

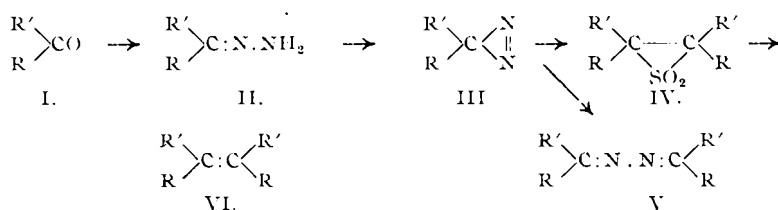
114. L. v. Vargha und E. Kovács: Untersuchungen über künstliche Wirkstoffe, I. Mitteil.: Eine neue Synthese von symmetrischen Dialkyl-diaryl-äthylen-Verbindungen.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Kgl. Ungar. Ferenc József-Universität, Kolozsvár.]

(Eingegangen am 22. Mai 1942.)

In der vorliegenden Mitteilung wird über Untersuchungen berichtet, welche teilweise schon vor mehreren Jahren ausgeführt wurden¹⁾. Im Jahre 1938 berichteten Dodds, Goldberg, Lawson und Robinson²⁾ über die Entdeckung des östrogen hochaktiven Diäthylstilböstrols und gaben ihre Synthese aus Anisoin über mehrere Zwischenstufen bekannt. Die große praktische Bedeutung dieses Stoffes und gewisse Mängel der erwähnten Synthese veranlaßten uns zur Suche nach Verfahren, welche eine einfachere Darstellung des Diäthylstilböstrols erlauben. Andererseits schien uns die Synthese von verschiedenen Analogen und Derivaten des Diäthylstilböstrols wünschenswert in der Hoffnung, so u. U. Einblicke in die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und östrogenen Wirksamkeit gewinnen zu können. In dieser Beziehung interessierte uns zunächst der Einfluß des phenolischen Hydroxyls, nachdem die Rolle der aliphatischen Kettenlänge schon von Dodds und Mitarbeitern weitgehend geklärt werden konnte³⁾.

Im Jahre 1916 berichteten Staudinger und Pfenninger⁴⁾ über die Umwandlung von Benzophenon in Tetraphenyl-äthylen über die Zwischenstufen Benzophenon-hydrazon, Diphenyl-diazomethan und Tetraphenyl-äthylen-sulfon nach folgendem Reaktionsschema ($R = R' = C_6H_5$):



Als Nebenprodukt entstand aus dem Diphenyl-diazomethan (III) Tetraphenyl-ketazin (V).

Es war anzunehmen, daß durch Ersatz der Phenyl-Gruppen mit geeigneten aliphatischen und aromatischen Radikalen in I auf ähnlichem Wege die gewünschten Verbindungen der Stilben-Reihe entstehen würden. Diese Annahme wurde durch die Versuche bestätigt; denn das Verfahren erwies sich als verallgemeinerungsfähig. Es konnte nämlich nicht nur zur Darstellung von rein aromatischen, sondern auch von symmetrischen gemischt aliphatisch-aromatisch substituierten Äthylen-Derivaten angewendet werden. Sein besonderer Vorteil besteht in der leichten Zugänglichkeit der als Ausgangsmaterial dienenden gemischt aliphatisch-aromatischen Ketone. Zur

¹⁾ Ungar. Patentanmeldung, R-7443 vom 30. März 1938.

²⁾ Nature [London] **141**, 248 [1938]; Proceed. Roy. Soc. [London] Ser. B **127**, 140 [1939].

³⁾ Nature [London] **142**, 34 [1938].

⁴⁾ B. **49**, 1946 [1916].

