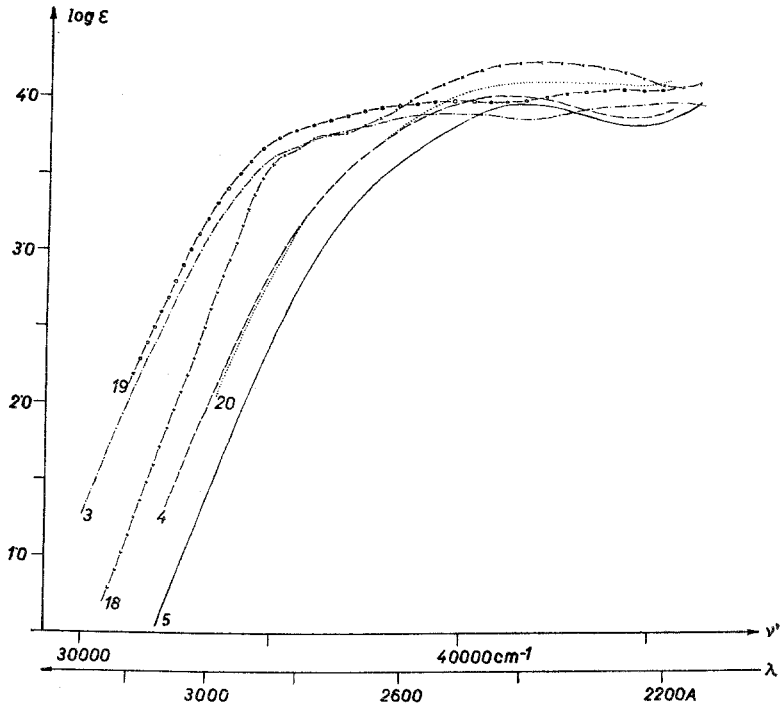


Abb. 4.

- | | |
|--|-------------|
| 3: <i>cis</i> - α,β -Dimethylstilben, | } in Hexan. |
| 4: <i>trans</i> - α,β -Dimethylstilben, | |
| 5: <i>trans</i> - α,β -Diäthylstilben, | |
| 18: <i>trans</i> - <i>p,p'</i> -Dimethoxy- α,β -diäthylstilben, | |
| 19: <i>cis</i> -Diäthylstilböstrol-dipropionat, | |
| 20: <i>trans</i> -Diäthylstilböstrol-dipropionat | } |

erwähnt, deutlich von denen des Stilbens und seiner Kernsubstitutionsprodukte. Der Abfall der langwelligen Bande ist bei α,β -substituierten Stilbenen, gleichgültig, ob es sich um die *cis*- oder *trans*-Form handelt, stark hypsochrom verschoben; vgl. ¹¹. Allgemein wird diesen Verbindungen daher ein unebener Bau zugeschrieben. Das langwellige Maximum ist häufig sehr flach ausgebildet und liegt bei tieferen Werten der Extinktionskoeffizienten als beim Stilben.

Da der unebene Bau hier sowohl der *trans*- als auch der *cis*-Verbindung zukommt, ist der spektrale Unterschied weniger ausgeprägt

als bei den Stoffen mit nichtsubstituierter Äthylendoppelbindung. Die trans-Formen zeigen auch hier etwas größere Extinktionswerte; die Erklärung Försters¹⁹ für die stärkere Absorption des trans-Stilbens gegenüber seinem cis-Isomeren kann aber auf die uneben gebauten α,β -substituierten Stilbene nicht ohne weiteres angewendet werden. Eine Aufspaltung der ersten Hauptbande konnten wir in keinem Falle beobachten.

Die zusätzliche p,p'-Substitution zeigt ebenso wie bei der ersten Gruppe von Stilbenderivaten einen bathochromen Effekt, und zwar besonders im langwelligen Abfall der Hauptbande (Abb. 4, Kurve 5 im Vergleich mit Kurven 18 und 20).

