

**100. Fritz v. Wessely und H. Welleba: Über synthetische Östrogene, II. Mittel.\*): Zur Konfiguration der synthetischen Östrogene\*\*).**

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 20. März 1941.)

Von den hochwirksamen körperfremden synthetischen Östrogenen, dem 4,4'-Dioxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilben vom Schmp. 171<sup>0</sup>, das kurz als „Diäthylstilböstrol“ bezeichnet wird, und dem 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenylhexan vom Schmp. 186<sup>0</sup>, das von englischen Forschern „Hexöstrol“<sup>1)</sup> genannt wird, ist bisher der räumliche Bau nicht mit Sicherheit bekannt. Der erstgenannten Verbindung kann *cis*- oder *trans*-Konfiguration zukommen; bei der letztgenannten ist die Frage, ob es mesoid oder racemoid gebaut ist, zu entscheiden.

Die bisherigen Versuche zur Klärung dieser Frage hatten nur vorläufigen Charakter. Die englischen Forscher<sup>2)</sup> haben bisher nur angegeben, daß „das „Diäthylstilböstrol“ nach allen Analogien das *trans*-Derivat sei“. Wir<sup>3)</sup> glaubten auf Grund von Messungen der Hydrierungsgeschwindigkeit Anhaltspunkte für die *trans*-Konfiguration des „Diäthylstilböstrols“ gefunden zu haben. Im Laufe unserer Versuche zur Reindarstellung des geometrisch isomeren 4,4'-Dioxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilbens erhielten wir eine Verbindung der erwarteten Zusammensetzung vom Schmp. 143,5<sup>0</sup>, die wir anfangs für den gewünschten Stoff hielten. In dieser Annahme wurden wir durch die Beobachtung bestärkt, daß der ölige Dimethyläther der obigen Verbindung durch Behandlung mit Jod in Chloroformlösung sich in den bekannten Dimethyläther des „Diäthylstilböstrols“ vom Schmp. 124<sup>0</sup> umwandeln ließ. Dieser Äther wurde unter vergleichbaren Bedingungen wesentlich langsamer hydriert als der Äther der Verbindung vom Schmp. 143,5<sup>0</sup>. Auf Grund der Ergebnisse von Paal und Mitarb.<sup>4)</sup>, die an einer Zahl von *cis-trans*-Isomeren beobachtet hatten, daß unter vergleichbaren Bedingungen das *cis*-Isomere rascher hydriert wird, hielten wir für den langsamer hydrierbaren Dimethyläther des „Diäthylstilböstrols“ die *trans*-Konfiguration für wahrscheinlich. Es wurde aber bald von uns festgestellt, daß der Verbindung vom Schmp. 143,5<sup>0</sup> die Konstitution eines [4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenyl]- $\beta$ -hexylens zukomme.

Für die *trans*-Konfiguration des „Diäthylstilböstrols“ sprachen aber auch weiterhin noch die Stabilitätsverhältnisse. Denn es gelang nicht, den Dimethyläther des „Diäthylstilböstrols“ mit einem für die Umwandlung: *cis*-Stilben  $\rightarrow$  *trans*-Stilben geeigneten Katalysator (Jod in Chloroform) umzulagern. Aber auch diesem Versuch ist keine Beweiskraft zuzuerkennen. Wir haben nämlich gefunden, daß sich das *cis*- $\alpha,\beta$ -Dimethylstilben mit dem gleichen Reagens nicht in die *trans*-Verbindung umlagern läßt. Es ist also möglich, daß auch die *cis*-Form des 4,4'-Dioxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilbens mit Jod nicht in die *trans*-Form umgelagert werden kann.

\*) I. Mittel.: Monatsh. Chem. **73**, 127 [1940].\*\*) Vorl. Mitteil.: Naturwiss. **28**, 780 [1940].1) N. R. Campbell, E. C. Dodds, W. Lawson u. R. L. Noble, Lancet **237**, 312 [1939].2) E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson u. Sir R. Robinson, Proceed. Roy. Soc. [London], Ser. B. **127**, 140 [1939].3) Naturwiss. **27**, 131 [1939].4) C. Paal u. H. Schiedewitz, B. **60**, 1221 [1927]; vergl. dazu: C. Weygand, A. Werner u. W. Lanzendorf, Journ. prakt. Chem. [2] **151**, 231 [1938].