Herstellung des Diäthylstilböstrols (VI, $R = p\text{-HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $R' = \text{H}_5\text{C}_2$) wurde als Ausgangsmaterial p -Propionyl-anisol (I, $R = p\text{-H}_3\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $R' = \text{H}_5\text{C}_2$) gewählt. Das Hydrazon II dieser Verbindung konnte nach Staudinger durch Dehydrierung mit gelbem Quecksilberoxyd in das [p -Methoxy-phenyl]-äthyl-diazomethan (III) und dieses durch Einleiten von Schwefeldioxyd in das 1.1'-Bis-[4-methoxy-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylensulfon (IV) übergeführt werden. Auf die Reindarstellung der beiden leicht zersetzlichen Verbindungen mußte verzichtet werden. Daher wurde das stark mit Ketazin V verunreinigte rohe Sulfon durch thermische Zersetzung in den Dimethyläther des Diäthylstilböstrols (VI, $R = p\text{-H}_3\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $R' = \text{H}_5\text{C}_2$) übergeführt. Das so erhaltene Gemisch des Ketazins V und der Äthylene-Verbindung VI konnte durch fraktionierte Krystallisation aus Benzin leicht getrennt werden. Die Gesamtausbeute an reinem *trans*-4.4'-Dimethoxy- α,β -diäthyl-stilben vom Schmp. 123—124° beträgt etwa 25 % d. Th., auf p -Propionyl-anisol berechnet. Die Entstehung der entsprechenden *cis*-Verbindung konnte nicht mit Sicherheit beobachtet werden. Die Identität der Verbindung vom Schmp. 123—124° wurde auch durch Entmethylierung mit alkoholischer Kalilauge bewiesen, wobei das *trans*-4.4'-Dioxy- α,β -diäthylstilben vom Schmp. 171° (Diäthylstilböstrol) mit guter Ausbeute entstand⁵⁾.

Im Laufe von weiteren Untersuchungen stellten wir uns die Aufgabe, solche Diäthylstilben-Derivate herzustellen, in denen die phenolische Oxy-Gruppe des Diäthylstilböstrols durch andere Radikale (Halogen, Wasserstoff, Amino-Gruppe) ersetzt ist, um den Einfluß des phenolischen Hydroxyls auf die Stärke der östrogenen Wirkung prüfen zu können. Es wurde deshalb zunächst, ausgehend vom p -Brom-propionphenon (I, $R = p\text{-Br}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $R' = \text{H}_5\text{C}_2$) nach Schema I—VI, das 1.1'-Bis-[p -brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylene dargestellt. Es konnten die beiden *cis-trans*-Isomeren (Schmp. 124° und 72°) in wechselndem Verhältnis erhalten werden. Das Mengenverhältnis der beiden Isomeren scheint von der Schnelligkeit des Schwefeldioxyd-Einleitens abhängig zu sein. Bei langsamem Einleiten entsteht überwiegend die höher schmelzende, bei raschem Einleiten bis zu 40 % die niedriger schmelzende Verbindung. Da in diesem Falle das Ketazin nur in kleinen Mengen gebildet wird, beträgt die Gesamtausbeute an Äthylene-Verbindung etwa 80 %, auf das Hydrazon berechnet. Dieser Umstand kann wohl auf die stabilisierende Wirkung des elektronegativen Bromatoms im p -[Brom-phenyl]-äthyl-diazomethan zurückgeführt werden. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Diazomethan-Derivate (III, $R = \text{H}_3\text{CO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$ bzw. $R' = \text{Br}\cdot\text{C}_6\text{H}_4$, $R' = \text{H}_5\text{C}_2$) äußert sich auch an der Farbe ihrer Petroläther-Lösungen. Das Methoxy-Derivat bildet nämlich eine tiefrot-violette, das Brom-Derivat dagegen nur eine helle kirschrote Lösung.

Um die Konfiguration der beiden 1.1'-Bis-[p -brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylene zu entscheiden, versuchten wir sie durch Erhitzen mit Kalilauge in die entsprechenden Oxy-Verbindungen überzuführen, da die *trans*-Konfiguration des Diäthylstilböstrols durch die Untersuchungen von F. v. Wessely und H. Welleba⁶⁾ als weitgehend gesichert angesehen werden kann. Es stellte sich aber heraus, daß das Brom außerordentlich fest gebunden ist.

⁵⁾ Später berichteten W. H. Linnell u. V. R. Sharma über ergebnislose Versuche, das Diäthylstilböstrol auf dem geschilderten Wege herzustellen (Quart. Journ. Pharmacol. Pharmacol. **12**, 263 [1939]).

⁶⁾ B. **74**, 777 [1941].