Auch die Spektren des trans- und cis- α,β -Dichlorstilbens (Abb. 3, Kurven 13 und 14) fügen sich zwanglos in diese Gruppe ein. Wir müssen also auch bei den α,β -disubstituierten Chlorstilbenen nichtplanaren Bau des Moleküls annehmen. Suzuki¹² hat bei α,β -dialkylierten Stilbenen aus der Lage des Hauptmaximums den Winkel berechnet, um den die Benzolringe aus der koplanaren Lage abweichen, und ihn im Falle des Dimethylstilbens mit dem Winkel verglichen, der sich aus den geometrischen Daten dieses Moleküls ergibt. Er konnte sich dabei auf röntgenographische Messungen am Dimethylstilben stützen.

Wir haben eine analoge Berechnung für das trans- α,β -Dichlorstilben angestellt. Aus der Lage des Maximums errechnet sich nach Suzuki¹² ein Winkel von 38°. Für die rein geometrische Berechnungsart des Winkels mußten wir Annahmen über die Lage der Atome im Molekül machen, da das Dichlorstilben noch nicht röntgenographisch untersucht wurde; Wirkungsradius des Chloratoms: 1,55 Å, C—Cl-Abstand: 1,69 Å; die übrigen Daten wurden mit denen des Dimethylstilbens übereinstimmend eingesetzt. Der sich daraus ergebende Winkel von 44° stimmt mit dem ersten nicht so gut wie bei Suzuki überein, im Hinblick auf die Unsicherheit der Annahmen erscheint jedoch die Übereinstimmung zufriedenstellend.

Das cis- α,β -Dichlorstilben konnte allerdings in Widerspruch zu anderen Autoren²⁰ nicht schmelzpunktrein dargestellt werden. Wie wir im experimentellen Teile näher ausführen, kann die Beimengung in ihrer Konstitution nicht wesentlich von cis-Dichlorstilben verschieden sein, und wir nehmen an, daß die von uns gemessene Absorptionskurve für das cis- α,β -Dichlorstilben sehr ähnlich der des reinen Produkts verlaufen muß²¹.

¹⁹ Th. Förster, Z. Elektrochem. 45, 548 (1939).

²⁰ E. Bergmann, J. Chem. Soc. London 1936, 402. — T. W. J. Taylor und A. R. Murray, ibid. 1938, 2078.

²¹ Das von Arends (l. c.) gemessene UV-Spektrum des cis- α,β -Dichlorstilbens kann nicht richtig sein.

hexens-(1), zeigt, wie aus einer Arbeit von *Kharasch*²² hervorgeht, UV-Spektren ähnlich denjenigen der entsprechenden Hexanderivate (Abb. 5, Kurven 21 und 22). Die Übereinstimmung der Spektren der beiden genannten Stoffklassen ist hier nicht verwunderlich, da die Äthylen-

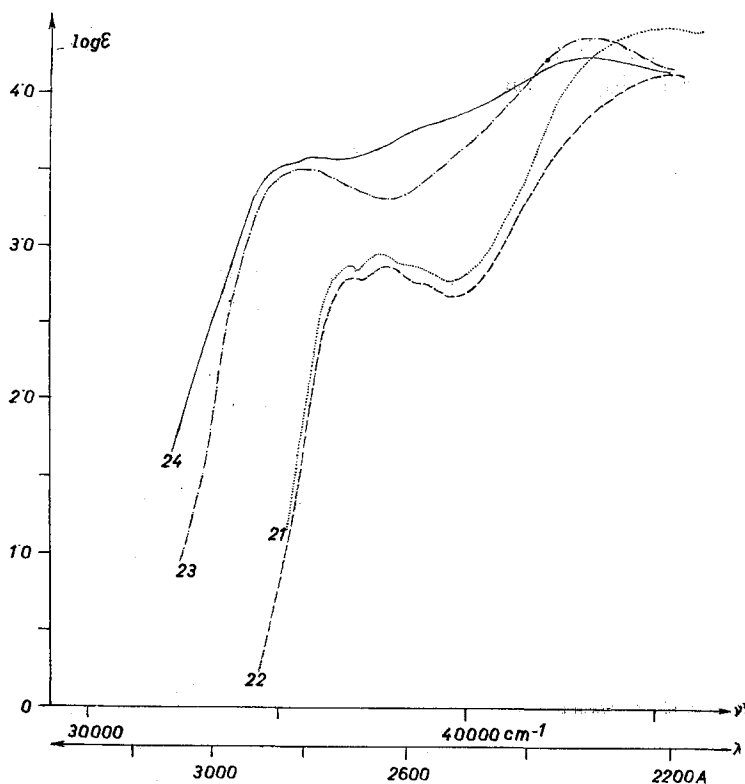


Abb. 5.