Für das bei 186° schmelzende 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenylhexan hatten wir<sup>5)</sup> die *meso*-Konfiguration als wahrscheinlich angesehen. Diese Annahme stützte sich aber auf die nach dem obigen nicht genügend gesicherte *trans*-Konfiguration des „Diäthylstilböstrols“.

Es ist uns nun nach manchen fehlgeschlagenen Versuchen gelungen, die bei 129° schmelzende Form des 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenylhexans<sup>6)</sup> mit  $\alpha$ -Bromcampher- $\pi$ -sulfonsäure in die beiden reinen Antipoden zu spalten. Diese schmelzen bei 80° und zeigen ein  $[\alpha]_D^{25}$  von +17,7° bzw. -17,6°. Die beiden Antipoden zeigen eine stark verschiedene östrogene Aktivität. Die entsprechenden Versuche hat Hr. Dr. Kerschbaum ausgeführt, dem wir dafür bestens danken. Als Versuchstiere dienten erwachsene kastrierte Ratten, denen die zu prüfende Substanz in Ölsäureester gelöst in einmaliger Injektion subcutan verabfolgt wurde. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tafel enthalten:

Substanz 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenylhexan	Dosis in $\gamma$	Prozentsatz der Tiere mit Vollöstrus
(+) Äntipode .....	100	100
(-) „ .....	1000	40
Racemat .....	500	100
„ .....	100	50

Auch in der Reihe der natürlichen Östrogene zeigt sich nach den Untersuchungen von Bachmann und Mitarb.<sup>6)</sup> bei den beiden Antipoden des Equilenins ein ähnlicher Unterschied in der Wirkung; das (+)Equilenin enthält die Ratteneinheit in 30  $\gamma$ , das (-)Equilenin in 400  $\gamma$ .

Das bei 186° schmelzende Isomere des 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenylhexans das sogenannte „Hexöstrol“, ist damit als die *meso*-Form gekennzeichnet.

Als einfachstes, einwandfreies Verfahren zur Konfigurations-Bestimmung des „Diäthylstilböstrols“ war die Bestimmung des Dipolmoments in Betracht zu ziehen. Da aber eine sichere Berechnung dieser Konstante für die beiden geometrischen Isomeren des 4,4'-Dioxy- $\alpha,\beta$ -diäthylstilbens unmöglich ist, hätten nur Vergleichsmessungen sichere Aussagen erlaubt. Bisher sind wir aber nicht in den Besitz des reinen zweiten geometrischen Isomeren gelangt. Wir haben daher zur Sicherstellung der Konfiguration des „Diäthylstilböstrols“ einen anderen Weg eingeschlagen.

Er beruht auf vergleichenden Hydrierungsversuchen an den geometrischen isomeren  $\alpha,\beta$ -Dimethylstilbenen einerseits und am „Diäthylstilböstrol“ und dessen Dimethyläther andererseits. Schon Ott hatte mit anderen Fragestellungen<sup>7)</sup> die Hydrierung der Dimethylstilbene untersucht. Wir mußten für unsere Zwecke andere Versuchsbedingungen einhalten. Ferner war es wesentlich, sichere Beweise für die Konfiguration der beiden Dimethylstilbene zu besitzen. Messungen der Dielektrizitätskonstante, die

<sup>5)</sup> F. v. Wessely u. A. Kleedorfer, Naturwiss. **27**, 567 [1939].

<sup>6)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 824 [1940].

<sup>7)</sup> E. Ott, B. **61**, 2124 [1928]; vergl. zu den Hydrierungsversuchen die Kritik von W. Hückel in „Theoretische Grundlagen der organischen Chemie“, 2. Aufl., Bd. 2, S. 280 usw.

Hr. Prof. Ebert freundlicherweise hat durchführen lassen, haben nun ergeben, daß die bisherige Zuordnung zu Recht besteht: *cis*- $\alpha$ . $\beta$ -Dimethylstilben Schmp. 67°; *trans*- $\alpha$ . $\beta$ -Dimethylstilben Schmp. 107°. Die Konfiguration der beiden möglichen Hydrierungsprodukte der Dimethylstilbene, der  $\beta$ . $\gamma$ -Diphenyl-butane, wurde von Ott<sup>7)</sup> aufgeklärt. Die *meso*-Form, die bei 128° schmilzt, ist schon lange in reiner Form bekannt. Die *racem.*-Form wurde von uns im Rahmen dieser Arbeit völlig rein dargestellt und schmilzt dann bei 12.5°.