Erst durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge im Autoklaven auf 200° ließen sich wohldefinierte bromfreie Stoffe erhalten. Die Reaktion verlief aber überraschenderweise nicht unter Bildung der erwarteten Oxy-Verbindungen, sondern unter Bildung eines Kohlenwasserstoffes. Der aus dem höher schmelzenden Brom-Derivat mit guter Ausbeute in kristallinem Zustand erhaltene Kohlenwasserstoff zeigte den gleichen Schmelzpunkt wie das in der Literatur schon beschriebene α,β -Diäthylstilben⁷⁾. Die Identität der beiden Verbindungen konnte durch die Synthese des α,β -Diäthylstilbens (VI, $R = C_6H_5$, $R' = H_5C_2$) nach obigem Reaktionsschema aus Propiophenon bewiesen werden. Der Mischschmelzpunkt der auf verschiedenem Wege hergestellten Stoffe zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Es erfolgte also auf die Einwirkung von alkoholischer Kalilauge eine reduktive Abspaltung der Bromatome, wobei Alkohol zu Acetaldehyd dehydriert wurde, dessen Anwesenheit im Reaktionsgemisch leicht nachzuweisen war. Nach diesen Erfahrungen versuchten wir, die Bromatome über den Umweg von Amino-Verbindungen durch Oxy-Gruppen auszutauschen. Hier begegneten wir den gleichen Schwierigkeiten, nämlich das Brom ließ sich in konz. wäßrigem oder alkoholischem Ammoniak im Autoklaven bei 200° nicht einmal in Anwesenheit von Kupfer-Katalysator entfernen. Erst bei Anwendung von Kuprojodid als Katalysator trat eine Reaktion ein, aber aus beiden stereoisomeren Brom-Derivaten (VI) entstand in guter Ausbeute dasselbe, in der Literatur noch nicht beschriebene 1.1'-Bis-[*p*-amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen vom Schmp. 132° (VI, $R = p-H_2N.C_6H_4$, $R' = H_5C_2$). Die Konstitution und Konfiguration dieser Verbindung konnte durch Diazotieren und Verkochen des Diazoniumsalzes bewiesen werden, wobei sich das *trans*-1.1'-Bis-[*p*-oxy-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen vom Schmp. 171° (Diäthylstilböstrol) bildete. Da der Austausch der Bromatome des *cis*-1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylens durch die Amino-Gruppen offenbar unter gleichzeitiger Umlagerung in die stabilere *trans*-Form vor sich geht, gaben auch diese Versuche keine Antwort auf die Konfigurationsfrage der beiden Dibrom-Verbindungen vom Schmp. 124° bzw. 72°. Nun versuchten wir, die Frage durch Untersuchung der Stabilitätsverhältnisse der beiden Stoffe aufzuklären. Beim Kochen in jodhaltigen Chloroform-, Benzol- und Toluol-Lösungen blieben sie jedoch unverändert. Ähnliches beobachteten vor kurzem v. Wessely und Welleba⁸⁾, denen die Umlagerung von *cis*- α,β -Dimethylstilben in die *trans*-Verbindung durch Jod-Katalysator ebenfalls mißlang. Schließlich gelang der Konfigurationsbeweis auf zwei verschiedenen Wegen, welche zu übereinstimmendem Ergebnis führten. Einerseits ließ sich die niedriger schmelzende Brom-Verbindung durch Erhitzen in schwach wäßrig-ammoniakalischer Suspension im Autoklaven auf 150° in Gegenwart von Kuprojodid-Katalysator ohne Austausch der Halogenatome in die höher schmelzende stereoisomere Verbindung umlagern. Andererseits konnte das 1.1'-Bis-[*p*-amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen — dessen *trans*-Konfiguration als gesichert angesehen werden darf — durch Diazotierung und Ersatz der Diazogruppe mit Brom in Gegenwart von Quecksilberbromid nach H. W. Schwechten⁸⁾ in das höher schmelzende 1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen zurückverwandelt werden. Dem-

⁷⁾ Ramart-Lucas u. Anagnostopoulos, Bull. Soc. chim. France [4] **43**, 1356 [1928].