- 21: Hexöstroldipropionat – Mesoform, } in Hexan.
 22: Hexöstroldipropionat – Racemform }
 23: 3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexen-(2), Schmp. 153°, } in Äthanol.
 24: 3,4-Di-(p-oxyphenyl)-n-hexen-(2), Schmp. 143° }

23 und 24 wurden wegen ihrer geringen Löslichkeit in Hexan in Äthanol aufgenommen.

doppelbindung zu keinem der beiden Phenylreste in Konjugation steht und daher auch keinen Anlaß zum Auftreten eines speziellen Chromophors im längerwelligen UV-Gebiet gibt. Die Vorbande im Gebiete von 2700 Å muß den beiden isolierten Phenylchromophoren zugeschrieben werden. Der Unterschied der in Abb. 5 wiedergegebenen Spektren der stereoisomeren 3,4-Di-(p-propionoxyphenyl)-n-hexane ist erwartungsgemäß gering und steht im Einklang mit ähnlich geringen Verschiedenheiten in der UV-Absorption der beiden 2,3-Diphenylbernsteinsäuren²³.

²² M. S. Kharasch und M. Kleiman, J. Amer. Chem. Soc. 65, 11 (1943).

²³ D. Biquard, Ann. chim. 20, 97 (1933).

Auf Grund der UV-Absorptionsspektren ist somit eine Zuordnung eines 3,4-Diphenylhexenderivats zur Reihe der Hexene mit verschiedener Anordnung der Doppelbindung ($\Delta 1$, $\Delta 2$ oder $\Delta 3$) möglich; das Spektrum gibt also darüber Aufschluß, ob die Äthylendoppelbindung mit zwei, einem oder keinem der Phenylreste in formaler Konjugation steht. Analoge Schlußfolgerungen dürften auch bei anderen Diphenyl-n-alkenen zulässig sein. Eine Bestimmung der sterischen Konfiguration der isomeren Hexen-(2)- bzw. Hexen-(3)-Derivate ist aus spektralen Daten nur bedingt möglich [bei 3,4-Diphenyl-n-hexen-(1) und seinen Substitutionsprodukten schließlich ist eine cis-trans-Isomerie ausgeschlossen].

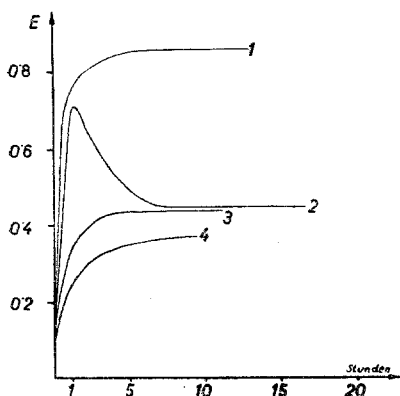


Abb. 6.

- 1: Verseifung des cis-Diäthylstilböstrol-dipropionats in 2 n alkohol. Ammoniak,
 2: detto in 2 n alkohol. Schwefelsäure,
 3: Verseifung des trans-Diäthylstilböstrol-dipropionats in 2 n alkohol. Ammoniak,
 4: detto in 2 n alkohol. Schwefelsäure.
 Alle Extinktionen sind bei 2900 Å, 1 cm Schichtdicke und einer Verseifungstemp. von 20° C gemessen.