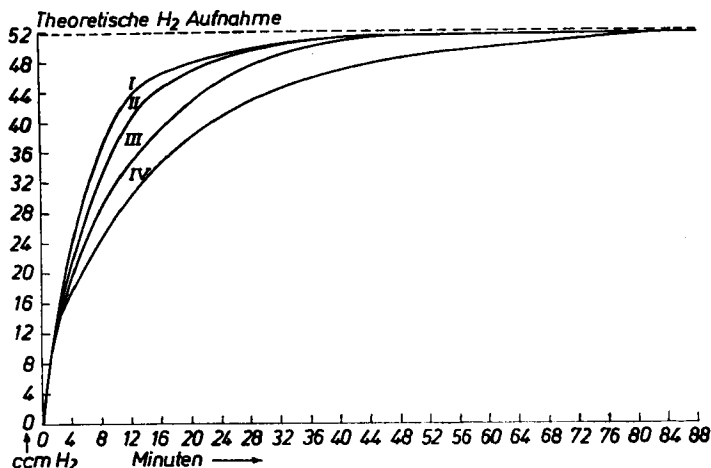
Es wurden die beiden Dimethylstilbene und das „Diäthylstilböstrol“ bzw. dessen Dimethyläther unter völlig vergleichbaren Bedingungen, die im Versuchsteil näher beschrieben sind, mit Palladiummohr in Eisessig hydriert und die Zusammensetzung der Hydrierungsprodukte untersucht. Im folgenden sind die Ergebnisse angeführt:

$\alpha$ . $\beta$ -Dimethylstilben		Diäthylstilböstrol	Dimethyläther des Diäthylstilböstrols
<i>trans</i> -Form Schmp. 107°	<i>cis</i> -Form Schmp. 67°		
↓ Hydrierung	↓	↓ Hydrierung	↓ Hydrierung
98 % <i>racem.</i> - Schmp. 12.5° $\beta$ . $\gamma$ -Diphenyl-butan	99 % <i>meso.</i> - Schmp. 128°	etwa 88 % <i>racem.</i> -4.4'-Di- oxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan, Schmp. 129°	97 % <i>racem.</i> -4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan, Schmp. 57°

Unter den von uns eingehaltenen Versuchsbedingungen tritt also bei den beiden Dimethylstilbenen fast quantitativ *cis*-Addition des Wasserstoffs ein. Auch bei der Hydrierung des „Diäthylstilböstrols“ und vor allem seines Dimethyläthers verläuft die Wasserstoff-Addition in sterischer Hinsicht fast völlig einsinnig. Da man nicht annehmen kann, daß die konstitutionellen Unterschiede zwischen diesen Verbindungen und den Dimethylstilbenen zu einer quantitativen Umkehr im sterischen Verlauf der Wasserstoffaddition Anlaß geben können und auch sekundäre Umlagerungsreaktionen auszuschließen sind, da weder das *racem.*- noch das *meso*-Hexan-Derivat unter den Hydrierungsbedingungen ineinander umgewandelt werden, so wird man auch in der Reihe des „Diäthylstilböstrols“ bevorzugt *cis*-Addition des Wasserstoffs annehmen müssen. Da diese zu den *racem.*-Hexanverbindungen führt, sind das „Diäthylstilböstrol“ (Schmp. 171°) und sein Dimethyläther (Schmp. 124°) die *trans*-Formen des 4.4'-Dioxy- $\alpha$ . $\beta$ -diäthylstilbens bzw. des 4.4'-Dimethoxy- $\alpha$ . $\beta$ -diäthylstilbens.

Bei den Hydrierungsversuchen wurde von uns auch die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme gemessen. Wie die folgenden Kurven der Abbild. 1 zeigen, besteht zwischen dem *cis*- und *trans*-Dimethylstilben unter den angewandten Bedingungen nur sehr wenig Unterschied. Man sieht aber, daß in der Reihenfolge: Dimethylstilben, Diäthylstilböstrol-dimethyläther, Diäthylstilböstrol die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme abnimmt; parallel dazu ist eine Zunahme der Hydrierungsprodukte zu beobachten, die durch *trans*-Addition des Wasserstoffs entstehen. Diese Verhältnisse erfordern aber weitere Versuche, ehe man einen Zusammenhang dieser zwei Tatsachen mit Sicherheit behaupten darf und ihn wird verständlich machen können.

