

## Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Östrogene.

III. Eine zweite Synthese des mesoiden  
2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutans<sup>1</sup>.

Von

H. Bretschneider und R. Lutz.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 30. März 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 23. April 1953.)

Durch katalytische Reduktion des cis-4,4'-Dimethoxy-dicyan-stilbens wurde ein 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutan erhalten. Es erwies sich als ident mit einem in einer vorhergehenden Arbeit beschriebenen Präparat, welches durch stufenweise Hydrierung von 4-Methoxy- $\omega$ -nitrostyrol über 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-dinitrobutan zu 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutan gewonnen und welchem die mesoide Struktur zugeschrieben wurde. Die Identitätsfeststellung stellt einen Strukturbeweis für die in der vorhergehenden Arbeit erhaltenen Verbindungen vor. Beobachtungen über das Verhalten des 4,4'-Dimethoxy-dicyan-stilbens gegenüber verschiedenen katalytischen und nichtkatalytischen Reduktionsmitteln werden mitgeteilt und auf einen anormalen Verlauf der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion an dieser Verbindung hingewiesen.

Für das in der I. Mitteilung dieser Arbeitsreihe gesteckte Ziel der Herstellung von Verbindungen, die sich vom Hexoestrol durch Ersatz der C<sub>1</sub>- und C<sub>6</sub>-Methylgruppe der Hexankette durch Aminoreste ableiten, schien in der erstmalig von *Knoevenagel*<sup>2</sup>, später auch von anderen Autoren<sup>3,4</sup> bearbeiteten Reihe der 4,4'-Dioxy- bzw. 4,4'-Dimethoxy-dicyanstilbene (I) ein günstiger Startpunkt zu liegen. Formal sollten Verbindungen vom Typ (I) durch Aufnahme von 5 Mol H<sub>2</sub> die gesuchten

<sup>1</sup> II. Mitt.: H. Bretschneider und K. Biemann, Mh. Chem. **84**, 563 (1953).

<sup>2</sup> E. Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 285 (1892).

<sup>3</sup> J. B. Niederl, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2486 (1942).

<sup>4</sup> G. Heller, Ann. Chem. **332**, 280 (1904).

2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutane (II) (rac. und meso) liefern. Die geplante Umformung stieß jedoch auf große Schwierigkeiten, die zum Teil in der Reaktionsträgheit des hochkonjugierten Systems in (I) begründet sein dürften; experimentell gesellten sich Schwierigkeiten infolge der ausgesprochenen Schwerlöslichkeit in dieser Verbindungsklasse hinzu. Daß auch bei der Hydrierung eines analogen Dimethoxy-monocyan-stilbens (III) nur eine geringe Ausbeute erzielbar war, zeigt eine Arbeit von *Preobrazhenskii*<sup>5</sup>.

Bei nichtkatalytischen Reduktionsversuchen von (I) wurde entweder (Na in sied. Amylalkohol) stärkste Verharzung beobachtet oder es erfolgte keine Veränderung der Substanz (Zinkstaub in Eisessig). Eine Bromaddition an die Doppelbindung vorzunehmen, um das gebildete Dibromid einer leichteren Reduktion unterwerfen zu können, gelang nicht. Bei Zimmertemperatur reagiert das 4-Methoxyderivat in Eisessigsuspension nicht mit Brom, bei Siedehitze wird ein Bromderivat (Schmp. 269 bis 271°) gebildet, das aber ein Substitutionsprodukt vorstellt. Die Bromatome sind weder mit katalytisch erregtem Wasserstoff, noch mit Zinkstaub in Eisessig, noch mit alkohol. Kalilauge ionisierbar. Den endgültigen Beweis für das Vorliegen eines Substitutionsproduktes sowie die Stellung der Bromatome brachte die Oxydation der Verbindung zu 4-Methoxy-3-brombenzoesäure. Die Ausbeute an dieser Säure macht es sehr wahrscheinlich, daß das Ausgangsmaterial ein Disubstitutionsprodukt vorstellt (Versuch 1).