der Absorption der cis- und trans-Verbindung genügend groß, $\Delta \log \epsilon = 1,125$, vgl. Abb. 4) während der Reaktion verfolgt. Abb. 6 zeigt die Ergebnisse. Die alkalische Verseifung (Kurven 1 und 3) zeigt bei trans- und cis-Propionat qualitativ denselben Verlauf, nur liegen die Extinktionswerte bei der cis-Verbindung höher. Erst im Laufe einiger Tage nimmt die Extinktion des Verseifungsproduktes des cis-Isomeren etwas ab, das heißt, es tritt eine Umwandlung oder Zersetzung ein. Auch die saure Verseifung des trans-Propionats zeigt noch keine Besonderheiten (Kurve 4 der Abb. 6). Anders bei der sauren Verseifung des cis-Propionats (Kurve 2): Zunächst nimmt die Extinktion ähnlich wie bei der alkalischen Verseifung zu, das bedeutet, daß cis-Phenol primär gebildet wird, aber schon bevor die Verseifung beendet ist, tritt rasch ein Abfall der Extinktion ein, die einem Endwert ähnlich dem der trans-Verbindung zustrebt. Säuert man die alkalische Verseifungslösung der cis-Verbindung an, so tritt ebenfalls rasch Abnahme der Extinktion ein.

ren Hexen-(2)- bzw. Hexen-(3)-Derivate ist aus spektralen Daten nur bedingt möglich [bei 3,4-Diphenyl-n-hexen-(1) und seinen Substitutionsprodukten schließlich ist eine cis-trans-Isomerie ausgeschlossen].

Wie wir bereits eingangs angedeutet haben, führten alle *präparativen* Verseifungsversuche des cis-Diäthylstilböstrol-dipropionats zu uneinheitlichen Produkten des freien Phenols, in denen die trans-Verbindung in erheblicher Menge auftritt^{4,5}, obwohl Temperaturerhöhung über 80° hinaus und stark basische oder stark saure Verseifungsagenzien vermieden wurden.

Wir haben nun den Verlauf der Verseifung durch Messung der UV-Absorption bei 2900 Å (bei dieser Wellenlänge ist der Unterschied in

Auch der Vergleich der UV-Absorption der Propionate und deren alkalischer Verseifungsprodukte im untersuchten Wellenlängenbereich (3400 bis 2200 Å, Abb. 7) spricht für die Anwesenheit des cis-Phenols in alkalischer Lösung.

Bei der Verseifung des trans-Diäthylstilböstrol-dipropionats tritt eine bedeutende Rotverschiebung der UV-Absorption ein — das ent-

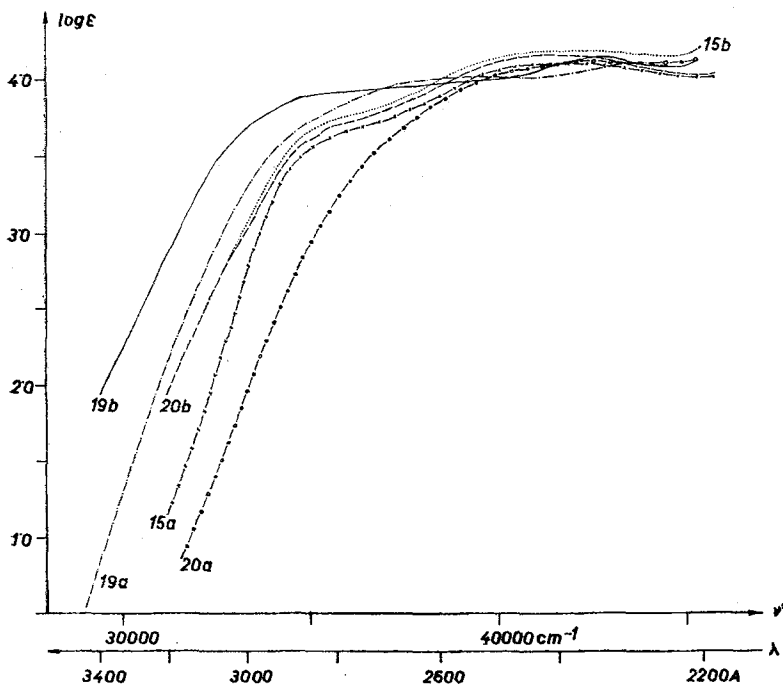


Abb. 7.