Durch die Verwendung anderer Katalysatoren und anderer Reaktionsbedingungen gelang es uns nicht, aus dem „Diäthylstilböstrol“ oder seinem Dimethyläther größere Mengen des *meso*-Hexan-Derivates zu gewinnen. So konnten wir auch nicht die Angabe der englischen Forscher<sup>2)</sup> bestätigen, daß bei Verwendung von Palladium-Tierkohle aus dem Dimethyläther des Diäthylstilböstrols in ausgezeichneter Ausbeute der bei 146° schmelzende Dimethyläther des *meso*-4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexans entstehe.



Abbild. 1. Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme von *cis*-Dimethylstilben (I), *trans*-Dimethylstilben (II), Diäthylstilböstrol dimethyläther (III), Diäthylstilböstrol (IV).

Diese Verbindung bzw. deren Dimethyläther haben wir für die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche durch Hydrierung dargestellt aus: a) den beiden geometrisch isomeren [4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenyl]- $\beta$ -hexylenen bzw. deren Dimethyläthern, b) dem 3.4-Dianisyl-3.4-epoxyhexen. Diese Verbindungen haben wir früher beschrieben<sup>8)</sup>. Auf diese Hydrierungsversuche gehen wir in einer anderen Arbeit ein. Am leichtesten ist das *meso*-4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan auf folgendem Wege zugänglich: es wird das Gemisch der beiden *racem.*-Formen des 3.4-Dianisyl-hexanols-(3), wie beschrieben<sup>8)</sup> dehydratisiert und dem Reaktionsprodukt durch Krystallisation aus Alkohol die Hauptmenge des Dimethyläthers des „Diäthylstilböstrols“ entzogen. In der dann verbleibenden Mutterlauge liegt nach unseren Versuchen ein Gemisch der beiden geometrisch isomeren [4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenyl]- $\beta$ -hexylene mit wahrscheinlich einer geringen Menge der *cis*-Form des 4.4'-Dimethoxy- $\alpha$ . $\beta$ -diäthylstilbens vor. Die Hydrierung dieses Gemisches lieferte in ausgezeichneter Ausbeute den Dimethyläther des *meso*-4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexans, der dann nach E. Späth<sup>9)</sup> mit  $C_2H_5MgJ$  entmethyliert wurde. An diesen Präparaten, deren Analysen ausgezeichnete Werte lieferten, haben wir beobachtet, daß bei 186° nie eine völlig klare Schmelze eintritt, sondern

<sup>8)</sup> F. v. Wessely, E. Kerschbaum, A. Kleedorfer, F. Prillinger u. E. Zajic, Monatsh. Chem. **73**, 127 (1940).

<sup>9)</sup> Monatsh. Chem. **35**, 319 (1914).

diese immer mehr oder weniger trüb bleibt. Besonders gut sieht man diese Erscheinung unter dem Mikroskop. Die Verunreinigung kann nicht durch Sublimation entfernt werden. So oft man diese auch wiederholt, findet man die Schmelze des Sublimates trüb; bei der Sublimation hinterbleibt immer ein Rückstand, der erst bei 230° unter Zersetzung schmilzt. Auch wenn man das Hexan-Derivat zunächst in das Acetyl-Derivat überführt, das völlig scharf und klar bei 139° schmilzt, zeigt das durch Verseifung zurückgewonnene Hexan die gleichen oben beschriebenen Erscheinungen beim Schmelzpunkt. Das gleiche ist bei Präparaten des *meso*-Hexan-Derivates zu beobachten, die durch Hydrierung der beiden geometrisch isomeren [4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenyl]- $\beta$ -hexylene erhalten wurden. Die Ursache der erwähnten Erscheinungen wird näher untersucht.

### Beschreibung der Versuche.

Spaltung des *racem.*-4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenyl-hexans, Schmp. 129°.