⁸⁾ B. **65**, 1605 [1932].

zufolge teilen wir dem stabileren Brom-Derivat vom Schmp. 125° und dem Diäthylstilben vom Schmp. 76° die *trans*-Konfiguration zu in Übereinstimmung mit der Erfahrung, daß in der Stilben-Reihe — soweit eine Entscheidung durch Versuche getroffen werden konnte — immer das höher schmelzende Isomere die *trans*-Konfiguration besitzt. Es ist anzunehmen, daß sich das von uns zum Konfigurationsbeweis angewandte Kuprojodid-Verfahren u. U. auch in anderen ähnlichen Fällen als brauchbar erweisen wird.

Das Ergebnis der vorläufigen biologischen Untersuchung haben wir in der untenstehenden Tafel zusammengestellt:

Tafel.

Verbindung	Lösungs- mittel	RE pro g
<i>trans</i> -1.1'-Diphenyl-1.1'-diäthyl-äthylen	Olivenöl	5 000
<i>trans</i> -1.1'-Bis-[<i>p</i> -brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen	Olivenöl	2 500
<i>cis</i> -1.1'-Bis-[<i>p</i> -brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen	Olivenöl	2 500
<i>trans</i> -1.1'-Bis-[<i>p</i> -amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen	Olivenöl	5 000
<i>trans</i> -1.1'-Bis-[<i>p</i> -amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen-hydrochlorid	Wasser	25 000
Diäthylstilböstrol-dipropionat	Olivenöl	2 500 000

Wie aus der Tafel hervorgeht, zeigen die untersuchten Verbindungen im Vergleich mit Diäthylstilböstrol-dipropionat geringe Wirksamkeit. Die Anwesenheit von phenolischen Oxy-Gruppen ist also in der Stilben-Reihe für das Zustandekommen von starker östrogenen Aktivität notwendig.

Wir danken den Chemischen Werken Gedeon Richter A.-G., Budapest, für die gewährte materielle Unterstützung sowie Hrn. Dr. J. Szelöczy für die Ausführung der biologischen Untersuchungen verbindlichst.

Beschreibung der Versuche.

p-Methoxy-propio-phenon-hydrazon.

Ein Gemisch von 50 g *p*-Propionyl-anisol⁹⁾, 100 ccm absol. Alkohol, 32 g Hydratzinhydrat und 50 g Bariumoxyd wird 5 Stdn. rückfließend gekocht. Die filtrierte Lösung wird mit 400 ccm Eiswasser versetzt, das ausgefallene Hydrazon nach dem Auskrystallisieren abfiltriert und im Vakuumexsiccator über konz. Schwefelsäure getrocknet. Nach Umkrystallisieren aus Benzin farblose Nadeln vom Schmp. 74—76°. Ausb. etwa 80 %. W. H. Linnell und V. R. Sharma⁵⁾ geben einen Schmelzpunkt von 60° an; offenbar hatten sie einen unreinen Stoff in Händen.

2.701 mg Sbstd.: 0.386 ccm N (22°, 728 mm).

$C_{10}H_{14}ON_2$ (178). Ber. N 15.73. Gef. N 15.84.

[*p*-Methoxy-phenyl]-äthyl-diazomethan.

25 g *p*-Methoxy-propio-phenon-hydrazon werden in 150 ccm Petroläther mit 50 g gelbem Quecksilberoxyd geschüttelt oder in möglichst geschlossenem Raum kräftig gerührt. Die Reaktion verläuft unter

⁹⁾ C. R. Noller u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1889 [1924].

Wärme- und geringer Stickstoff-Entwicklung infolge von teilweiser Zersetzung des gebildeten Diazomethan-Derivats. Deshalb rührt man am zweckmäßigsten in einem mit Capillarrohr versehenen Gefäß und hält die Temperatur bei 18—20°. Unter dieser Temperatur verläuft die Reaktion zu träge, über 20° tritt stärkere Zersetzung auf. Nach 4—5 Stdn. wird die tiefrotviolette Lösung filtriert und ohne Isolierung des leicht zersetzlichen [*p*-Methoxy-phenyl]-äthyl-diazomethans zur weiteren Umsetzung verwendet.

1.1'-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen-sulfon.