- 15a: trans-Diäthylstilböstrol in Alkohol,
- 15b: detto in 1 n alkohol. Ammoniak,
- 19a: cis-Diäthylstilböstrol-dipropionat in Alkohol,
- 19b: detto in 1 n alkohol. Ammoniak nach 24 Stdn. Verseifung,
- 20a: trans-Diäthylstilböstrol-dipropionat in Alkohol,
- 20b: detto nach Verseifung wie 19b.

spricht der Zunahme der Extinktion während der Verseifung (Abb. 6) —, die von der längerwelligen Absorption des freien Phenols herrührt²⁴. Das cis-Propionat (Kurve 19a) zeigt nach der alkalischen Verseifung

²⁴ Den geringen Unterschied zwischen Kurve 15b und 20b (Abb. 7) scheint die Anwesenheit des Propionations auszumachen, derjenige zwischen Kurve 15a und b zeigt den Einfluß einer pH-Erhöhung auf eine alkohol. Lösung des Diäthylstilböstrols.

ebenfalls eine gewisse, wenn auch kleinere Rotverschiebung des UV-Spektrums (Kurve 19b). Wäre das Reaktionsprodukt ganz oder größtenteils trans-Diäthylstilböstrol, dann müßte die Absorption bei kürzeren Wellen als jene des unverseiften cis-Diäthylstilböstrol-dipropionats liegen, außerdem die für das trans-Diäthylstilböstrol charakteristische Inflexion bei etwa 2800 Å auftreten.

Wir schließen daraus, daß freies cis-Diäthylstilböstrol in alkalischer Lösung zumindest teilweise beständig ist, in saurer Lösung jedoch sehr rasch in das trans-Isomere umgewandelt wird. Da dem freien cis-Phenol saure Eigenschaften zugeschrieben werden müssen, erscheint es uns möglich, daß dieses prinzipiell nicht rein darzustellen ist.

Wir haben versucht (vgl. ⁵), das in der alkalischen Verseifungslösung vorhandene cis-Phenol während oder unmittelbar nach der Verseifung durch Veresterung oder Verätherung zu stabilisieren. In den entsprechenden Reaktionsprodukten ist das Derivat des cis-Diäthylstilböstrols zwar vorhanden, aber stark mit trans-Isomerem verunreinigt. Die Reindarstellung des ölig anfallenden cis-Dimethyläthers ist uns trotz mehrerer Versuche nicht gelungen.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, daß cis-trans-Umlagerungen von Stilbenderivaten während Reaktionen, die nicht an der Äthylendoppelbindung angreifen, auch in anderen Fällen bekanntgeworden sind. So tritt z. B. bei der partiellen oder totalen Reduktion des p,p'-Dinitrostilbens²⁵ eine solche Isomerisation ein. Über den Mechanismus der Umlagerung des cis-Diäthylstilböstrols in saurer Lösung, die sicher über eine intermediäre Einfachbindung zwischen den beiden α - und β -C-Atomen verlaufen muß, wollen wir keine Hypothese aufstellen.

Experimenteller Teil*.

Die UV-Spektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde meist n-Hexan gewählt, jedoch ist der Einfluß des Lösungsmittels in der Reihe der Stilbene gering^{11, 14}. Die Maxima sind bei den an der Äthylendoppelbindung substituierten Derivaten in Hexan etwas flacher als in Alkohol. Eine analytische Auswertung der Absorption setzt bei den von uns untersuchten Verbindungen die Messung der Absorption besonders bei längeren Wellen voraus. Wir mußten einige bereits früher gemessene Absorptionskurven in diesem Bereich vervollständigen.

Trans-p,p'-Dichlorstilben. Es wurde nach dem von *Drahovzal*²⁶ angegebenen Verfahren hergestellt. Die Wasserabspaltung aus dem p,p'-Dichlortoluylenhydrat ergab nach unseren Erfahrungen bessere Ausbeuten, wenn

²⁵ *M. Calvin* und *R. E. Buckles*, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 3324 (1940).