1 g dieser Verbindung und 3.22 g  $\alpha$ -Brom-campher- $\pi$ -sulfonsäurechlorid wurden in 8 ccm trockenem Pyridin gelöst und 4 Stdn. auf 60–80° erhitzt. Nach dem Gießen auf Eis schied sich eine teilweise krystallinische Fällung aus, die in Essigester aufgenommen wurde. Nach dem Waschen dieser Lösung mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser wurde das Lösungsmittel nach dem Trocknen im Vak. abgedampft. Der teilweise krystallisierte Rückstand wurde mit heißem Äthanol behandelt, wodurch der ölige Teil A des Reaktionsproduktes in Lösung ging und ein gut krystallisierter Stoff B zurückblieb. Dieser wurde noch 2-mal mit wenig heißem Alkohol ausgekocht, dann in wenig Aceton in der Hitze gelöst und zur Krystallisation mit Äthanol versetzt. Die so erhaltene Substanz C, die das Brom-camphersulfonat des (+) Antipoden darstellt, schmolz bei 190° nach kurzem Sintern.

Zur Gewinnung des (+) Antipoden wurden 1.3 g von C in wenig heißem Aceton gelöst, mit dem 3-fachen Volumen Äthanol verdünnt und 8 ccm 25-proz. NaOH zugegeben. Beim Kochen über freier Flamme war nach ½ Stde. Lösung eingetreten; zur Vervollständigung der Verseifung wurde aber im ganzen 2 Stdn. gekocht. Nach Beendigung der Verseifung wurden das Aceton und der Alkohol im Vak. abgedampft und in die mit Wasser verd. Lösung CO<sub>2</sub> eingeleitet. Es fiel dabei ein Öl aus, das zur weiteren Reinigung bei 0.5 mm und 170° Badtemperatur destilliert wurde. Da die direkte Krystallisation des öligen Destillates zu keinem befriedigenden Ergebnis führte, stellten wir zunächst nach Schotten-Baumann das Dibenzoyl-Derivat dar, das sich durch Krystallisation aus Alkohol rein gewinnen ließ. Schmp. 116.5°, Sintern ab 115°. Durch alkalische Verseifung wurde dann das rechtsdrehende 4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan gewonnen, das aus Äther-Petroläther in farblosen Krystallen vom Schmp. 80.5° (Sintern ab 77°) herauskommt.  $[\alpha]_D^{17}$  (+0.92°  $\times$  100/5.19  $\times$  1) : +17.7° in absol. Äthanol.

Das ölige Reaktionsprodukt A ist ein Gemisch der Brom-camphersulfonate der beiden Antipoden, in dem das der (–) Komponente überwiegt. Durch Krystallisation gelang keine weitere Reinigung. Es wurde daher A alkalisch verseift und das erhaltene Rohphenol nach der Destillation bei 0.5 mm benzoiliert. Die Reindarstellung des Benzoylproduktes des (–) Antipoden gelang durch langwierige fraktionierte Krystallisation des rohen Dibenzoyl-

produktes; das des (—)Antipoden ist leichter in Alkohol löslich als das des Racemates. Durch alkalische Verseifung des reinen Benzoyl-Derivates des (—)Antipoden wurde in analoger Weise, wie oben für die (+)Verbindung beschrieben, das linksdrehende 4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan erhalten; aus Äther-Petroläther umgelöst, schmolzen die Krystalle bei 80.5°.  $[\alpha]_D^{25}$  (—0.85°  $\times 100/4.83 \times 1$ ): —17.6° in absol. Äthanol.

Gleiche Teile der beiden Antipoden gemischt ergaben wieder das bei 129° schmelzende Racemat.

### Hydrierungsversuche.

#### 1) Darstellung der dazu nötigen Verbindungen.

Das *cis*- und *trans*- $\alpha$ . $\beta$ -Dimethylstilben wurde im wesentlichen nach den Angaben von Ott<sup>7)</sup> dargestellt.

Das *meso*- $\beta$ . $\gamma$ -Diphenylbutan wurde durch Hydrierung des *cis*-Dimethylstilbens mit Palladiummohr in Eisessig und Umlösen des Rohproduktes aus Alkohol rein erhalten. Schmp. 128°.

