

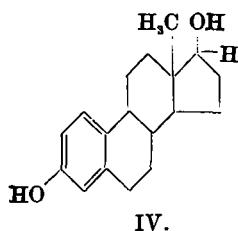
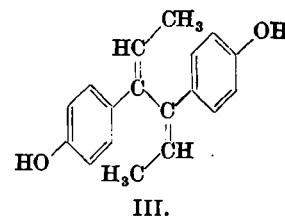
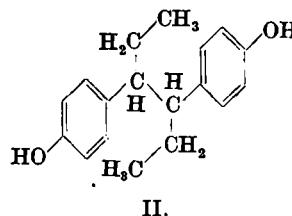
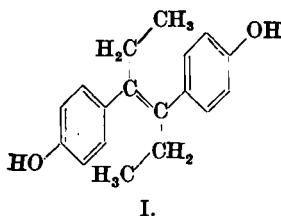
**14. Hermann Richtzenhain und Margot Meyer-Delius:
Oestrogene Stilben- und Diphenyläthan-Derivate.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 31. Mai 1947.)

Die Theorie von R. Robinson und E. C. Dodds, daß Verbindungen, deren räumlicher Aufbau Ähnlichkeit mit dem der natürlichen Oestrogene besitzt, starke oestrogene Wirkung zeigen, wird an neuen Beispielen bestätigt. Es werden Synthesen von 3.3'-Dioxy-2.2'-diäthyl-stilben, α . β -Bis-[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthan, 3.4'-Dioxy-2-äthyl-diphenyl-methan, α -[3-Oxy-2-äthyl-phenyl]- β -[4-oxy-phenyl]-äthan und α -[4-Oxy-phenyl]- β -[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-butan beschrieben. Die oestrogene Wirksamkeit dieser Verbindungen wird mitgeteilt.

Die starke oestrogene Wirkung des *trans*-4.4'-Dioxy- α . β -diäthyl-stilbens (Diäthylstilboestrols) (I), der Mesoverbindung des 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexans (Hexoestrols) (II) und des 4.4'-Dioxy- γ . δ -diphenyl-hexadiens (III) soll nach E. C. Dodds und R. Robinson¹⁾ durch die Ähnlichkeit des räumlichen Baus dieser Verbindungen mit dem Oestradiol (IV) bedingt sein. Jede Änderung an den α . β -Kohlenstoffatomen oder in der Stellung der Oxygruppen, sowie



jede weitere Substitution verringert die Ähnlichkeit von I—III mit dem Oestradiol und damit auch die physiologische Wirkung²⁾. In Übereinstimmung mit dieser Anschauung von Dodds und Robinson besitzen das 5-Oxy-1-methyl-2-[*p*-oxy-phenyl]-inden (V), das 6-Oxy-1-methyl-2-[*p*-oxy-phenyl]-3.4-dihydro-naphthalin (VI) und das 3.9-Dioxy-5.6.11.12-tetrahydro-chrysen (VII), welche sämtlich von R. Salzer³⁾

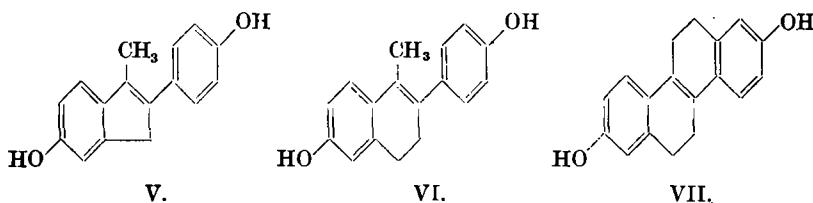
dargestellt wurden, auf Grund ihres dem Oestradiol ähnlichen Molekülbau hohe Wirksamkeit. Allerdings ist bei diesen Verbindungen die

¹⁾ E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson u. R. Robinson, Nature 141, 247 [1938]; Zusammenfassende Darstellung: E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson u. R. Robinson, Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B 127, 140 [1939].