²⁶ *F. Drahovzal*, *Mh. Chem.* **82**, 316 (1951).

* Der Fa. Sanabo, Wien XII, danken wir für die Überlassung von Ausgangsmaterialien.

man sie mit Eisessig- H_2SO_4 durchführt, da hier im homogenen Medium gearbeitet wird.

8 g Toluylenhydrat, gelöst in 30 ml Eisessig, wurden unter Zusatz von 0,75 ml konz. H_2SO_4 über Nacht am Wasserbad erhitzt. Schon nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung von blättchenförmigen Kristallen aus der Lösung. Nach dem Absaugen und Trocknen zeigten diese einen Schmp. von 171° , nach dem Umkristallisieren aus Alkohol von 175 bis 176° ; Ausbeute an Rohprodukt 7,25 g (97% d. Th.). Aus der Eisessigmutterlauge konnten noch geringe Mengen von trans-p,p'-Dichlorstilben gewonnen werden. Die Bildung des bisnun unbekanntem cis-Isomeren tritt also bei diesem Darstellungsverfahren offensichtlich nicht ein.

Trans- und cis- α,β -Dichlorstilben. Die Darstellung wurde zunächst aus Benzotrichlorid nach *Busch* und *Weber*²⁷ durch Behandlung mit $\frac{1}{2}\%$ igem Pd- $CaCO_3$ und Hydrazinhydrat und nach *Blank*²⁸ durch Umsetzung mit Kupferpulver und nachfolgender Zinkstaubreduktion in Alkohol versucht. Im ersten Falle konnten nach den von *Busch* vorgeschriebenen Reaktionsbedingungen nur Tetrachlortolan gewonnen werden, das sich durch erneute Behandlung mit Pd- $CaCO_3$ und Hydrazinhydrat²⁷ in das Gemisch der isomeren Dichlorstilbene umwandeln ließ.

Die Reaktionsprodukte nach beiden Verfahren wurden nun der fraktionierten Kristallisation aus Alkohol unterworfen. Die ersten schwerlöslichen Anteile entsprechen dem trans- α,β -Dichlorstilben (nach mehrmaligem Umlösen Schmp. 144°). Die leichter löslichen Fraktionen kristallisierten in langen Nadeln; nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol, Methanol und Petroläther fielen gut ausgebildete, vollkommen einheitliche Kristalle aus, die zwischen 49 und 59° schmolzen.

Auch die Chromatographie an Al_2O_3 aus Benzol-Petrolätherlösung hatte keinen weiteren Trenneffekt zur Folge.

Durch Destillation des Tetrachlortolans mit Kupferpulver²⁹ erhielten wir neben trans- α,β -Dichlorstilben ein ähnliches Produkt vom Schmp. 48 bis 59° wie bei dem oben erwähnten Verfahren.

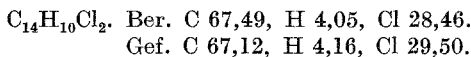
Bei der thermischen Umwandlung des trans- α,β -Dichlorstilbens nach *Janetzky*³⁰ erfolgte bei zirka 300° unter Normaldruck ziemlich rasche Destillation eines fast farblosen Öles, das in der Kälte erstarrte. Die Fraktionierung aus Alkohol ergab neben trans- α,β -Dichlorstilben Nadeln, die nach fraktionierter Vakuumdestillation (0,01 mm) und Umkristallisieren aus den oben genannten Lösungsmitteln den Schmp. 49 bis 59° zeigten. Da bei dieser Darstellungsweise die Bildung von konstitutionell stark verschiedenen Stoffen geringer als bei den oben genannten Verfahren sein dürfte, haben wir dieses Produkt für unsere Messungen verwendet. Daß es sich bei dem so dargestellten Produkt überwiegend um cis- α,β -Dichlorstilben handeln muß, geht aus einer Reihe von Beobachtungen hervor. Wäre die Beimengung Tolan, wie das von *Bergman*²⁰ diskutiert wurde, dann müßte das aus dem UV-Spektrum klar hervorgehen (Abb. 3, Kurve 10 zeigt das Spektrum des Tolans). Wie wir noch an anderer Stelle berichten werden, sprechen auch die UR-Spektren eindeutig für die Abwesenheit von Tolan. Auf Grund der Elementaranalyse verbleiben als denkbare Fremdstoffe trans-Stilben und trans- α,β -Dichlorstilben.