Schwieriger ist das *racem.*- $\beta$ . $\gamma$ -Diphenylbutan rein zu gewinnen. Als Rohprodukt wird es durch Hydrierung des *trans*-Dimethylstilbens mit Palladiummohr in Eisessig erhalten. Die bisher beschriebenen Präparate waren aber nicht rein, denn die weitere Reinigung wurde bisher nur durch Destillation durchgeführt. Dabei kann man aber, da sich bei der Hydrierung auch mesoides Derivat bildet, die *racem.*-Form nicht rein erhalten; denn bei der Destillation eines Gemisches von *meso*- und *racem.*-Form gehen beträchtliche Mengen der erstgenannten mit über. Die Reindarstellung des *racem.*- $\beta$ . $\gamma$ -Diphenylbutans haben wir durch Krystallisation des Rohproduktes, das bei der Hydrierung von *trans*-Dimethylstilben erhalten wird, aus Petroläther bei —60° bis zur Konstanz des Schmp., der bei 12.5° liegt, erreicht.

Zur Gewinnung des reinen *racem.*-4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexans wurde „Diäthylstilböstrol“ wie oben hydriert. Aus dem rohen Hydrierungsprodukt ließ sich durch Behandeln mit kaltem Eisessig die Hauptmenge der mesoiden Verbindung, die in diesem Lösungsmittel schwer löslich ist, abtrennen. Die so vorgereinigte *racem.*-Form wurde noch mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst. Schmp. 129°.

Der mit Dimethylsulfat und Alkali dargestellte Dimethyläther schmolz nach dem Umlösen aus Alkohol bei 57° (Sintern ab 56°).

Das *meso*-4.4'-Dioxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan wurde auf folgendem Wege dargestellt: das aus Äthyl-desoxyanisoin und  $C_2H_5MgJ$  dargestellte Gemisch der beiden *racem.*-Formen des 3.4-Dianisylhexanols-(3) wurde, wie früher beschrieben<sup>8)</sup>, mit Kaliumpyrosulfat dehydratisiert und aus dem erhaltenen Rohprodukt durch Krystallisation aus Alkohol die Hauptmenge des Dimethyläthers von „Diäthylstilböstrol“ abgeschieden. Das zurückgebliebene ölige Produkt wurde, in Eisessig gelöst, mit Palladium-Kohle hydriert. Schon im Laufe der Hydrierung schied sich ein Teil des gebildeten Dimethyläthers des *meso*-Hexan-Derivates krystallisiert aus, der nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme und der üblichen Aufarbeitung aus Alkohol bis zur Konstanz des Schmp. 146° umgelöst wurde. Die Entmethylierung wurde mit  $C_2H_5MgJ$  in der üblichen Weise durchgeführt. Das so erhaltene Produkt wurde zur Reinigung aus Eisessig umgelöst, aus dem es in schönen Krystallen herauskommt, die Eisessig enthalten. Schon beim Stehen-

lassen an der Luft verwittern die Krystalle unter Verlust des Eisessigs, und der Schmelzpunkt liegt dann bei 186°. Wie schon im allgemeinen Teil ausgeführt, ist die Schmelze aber nie völlig klar. Zum Unterschied von der *racem.*-Form liefert das *meso*-4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenylhexan ebenso wie das „Diäthylstilböstrol“ ein in Lauge schwer lösliches Alkalisalz.

## 2) Vergleichende Hydrierungsversuche.

Allgemeine Versuchsanordnung: 75 ccm einer 0.0225-molaren Lösung der untersuchten Stilbene in Eisessig wurden mit 0.1 g fein gepulvertem und homogenisiertem Palladiummohr, das nach Willstätter bereitet war, versetzt. Nach dem Verdrängen der Luft aus der völlig aus Glas bestehenden Hydrierungsapparatur durch gereinigten Wasserstoff wurde einmal evakuiert und die Apparatur mit Wasserstoff gefüllt. Es wurde bei konstanter Schüttelgeschwindigkeit ohne Überdruck bei 18° hydriert. Da der Katalysator vorher nicht aushydriert war, wurde dessen konstanter Wasserstoffverbrauch von dem abgelesenen Gesamtverbrauch abgezogen, und diese Volumina wurden auf 0° und 760 mm reduziert. Diese Zahlen sind bei den einzelnen Versuchen gegeben.

Zur Isolierung der Hydrierungsprodukte wurde die Eisessiglösung mit Alkohol quantitativ aus der Schüttelente herausgespült, die Lösungsmittel wurden nach Abfiltrieren des Katalysators im Vak. (12 mm) bei 40° verdampft und der Rückstand nach einer Destillation im Vak. (0.1—0.5 mm) zur Wägung gebracht.