In die frisch bereitete Petrolätherlösung des [*p*-Methoxy-phenyl]-äthyl-diazomethans leitet man unter Eiskühlung und Rühren mit mäßiger Geschwindigkeit Schwefeldioxyd ein. Die Lösung wird allmählich entfärbt, und das Sulfon scheidet sich unter lebhafter Stickstoff-Entwicklung zunächst ölig aus, erstarrt aber schnell zu einer gelben Krystallmasse. Diese wird abfiltriert und an der Luft getrocknet. Ausb. etwa 70%, auf das angewandte Hydrazon berechnet. Auf die Reinigung des Sulfons mußten wir verzichten, denn es zersetzt sich unter Schwefeldioxyd-Entwicklung schon bei Zimmertemperatur allmählich.

trans-1.1'-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

50 g des rohen Sulfons werden im Ölbad allmählich auf 80—100° erhitzt. Es schmilzt und zersetzt sich unter lebhafter Schwefeldioxyd-Entwicklung. Nach Nachlassen der Hauptreaktion wird die Schmelze kurze Zeit bis 120° erhitzt. Nach Abkühlen wird die wieder erstarrte Masse, welche ein Gemisch der Äthylen-Verbindung mit *p*-Methoxy-propiofenon-azin⁹⁾ darstellt, in Gegenwart von Kohle der fraktionierten Krystallisation aus Benzin (Sdp. 70—80°) unterworfen. Bei langsamem Abkühlen krystallisiert meistens das Azin in langen gelben Nadeln zuerst aus. Man dekantiert die Lösung, wenn die Äthylen-Verbindung in Form von leicht erkennbaren, farblosen Blättchen oder Prismen auszukrystallisieren beginnt. Nach einiger Zeit bilden sich wieder die gelben Ketazin-Krystalle; man gießt dann die Lösung wieder ab. Wenn sich keine Krystalle mehr ausscheiden, dampft man die Mutterlauge auf $\frac{1}{3}$ ihres Vol. ein; beim Abkühlen krystallisieren weitere Mengen der beiden Verbindungen aus. Die vereinigten farblosen Fraktionen werden schließlich aus Benzin nochmals umkrystallisiert. Man gewinnt so etwa 15—20 g des reinen 1.1'-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylens in schönen farblosen Prismen vom Schmp. 123—124°. Aus der Petroläther-Mutterlauge des Sulfons gewinnt man durch Eindampfen und Umkrystallisieren des Rückstandes noch 1—2 g reine Äthylen-Verbindung. Die Bildung der *cis*-Verbindung konnte nicht beobachtet werden. Die Verbindung vom Schmp. 123—124° wurde nach Dodds und Mitarbeitern²⁾ durch Erhitzen mit alkohol. Kalilauge in Diäthylstilböstrol übergeführt, welches durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Das bei der Reaktion als Nebenprodukt gebildete Ketazin läßt sich durch Erhitzen mit Hydrazin in das Hydrazon zurückverwandeln¹⁰⁾.

p-Brom-propiofenon-azin.

Das *p*-Brom-propiofenon-hydrazon läßt sich zwar auch aus dem Keton, wie das *p*-Methoxy-propiofenon-hydrazon, in einer Operation

¹⁰⁾ Th. Curtius u. K. Thun, Journ. prakt. Chem. [2] **44**, 167 [1891].

darstellen, es ist jedoch zweckmäßiger, das Azin als Ausgangsmaterial zu verwenden. Das letztere stellt man z. B. folgendermaßen her: 25 g *p*-Brom-propioiphenon¹¹⁾ werden in 25 ccm absol. Alkohol mit 3.5 g Hydrazinhydrat 6 Stdn. rückfließend gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man das gebildete fast analysenreine Azin ab und wäscht mit Alkohol aus. Ausb. nahezu quantitativ. Zur Analyse wurde es aus Alkohol umkrystallisiert: Gelbe Nadeln, Schmp. 112°.

4.371 mg Sbst.: 8.176 mg CO₂, 1.762 mg H₂O. — 3.530 mg Sbst.: 0.212 ccm N (18°, 728 mm).

C₁₈H₁₈N₂Br₂ (422). Ber. C 51.19, H 4.26, N 6.63. Gef. C 51.01, H 4.50, N 6.80.

p-Brom-propioiphenon-hydrazon.