$\text{LiAlH}_4$  greift in siedendem Tetrahydrofuran das (I) rasch, jedoch nur unter Bildung geringer Mengen basischer Produkte an. Die Konstitution der erhaltenen Base und ihres Hydrochlorids konnte wegen Substanzmangels und analytischer Unstimmigkeiten leider nicht endgültig abgeklärt werden. Immerhin zeigte die Analyse des Hydrochlorids und der Base sicher, daß eine Monoaminoverbindung der vermutlichen Formel  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$  vorlag, die aber noch durch etwas der eigentlich zu erwartenden Diaminoverbindung  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$  (II) verunreinigt war. Für die Monoaminoverbindung der Formel (IV) wird von *Preobrazhenskii* ein Schmp. von 79 bis 80° angegeben, während unsere Base bei 71 bis 73° schmolz. Die Identität beider Verbindungen ist somit recht wahrscheinlich und der anormale Verlauf der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion auch dadurch gestützt, daß in den wäßrigen Aufarbeitungslaugen beträchtliche Mengen Cyanidion nachweisbar waren (Versuch 2). Die Abspaltung der Cyanidgruppe von einem quartären C-Atom wurde neuerdings von *G. Ehrhart*<sup>6</sup> in einem Vortrag erwähnt; quartäre Diphenylalkylecyanide sollen diese Reaktion beim Erhitzen mit Natriumamid erleiden. Inwieweit die hier beobachtete anormale  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion konstitutionsspezifisch ist,

<sup>5</sup> N. A. *Preobrazhenskii*, ref. Chem. Abstr. 43, 2607 (1949).

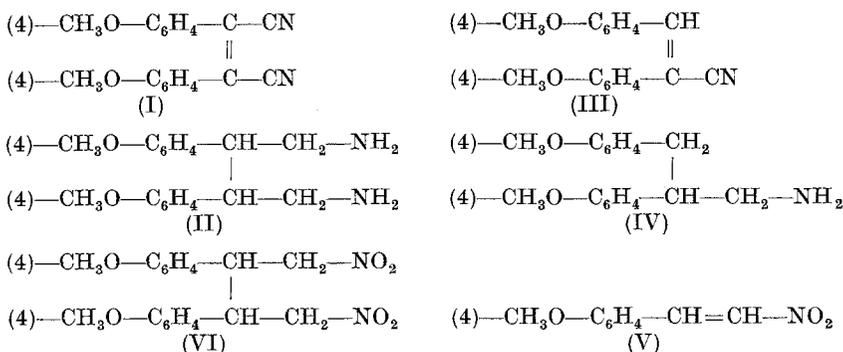
<sup>6</sup> G. *Ehrhart*, Hauptversammlung Ges. dtsh. Chem., München, Sept. 1949.

bzw. sich durch eine andere Arbeitsmethode vermeiden läßt, müßten erst weitere Versuche zeigen.

Bei Versuchen zur katalytischen Reduktion des Dimethoxyderivats (I) wurde am Pt-Katalysator bei Atmosphärendruck auch bei erhöhter Temperatur kein Angriff erzielt. Versuche der Reduktion am gleichen Katalysator bei 5 atü und 20° in Essiganhydrid oder in Tetrahydrofuran führten wohl zu einer Veränderung des Ausgangsmaterials, die Ausbeute an basischen Produkten war aber zu gering, um weiter verfolgt zu werden.

Als schließlich zum Ziele führend wurde die Hochdruckhydrierung des Methoxyderivats in NH<sub>3</sub>-gesättigtem Methanol bei 70° erkannt. Das gesuchte 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutan (II) konnte so als bei 152° schmelzende Base erhalten und durch sein bei 239° schmelzendes N,N'-Diacetat charakterisiert werden (Versuch 3). Diese Verbindungen erwiesen sich als ident mit den analogen als mesoid. 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutan bzw. N,N'-Diacetat bezeichneten Verbindungen, die in einer vorhergehenden Arbeit<sup>1</sup> durch stufenweise Hydrierung von 4-Methoxy- $\omega$ -nitrostyrol (V) über 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-dinitrobutan (VI) erhalten wurden. Ob bei der Hydrierung auch die ebenfalls bekannte, tiefer schmelzende, racemoide Form von (II) gebildet wird, wurde nicht entschieden.

#### Formelübersicht.



#### Experimenteller Teil.

(R. Lutz.)

Versuch 1: Bromierung von 4,4'-Dimethoxy-dicyan-stilben<sup>3</sup> (I).

1 g (I) wurde in 25 ccm Eisessig heiß gelöst und mit 2 ccm Brom versetzt. Nach 30 Min. Rückflußkochen wurde der abgeschiedene gelbe Niederschlag abgesaugt, zuerst mit Eisessig, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Essiganhydrid (Kohle) resultierten 1,3 g gelber Nadeln; nochmals aus Benzol umkristallisiert Schmp. 268 bis 271°.