²⁷ *M. Busch* und *W. Weber*, J. prakt. Chem. **146**, 1 (1936).

²⁸ *A. Blank*, Ann. Chem. **248**, 1 (1888).

²⁹ *A. Onajfrowitz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 833 (1884).

³⁰ *E. F. J. Janetzky*, Österr. Chem.-Ztg. **44**, 242 (1941).



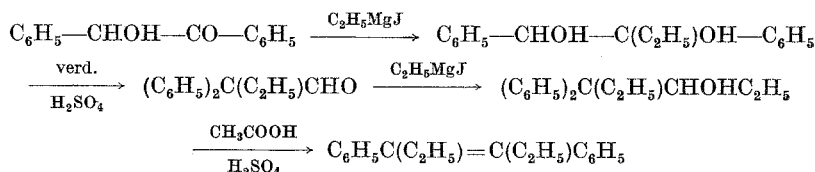
Trans-Stilben glauben wir auch ausschließen zu können, da dessen thermische Bildung aus trans- α,β -Dichlorstilben nur schwer verständlich ist. Wir möchten daher trotz aller Bedenken annehmen, daß trans- α,β -Dichlorstilben die anscheinend nur äußerst schwer oder nicht entfernbare Beimengung im cis- α,β -Dichlorstilben darstellt.

Die Bestrahlung des trans- α,β -Dichlorstilbens in Alkohol mit UV-Licht führte auch nicht zu einer teilweisen Umwandlung in das cis-Isomere.

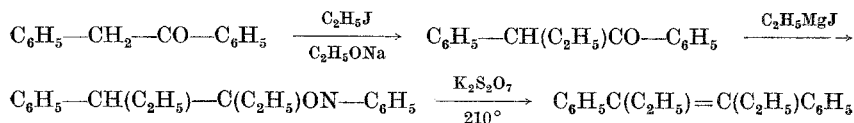
Trans- und cis- α,β -Dimethylstilben. Die Darstellung wurde im wesentlichen wie von Ott³¹ beschrieben aus Benzoin durchgeführt. Man erhält so in guter Ausbeute das trans- α,β -Dimethylstilben vom Schmp. 107°. Das leichterlösliche cis-Isomere kristallisiert aus der Mutterlauge der trans-Verbindung besonders bei langsamer Abkühlung in großen Kristallen aus. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol erhielten wir schließlich ein Produkt, dessen Schmp. bei 66 bis 67° lag³².

Trans- α,β -Diäthylstilben. Die Literaturangaben über diesen Stoff sind keineswegs übereinstimmend³³. Wir haben auf verschiedenen Wegen versucht, die Verbindung darzustellen, und zwar:

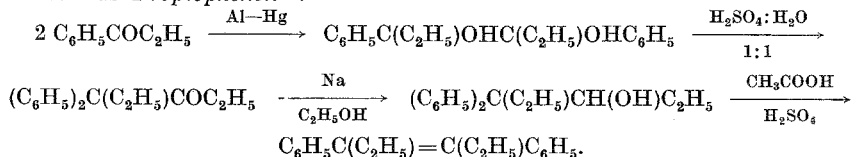
1. Ebenso wie die analogen Dimethylstilbene aus *Benzoin*^{31; 32}:



2. Aus *Desoxybenzoin*:



3. Aus *Propiophenon*³⁴:



Bei allen diesen Darstellungsweisen erhielten wir ölige Reaktionsprodukte, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Sie entsprechen der Analyse nach dem erwarteten Diäthylstilben,

³¹ E. Ott, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2124 (1928).