21.1 g *p*-Brom-propioiphenon-azin wurden unter Luftfeuchtigkeitsausschluß mit 10 g Hydrazin 30 Stdn. auf 120—130° erhitzt¹⁰⁾. Das fast farblos gewordene Reaktionsprodukt wurde dann in Eiswasser eingetragen, und das auskrystallisierte Hydrazon nach Waschen mit Eiswasser in der Kälte scharf abgesaugt. Der so erhaltene feuchte Stoff kann ohne Trocknen zur Herstellung des Diazomethan-Derivats verwendet werden. Zur Analyse über konz. Schwefelsäure im Vak. getrocknet und aus Benzin umkrystallisiert: Farblose Blättchen, Schmp. 35°. Ausb. 90%.

6.794 mg Sbst.: 11.357 mg CO₂, 2.425 mg H₂O. — 5.532 mg Sbst.: 0.637 ccm N (18°, 731 mm).

C₉H₁₁N₂Br (227). Ber. C 45.43, H 4.84, N 12.33. Gef. C 45.59, H 4.13, N 13.00.

1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

Das aus 21.1 g *p*-Brom-propioiphenon-azin hergestellte, feuchte Hydrazon wird in 220 ccm Petroläther aufgeschlämmt, die erhaltene Suspension bei einer Temp. unter 10° mit 26.5 g gelbem Quecksilberoxyd versetzt und 4—5 Stdn. bei 18—20° geschüttelt oder in einer bei der Darstellung des [*p*-Methoxy-phenyl]-äthyl-diazomethans beschriebenen Apparatur gerührt. Da die Isolierung des gebildeten [*p*-Brom-phenyl]-äthyl-diazomethans sich wegen der Zersetzlichkeit nicht durchführen ließ, leitete man in die filtrierte kirschrote Lösung unter Eiskühlung und Rühren Schwefeldioxyd ein. Die Lösung entfärbte sich allmählich unter Stickstoff-Entwicklung. Das Sulfon fiel zuerst ölig aus, wurde aber schnell krystallin. Es ist anzunehmen, daß dieses rohe Sulfon ein Gemisch der beiden möglichen geometrischen Isomeren, verunreinigt mit wenig Ketazin, darstellt. Auf die Isolierung der Komponenten mußten wir jedoch wegen der Zersetzlichkeit verzichten. Deshalb wurde das getrocknete rohe Sulfon durch allmähliches Erwärmen auf 100—110° der thermischen Zersetzung unterworfen. Das erhaltene Gemisch ließ sich durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol trennen. Zuerst krystallisiert das in Alkohol schwer lösliche *trans*-1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen in langen farblosen Nadeln aus. Wenn sich gelbe Ketazin-Krystalle auszuscheiden beginnen, gießt man die Lösung ab und läßt das Ketazin getrennt auskrystallisieren. Aus der eingegengten Mutterlauge krystallisiert schließlich das in Alkohol ziemlich leicht lösliche *cis*-1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen in farb-

¹¹⁾ R. P. Edkins u. W. H. Linnell, Quart. Journ. Pharmac. Pharmacol. **9**, 203 [1936].

losen Prismen aus. Um die einzelnen Fraktionen rein zu erhalten, werden sie aus Alkohol oder Benzin nochmals umkrystallisiert. Die *trans*-Verbindung schmilzt bei 125°, die *cis*-Verbindung bei 74°. Die Gesamtausbeute an Äthylen-Verbindung ist 70—80 %, auf das Hydrazon berechnet. Ketazin bildet sich bei richtigem Arbeiten nur in geringen Mengen. Das Mengenverhältnis der gebildeten *cis-trans*-isomeren Stoffe schwankte in den einzelnen Ansätzen. Es konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, welche Einflüsse dabei maßgebend sind. Es ist möglich, daß die Geschwindigkeit des Schwefeldioxyd-Einleitens eine Rolle spielt, denn in langsamem Schwefeldioxyd-Strom entstehen etwa 15—20 %, in raschem Schwefeldioxyd-Strom etwa 40 % *cis*-Verbindung.

3.024 mg Sbst. (*trans*-Verb.): 6.086 mg CO₂, 1.243 mg H₂O.

C₁₈H₁₈Br₂ (394). Ber. C 54.89, H 4.60. Gef. C 54.84, H 4.56.