Die Bestimmung des Gehaltes der Hydrierungsprodukte an *meso*- bzw. *racem.*-Form wurde in verschiedener Weise durchgeführt und ist bei den einzelnen Fällen angeführt.

a) *cis*-Dimethylstilben: Wasserstoff aufgenommen: 37.73 ccm; ber. 37.84 ccm. An Hydrierungsprodukt wurden 98% der ber. Menge gefunden. Schmp. 127.5°, Sintern ab 123°. Das rohe Hydrierungsprodukt ist also zu fast 100% reines *meso*- $\beta,\gamma$ -Diphenyl-butan. Nun zeigten Kontrollversuche, daß das *racem.*- $\beta,\gamma$ -Diphenyl-butan unter den Versuchsbedingungen etwas flüchtig ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß auch in dem Hydrierungsprodukt des *cis*-Dimethylstilbens vor der Aufarbeitung mehr von der *racem.*-Form enthalten ist; dessen Menge kann höchstens 1—2% betragen.

b) *trans*-Dimethylstilben: Wasserstoff aufgenommen: 37.54 ccm; ber. 37.84 ccm. An Hydrierungsprodukt wurden 96% der ber. Menge gefunden. Der größere Fehlbetrag ist auf die größere Flüchtigkeit des *racem.*- $\beta,\gamma$ -Diphenyl-butans zurückzuführen.

Die Zusammensetzung des Hydrierungsproduktes wurde auf folgende Art festgestellt: es wurden die Schmelzpunkte von Gemischen aus reinem *meso*-

Tafel.

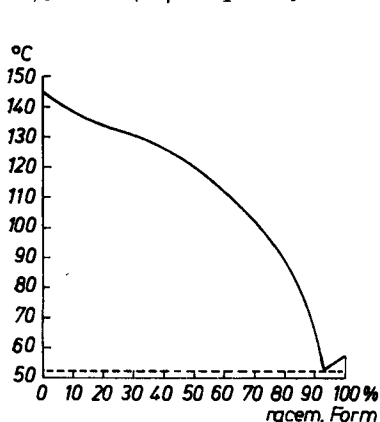
% <i>meso</i> -Form	Krystallabscheidung von <i>meso</i> - $\beta,\gamma$ -Diphenylbutan	Auftaupunkt	Schmelzpunkt
1.7	0	10°	11,5
2.4	0	10°	12°
+3.6	Spuren	10°	23°
5.9	stärkere	10°	36°

und *racem.*- $\beta$ - $\gamma$ -Diphenyl-butan bestimmt und mit dem Schmelzpunkt des rohen Hydrierungsproduktes verglichen. Außerdem zeigte sich, daß erst von einem bestimmten Gehalt an *meso*-Form an diese aus der überschüssigen *racem.*-Form auskristallisiert.

Schmp. des rohen Hydrierungsproduktes 11.5—12°. Nach der Tafel auf S. 783 ist also in ihm 1.7—2.4% *meso*-Form enthalten.

Aus dem Hydrierungsprodukt scheiden sich keine Krystalle ab. Erst bei Zumischung von 2—3% *meso*-Form tritt eine deutliche Krystallabscheidung ein.

Aus beiden Ergebnissen folgt, daß das rohe Hydrierungsprodukt gegen 98% *meso*- $\beta$ - $\gamma$ -Diphenyl-butan enthält.



Abbild. 2. Schmelzpunktsdiagramm von 4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenylhexan, *racem.*- und *meso*-Form.

c) Dimethyläther des „Diäthylstilböstrols“: Wasserstoff aufgenommen: 38 ccm; ber. 37.8 ccm. An Hydrierungsprodukt wurden 99.5% der ber. Menge gefunden. Schmp. des rohen Hydrierungsproduktes 55.5°, Sintern ab 52°. Dieser Schmelzpunkt entspricht nach dem unten mitgeteilten Schmelzpunktsdiagramm (Abbild. 2) des binären Gemisches von *meso*- und *racem.*-4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenylhexan einem Gehalt von 97 oder 93% *racem.*-Form in dem rohen Hydrierungsprodukt. Zusatz von 3% *meso*-Hexan-Derivat zum rohen Hydrierungsprodukt ergab einen Schmp. von 54°, Sintern ab 52°, Zumischung von 6% *meso*-Verbindung einen Schmp. von 61°, Sintern ab 52°. Damit ist also festgestellt,

daß das Hydrierungsprodukt 97% *meso*-4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenylhexan enthält.