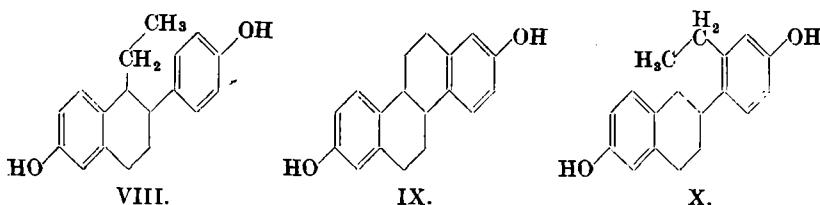
²⁾ E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson u. R. Robinson, Nature 142, 34 [1938]; E. C. Dodds, L. Golberg, E. I. Grünfeld, W. Lawson, C. M. Saffer jr. u. R. Robinson, Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B 132, 83 [1944].

³⁾ Ztschr. physiol. Chem. 274, 39 [1942].

„stilbenoide Doppelbindung“ Voraussetzung für die hohe Wirksamkeit, denn das 5-Oxy-1-methyl-2-[*p*-oxy-phenyl]-indan, das ebenfalls von R.



Salzer durch Hydrierung der im Fünfring von V gelegenen Doppelbindung dargestellt wurde, ist nur schwach oder gar nicht wirksam. Ebenso besitzen die beiden von C. E. Dodds und R. Robinson¹⁾ dargestellten Verbindungen VIII und IX, das 6-Oxy-1-äthyl-2-[*p*-oxy-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (VIII) und das *trans*-4.10-Dioxy-1.2.7.8.13.14-hexahydro-chrysen (IX) sowie das von B. R. Baker⁴⁾ beschriebene 6-Oxy-2-[4-oxy-2-äthyl-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (X) nur geringe Wirksamkeit.



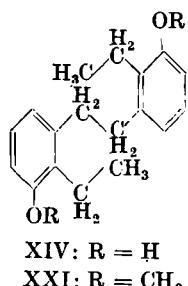
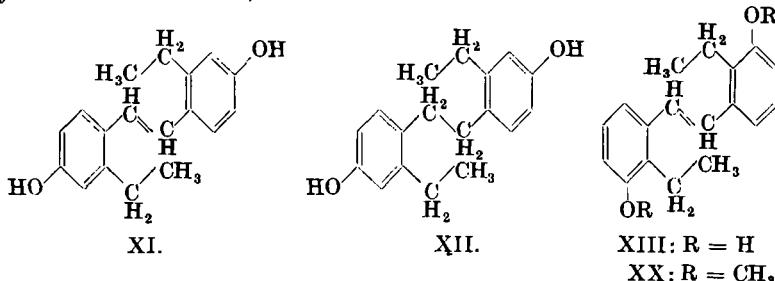
Ausgehend von I und II kann man ein den natürlichen Oestrogenen ähnliches Moleköl auch noch dadurch konstruieren, daß die Äthylgruppen in I und II von den beiden kernverknüpfenden Kohlenstoffatomen in die *o*-Stellung zu diesen an die beiden Benzolkerne versetzt werden (XI und XII). Da über solche Verbindungen bisher⁵⁾ noch nichts bekannt geworden ist, wurde ihre Darstellung in Angriff genommen. Die Synthese von XI und XII konnte infolge äußerer Umstände noch nicht zum Abschluß gebracht werden; es soll daher zunächst über die Synthese der isomeren Verbindungen XIII und XIV berichtet werden, in denen sich die beiden Oxygruppen in *o*-Stellung zu den kernständigen Äthylgruppen, also in *m*-Stellung zu den kernverknüpfenden Kohlenstoffatomen befinden.

Die Synthese des 3,3'-Dioxy-2,2'-diäthyl-stilbens (XIII) und des α . β -Bis-[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthans (XIV) geht aus vom 3-Methoxy-2-äthyl-benzonitril.

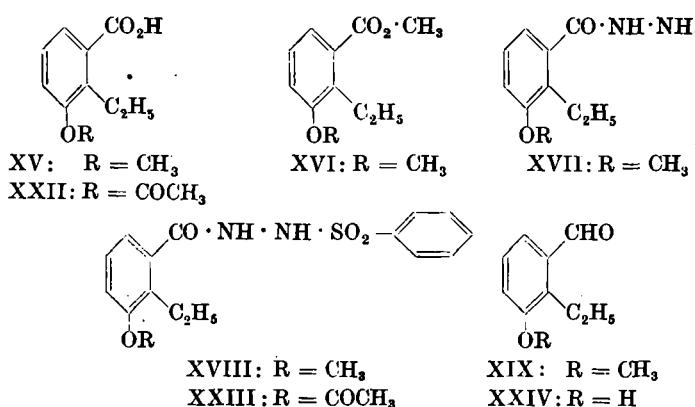
⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 65, 1572 [1943].