4.213 mg Sbst. (*cis*-Verb.): 8.439 mg CO₂, 1.826 mg H₂O.

Gef. C 54.72, H 4.75.

trans-1.1'-Diphenyl-1.1'-diäthyl-äthylen aus
trans-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

1 g *trans*-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen wird im Autoklaven mit 2 g Kaliumhydroxyd und 5 ccm Methanol oder Äthanol 15 Stdn. auf 180—190° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser scheiden sich allmählich farblose Krystalle aus, welche nach Umlösen aus 50-proz. Alkohol bei 72° schmelzen⁷⁾. Die Mutterlauge enthält Acetaldehyd, denn sie reduziert die ammoniakalische Silber-Lösung und rötet Fuchsin-schweflige Säure.

2.927 mg Sbst.: 9.831 mg CO₂, 2.125 mg H₂O.

C₁₈H₂₀ (236.1). Ber. C 91.55, H 8.45. Gef. C 91.61, H 8.11.

Propiophenon-azin.

Ein Gemisch von 12.5 g Propiophenon und 3 g Hydrazinhydrat wird im Autoklaven 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt krystallisiert man aus Alkohol um. Gelbe Nadeln, Schmp. 68°. Ausb. 12 g.

3.538 mg Sbst.: 10.695 mg CO₂, 2.172 mg H₂O.

C₁₈H₂₀N₂ (264). Ber. C 82.43, H 6.87. Gef. C 82.11, H 6.98.

Propiophenon-hydrazon.

12 g Propiophenon-azin und 3 g Hydrazin werden 30 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad rückfließend gekocht und das Reaktionsprodukt im Vak. destilliert. Das Hydrazon bildet ein hellgelbes Öl vom Sdp.₁ 88°.

trans-1.1'-Diphenyl-1.1'-diäthyl-äthylen
aus Propiophenon-hydrazon.

Eine Suspension von 2.5 g Propiophenon-hydrazon und 4 g Quecksilberoxyd in 50 ccm Petroläther wurde bei 18—20° 4 Stdn. geschüttelt. Nach Filtrieren leitete man in die kirschrote Lösung unter Kühlung mit

Eiswasser bis zur Entfärbung Schwefeldioxyd ein. Das ausgeschiedene und vom Lösungsmittel abgetrennte ölige Sulfon wurde durch langsames Erwärmen auf 100° zersetzt. Aus der Schmelze ließen sich durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol das Propiophenon-azin in gelben Nadeln und das *trans*-1.1'-Diphenyl-1.1'-diäthyl-äthylen in farblosen Nadelchen oder Blättchen vom Schmp. 76° isolieren. Die Äthylen-Verbindung kann im Vak. unzersetzt destilliert werden. Sdp.₁₄ 165°. Ausb. 33 %, auf das Hydrazon berechnet. Mischschmelzpunkt mit 1.1'-Diphenyl-1.1'-diäthyl-äthylen aus 1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen unverändert. Die Bildung der *cis*-Verbindung konnte nicht beobachtet werden.

trans-1.1'-Bis-[*p*-amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

Zur Darstellung dieser Verbindung können sowohl das *cis*- als auch das *trans*-1.1'-Bis-[*p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen verwendet werden, weil die *cis*-Verbindung während der Reaktion in die *trans*-Verbindung verwandelt wird. Das Gemisch von 10 g Brom-Verbindung, 0.4 g Kuprojodid und 120 ccm 20-proz. Ammoniak-Lösung werden im Autoklaven 12 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert, die Äther-Lösung eingedampft und die erhaltene ölige Masse aus Methanol umkrystallisiert. Farblose Nadeln, leicht löslich in Alkohol, Benzol, Äther und Eisessig, schwerer in Benzin und Methanol. Schmp. 132°. Ausb. 75 %.

2.812 mg Sbst.: 8.383 mg CO₂, 2.018 mg H₂O. — 4.082 mg Sbst.: 0.386 ccm N (22°, 728 mm).

C₁₈H₂₂N₂ (266.2). Ber. C 81.20, H 8.27, N 10.53. Gef. C 81.3, H 8.03, N 10.48.

Das Hydrochlorid fällt beim Einleiten von Salzsäure in die äther. Lösung des Amins in farblosen Nadelchen aus. Leicht löslich in Wasser, Zers.-Pkt. 220°.