0,11 g dieses Produktes wurden mit 0,15 g CrO<sub>3</sub> in 20 ccm Eisessig 1 Std. am Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde in 300 ccm Wasser

gegossen und ausgeäthert. Die auf übliche Art isolierte kristalline Säurefraktion (84 mg) schmolz nach Umkristallisieren aus Wasser bei 215°, die Mischprobe mit 3-Bromanissäure, Schmp. 218°, zeigte keine Depression.

Versuch 2: *LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von 4,4'-Dimethoxy-dicyan-stilben (I).*

Zu 1,5 g LiAlH<sub>4</sub> in 25 ccm Tetrahydrofuran wurde innerhalb 5 Min. eine heiß bereitete Lösung von 1 g (I) in 25 ccm Tetrahydrofuran zutropft. Nach 75 Min. Rückflußkochen wurde die klare Lösung vorsichtig auf Eis gegossen und bis zur vollständigen Lösung des entstandenen Niederschlages mit Kalilauge versetzt. Aus dem Ätherextrakt wurde die Basenfraktion in üblicher Weise isoliert und mit Äther/HCl als Hydrochlorid abgeschieden (0,14 g). Nach Umfällen aus Alkohol-Aceton-Äther Schmp. 196 bis 202°. Nach Aufarbeiten der Mutterlaugen Gesamtausbeute 0,22 g. Zur Analyse wurde nochmals umkristallisiert und 4 Stdn. bei 1 mm und 120° getrocknet. Schmp. 202 bis 205°. Die Mischprobe mit 4-Methoxytyramin-hydrochlorid, Schmp. 207°, zeigte eine starke Depression (164°).

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (373,3). Ber. C 57,91, H 7,02, Cl 18,99.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NCl (307,8). Ber. C 66,33, H 7,20, Cl 11,52.

Gef. C 65,34, H 7,15, Cl 11,66.

Das Hydrochlorid ist leicht löslich in Wasser, Äthanol, Methanol, schwerer in kaltem Aceton, unlöslich in Äther. pH der wäßr. Lösung = 7.

Die in üblicher Weise aus dem Hydrochlorid erhaltene kristalline Base wurde zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert und bei 1 mm und 50° 6 Stdn. getrocknet. Farblose Kristalle vom Schmp. 71 bis 73°. Die Base ist in fast allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (300,2). Ber. C 72,10, H 8,06, N 9,34.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N (271,3). Ber. C 75,24, H 7,80, N 5,16.

Gef. C 74,65, H 7,71, N 5,36.

Die alkalische, mit Äther extrahierte Mutterlauge des LiAlH<sub>4</sub>-Reduktionsansatzes enthielt beträchtliche Mengen Cyanidion. Das verwendete LiAlH<sub>4</sub> war cyanidfrei. Die Cyanidbestimmung der Mutterlauge wurde argentometrisch mit 0,1 n AgNO<sub>3</sub> nach *Liebig* ausgeführt. Gefunden 72 mg CN, das heißt, daß 40% der in (I) enthaltenen Cyangruppe ionisiert wurden.

Versuch 3: *2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-diaminobutan (II)*  
aus 4,4'-Dimethoxy-dicyan-stilben.

1 g (I) wurde bei 60 bis 70° und 100 atü H<sub>2</sub> mit 1 g *Raney*-Nickel in 100 ccm NH<sub>3</sub>-gesättigtem Methanol 12 Stdn. geschüttelt. Der Vakuum-eindamprest des Katalysatorfiltrates wurde in Äthanol aufgenommen und daraus mit Äthanol/HCl das Hydrochlorid von (II) abgeschieden (0,23 g). Aus heißem Äthanol-Petroläther umkristallisiert, Zersp. 300 bis 310°. Die in üblicher Weise zunächst als Öl erhaltene Base wurde mit Benzol-Petroläther zur Kristallisation gebracht, Schmp. 152°. Die Mischprobe mit einer durch Reduktion von 2,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,4-dinitrobutan erhaltenen Base ergab keine Depression. Zur weiteren Identifizierung wurde das N,N'-Diacetylderivat durch Aufnahme in Eisessig und Essig-anhydrid und anschließendes kurzes Erwärmen dargestellt. Das aus Essigsäureanhydrid umkristallisierte Derivat schmolz bei 239 bis 241° und erwies sich ebenfalls als ident (Mischprobe) mit dem entsprechenden, aus der oben erwähnten Arbeitsreihe stammenden Präparat.