Das Schmelzpunktsdiagramm wurde nach Rheinboldt<sup>10)</sup> aufgenommen:

4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenylhexan, *racem.*- und *meso*-Form.

Zusammensetzung in Mol-% *racem.* Form:

												Eutektik.
%	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	93.5
Auftaupunkt	145	52	52	52	52	52	52	52	52	52	57	52
Schmelzpunkt	145	139	134	131	127	121	113	103	90	65	57	52

d) „Diäthylstilböstrol“: Wasserstoff aufgenommen: 37.88 ccm; ber. 37.84 ccm. An Hydrierungsprodukt wurden 99% der ber. Menge gefunden. Die Zusammensetzung des Hydrierungsproduktes konnte nicht durch ein Schmelzpunktsdiagramm festgestellt werden, da der Schmelzpunkt der Mischungen wegen der in der *meso*-Form enthaltenen Verunreinigung (vergl. S. 780/781) nicht genau zu bestimmen ist. Wir haben die Zusammensetzung auf einem anderen Weg, der allerdings weniger genau ist, festgestellt.

Durch Vorversuche wurde festgestellt, daß aus einem Gemisch der *racem.*- und *meso*-Form des 4.4'-Dioxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenylhexans durch kalten Eisessig in

<sup>10)</sup> Journ. prakt. Chem. [2] **111**, 242 [1925].



geeigneter Konzentration nur die erstgenannte in Lösung geht. 0.4450 g rohes destilliertes Hydrierungsprodukt wurden in 6 ccm Eisessig in der Hitze gelöst und nach dem Erkalten von den ausgefallenen Krystallen abfiltriert. Diese, die in einer Menge von 12% erhalten wurden, erwiesen sich als fast völlig reine *meso*-Form. Aus der Eisessiglösung wurden 88% fast reiner *racem*-Form gewonnen. In dem rohen Hydrierungsprodukt sind also gegen 90% *racem*-Form enthalten.

#### Umlagerungsversuche des *cis*-Stilbens und *cis*- $\alpha,\beta$ -Dimethylstilbens.

0.133 g *cis*- $\alpha,\beta$ -Dimethylstilben wurden mit 15 mg Jod in 5 ccm Benzol 4 Stdn. gekocht, die Benzollösung nach dem Verdünnen mit Äther mit einer Thiosulfatlösung gewaschen und die Lösungsmittel abgedampft. Der Schmp. des isolierten Dimethylstilbens lag unverändert bei 66°.

0.13 g reines *cis*-Stilben, das nach Weygand<sup>11)</sup> dargestellt worden war, lieferten bei der gleichen Behandlung fast quantitativ reines *trans*-Stilben vom Schmp. 124°.

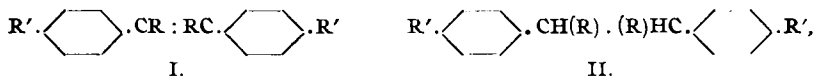
### 101. F. v. Wessely und H. Welleba: Zur Isomorphie und Konfigurations-Bestimmung von Stilbenen.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 20. März 1941.)

Im Rahmen unserer Versuche zur Konfigurations-Bestimmung der synthetischen Oestrogene<sup>1)</sup> haben wir uns auch die Frage vorgelegt, wieweit die Fähigkeit der Stilbene zur Mischkrystallbildung geht, und ob sich aus solchen Versuchen nicht ein Verfahren zur Konfigurations-Bestimmung ableiten ließe.

Wie verhalten sich Stilbene der allgemeinen Formel I, in der R=H



oder ein Alkyl und R'=H oder OCH<sub>3</sub> ist? Wieweit ist die Fähigkeit, Mischkrystalle zu bilden, von dem sterischen Bau des Stilbens abhängig? Wird die Bildung fester Lösungen auch bei gleichem sterischen Bau durch eine verschiedene Konstitution der beiden Komponenten der binären Mischung verhindert?

In der uns bekannten Literatur lag nur ein für uns in Betracht kommendes Beispiel vor. P. Pascal und L. Normand<sup>2)</sup> gaben an, daß *trans*-Stilben und

<sup>11)</sup> C. Weygand u. I. Rettberg, B. **73**, 771 [1940].

<sup>1)</sup> F. v. Wessely u. H. Welleba, B. **74**, 777 [1941].

<sup>2)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] **13**, 1, 878 [1913].