4.095 mg Sbst.: 0.305 ccm N (20°, 734.5 mm).

C₁₈H₂₂N₂ · 2HCl (337). Ber. N 8.26. Gef. N 8.38.

Das neutrale schwefelsaure Salz fällt bei Zugabe von konz. Natriumsulfat-Lösung zur wäßr. Lösung des Hydrochlorids krystallin aus. Es ist schwer löslich in Wasser, aus heißem Wasser krystallisiert es in farblosen Blättchen. Zers.-Pkt. über 210°.

3.131 mg Sbst.: 0.215 ccm N (22°, 722.5 mm).

C₁₈H₂₂N₂ · H₂SO₄ (364). Ber. N 7.68. Gef. N 7.40.

trans-1.1'-Bis-[*p*-acetylamino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

Man löst 0.1 g des Amins in 5 ccm Eisessig. Nach Zugabe von 0.7 ccm Acetylchlorid krystallisiert die Acetyl-Verbindung in kleinen Nadelchen aus. Es ist unlöslich in den meisten gebräuchlichen Lösungsmitteln, aus Eisessig kann es umkrystallisiert werden. Beim Erhitzen bis 300° schmilzt es nicht.

6.434 mg Sbst.: 0.451 ccm N (20°, 736 mm).

C₂₂H₂₆O₂N₂ (350). Ber. N 8.00. Gef. N 7.91.

Diäthylstilböstrol aus
trans-1.1'-Bis-*[p*-amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

Man löst 0.14 g Amin in 50 ccm heißer verd. Schwefelsäure (enthaltend 0.7 g konz. Schwefelsäure) und kühlt dann schnell auf 2—5° ab. Das Sulfat fällt als sehr feine Suspension aus und wird mit 3.6 ccm 2-proz. Natriumnitrit-Lösung vorsichtig diazotiert. Das entstandene, in Wasser schwer lösliche Diazoniumsalz bildet eine gelbe Suspension. Sie wird dann in kleinen Anteilen zu 400 ccm kochendem Wasser gegeben. Aus der erhaltenen farblosen Lösung krystallisiert beim Erkalten das Diäthylstilböstrol in farblosen Nadelchen vom Schmp. 171° aus. Die Identität wurde auch durch den Mischschmelzpunkt bestätigt.

trans-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen
aus *cis*-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

Ein Gemisch von 0.4 g *cis*-Verbindung, 0.2 g Kuprojodid, 10 ccm Wasser und einigen Tropfen Ammoniak wurde in einem zugeschmolzenen Rohr 12 Stdn. auf 150° erhitzt und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung hinterließ nach Eindampfen ein Öl, welches sich durch Krystallisation aus Alkohol in zwei einheitliche Stoffe zerlegen ließ. Die in Alkohol schwer lösliche Fraktion erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem *trans*-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen vom Schmp. 125°. Die zweite Fraktion war unveränderte *cis*-Verbindung vom Schmp. 74°.

trans-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen aus
trans-1.1'-Bis-*[p*-amino-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen.

Die Umwandlung wurde entsprechend einem von H. W. Schwechten beschriebenen Verfahren ausgeführt. 0.18 g Amin wurden in 100 ccm 1-proz. Schwefelsäure heiß gelöst und nach Abkühlen mit 2-proz. Natriumnitrit-Lösung diazotiert. Nach Zugabe von 2 g Mercuribromid und 5 g Natriumbromid fiel der Quecksilberkomplex als lichtempfindlicher, gelber Niederschlag aus. Er wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuumexsiccator im Dunkeln getrocknet. Ausb. 0.46 g. Die trockne Quecksilberverbindung wurde mit der 2-fachen Menge Natriumbromid innig verrieben und im zugeschmolzenen Rohr thermisch zersetzt. Man wusch die entstandene braune Schmelze mit Wasser und krystallisierte den unlöslichen Anteil aus Alkohol um. Der Stoff erwies sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem *trans*-1.1'-Bis-*[p*-brom-phenyl]-1.1'-diäthyl-äthylen vom Schmp. 125° als identisch. Ausb. 0.07 g (26 % d. Th.).

—————