³² Vgl. H. Welleba, Dissertation Univ. Wien (1940).

³³ M. M. Rising und Tsoh-Wu Zee, J. Amer. Chem. Soc. **50**, 1699 (1928).
— Ramart-Lucas und Anagnostopoulos, C. r. acad. sci., Paris **186**, 1626 (1928). — M. Rubin und H. Wishinsky, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 1948 (1944).
— C. H. Carlisle und D. Crowfoot, loc. cit.

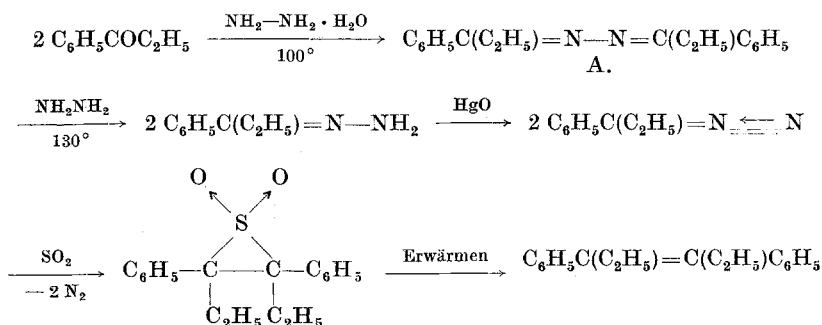
³⁴ Vgl. K. Sisido und H. Nozaki, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 776 (1948).

C₁₈H₂₀. Ber. C 91,47, H 8,53. Gef. C 91,54, H 8,52.

stellen also offensichtlich Isomerengemische dar. Zur weiteren Charakterisierung der Bestandteile wurde ozonisiert. Wir arbeiteten nach *Fischer*³⁵ im absol. Chloroform bei — 30° und konnten nach der reduktiven Spaltung der Ozonide Acetaldehyd als Dimedonverbindung und Propiophenon als Semicarbazon nachweisen. Ersterer stammt aus 3,4-Diphenyl-n-hexen-(2), letzteres aus trans- oder cis-Diäthylstilben.

*Suzuki*¹² hat aus einem öligen Reaktionsprodukt nach der Darstellung 1 eine geringe Menge trans-Diäthylstilben abtrennen können; das restliche Öl bezeichnete er als cis-Diäthylstilben. Dabei hat er aber die Anwesenheit der isomeren Hexen-(2)-Verbindungen nicht berücksichtigt, die dem cis-Diäthylstilben beigemengt sein müssen. Das von ihm gemessene Spektrum des cis- α,β -Diäthylstilbens muß daher dieser Mischung zugeschrieben werden.

Reines trans- α,β -Diäthylstilben vom Schmp. 72° konnten wir nach dem Verfahren von *Vargha* und *Kovacs*³⁶ gewinnen:



Die Aufarbeitung des nach der letzteren Umsetzung anfallenden Gemisches aus Propiophenonazin (A) und α,β -Diäthylstilben gelingt nach unseren Erfahrungen entweder durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol, in dem das Diäthylstilben schwerer löslich ist als das Azin, oder durch Vakuumsublimation bei 50 bis 60°/0,01 mm.

Trans- und cis-Diäthylstilböstrol-dipropionat. Die Darstellung erfolgte, wie von *Wessely* und Mitarb.¹⁰ angegeben, aus trans-Diäthylstilböstrol vom Schmp. 172° mit Propionsäureanhydrid. Leider scheiterten auch neuerliche Versuche, eine bessere Trennungsmethode für die beiden Isomeren durch Adsorptionschromatographie zu finden, so daß wir auch hier wieder auf das mühevoll Ausklauben angewiesen waren.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes durchgeführt.

Dem Vorstand des Institutes, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, sind wir für seine zahlreichen Anregungen und die Unterstützung, die er unserer Arbeit zuteil werden ließ, zu Dank verpflichtet.

³⁵ *F. G. Fischer, H. Düll und L. Ertel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1467 (1932).

³⁶ *L. v. Vargha und E. Kovacs*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 794 (1942).