⁵⁾ Eine vollständige Durchsicht der ausländischen Literatur der letzten Jahre war allerdings infolge des Krieges nicht möglich.

das aus 2,3-Dimethoxy-benzonitril durch Einwirkung von Äthylmagnesiumhalogenid entsteht⁶⁾ und aus dem man durch alkal. Verseifung leicht die 3-Methoxy-2-äthyl-benzoësäure erhält⁷⁾.



Diese Säure war zunächst nach einem brauchbaren Verfahren in den entsprechenden 3-Methoxy-2-äthyl-benzaldehyd (XIX) zu verwandeln. Während die Reduktion des Säurechlorids nach K. Rosenmund⁸⁾ nicht gelingt, kann man den Aldehyd sehr schön nach dem Verfahren von J. S. McFadyen und Th. S. Stevens⁹⁾ erhalten. Der 3-Methoxy-2-äthyl-benzoësäuremethylester (XVI) wird in das Hydrazid XVII verwandelt, aus dem man durch Einwirkung von Benzolsulfochlorid in Pyridin mit 86% Ausbeute das symmetrische 3-Methoxy-2-äthyl-benzoyl-benzolsulfohydrazid (XVIII) erhält, das beim Erhitzen mit wasserfreiem Natriumcarbonat in Äthylenglykol mit 83% Ausbeute den Aldehyd XIX liefert. Da dieser über das entsprechende Benzoin und Benzil nicht in XIII oder XIV übergeführt werden konnte, wurde er mit Schwefelwasserstoff in alkoholischer Salzsäure



zum Thioaldehyd umgesetzt. Destilliert man diesen mit Kupferbronze, so erhält man mit 48% Ausbeute das Stilben XX, das sich jedoch weder mit Brom-

⁶⁾ H. Richtzenhain, B. 77, 1 [1944].

⁷⁾ H. Richtzenhain u. P. Nippus, B. 77, 568 [1944].

⁸⁾ B. 54, 425 [1921].

⁹⁾ Journ. chem. Soc., London 1936, 584.

wasserstoffsäure in Eisessig, noch mit Aluminiumbromid, noch durch Erhitzen mit Methylmagnesiumjodid entmethylieren läßt. Die Hydrierung mit Palladium(II)-oxyd in Eisessig führt zum α,β -Bis-[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthan, bei welchem die Entmethylierung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig glatt zur Verbindung XIV führt.

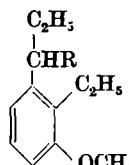
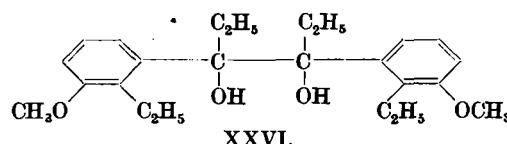
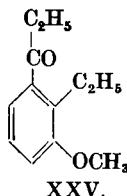
Um XIII zu erhalten, mußt c zuerst der 3-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd (XXIV) hergestellt werden, dessen Synthese ähnlich der von XI verläuft. 3-Acetoxy-2-äthyl-benzoësäure (XXII) wird in das Säurechlorid übergeführt und dieses mit Benzolsulfonyldiazid in Pyridin in das symmetrische Hydrazid XXIII verwandelt. Beim Erhitzen mit Natriumcarbonat in Äthylenglykol erhält man daraus unter gleichzeitiger Abspaltung der Acetylgruppe den 3-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd (XXIV) mit einer Ausbeute von 77%, bezogen auf 3-Oxy-2-äthyl-benzoësäure. Mit Schwefelwasserstoff in alkoholischer Salzsäure wird XXIV zum Thioaldehyd umgesetzt, der bei der Destillation mit Kupferbronze in schlechterer Ausbeute als der methylierte Aldehyd das 3,3'-Dioxy-2,2'-diäthyl-stilben (XIII) ergibt.

Bei der pharmakologischen Prüfung erweist sich das Stilben XIII als die wirksamere Verbindung. Es erzeugt noch mit 10 γ bei 87% der Tiere Vollbrunst, während das Diphenyläthan XIV mit dieser Dosis nur bei 25% und erst mit 20 γ bei 87% der Tiere Vollbrunst hervorruft. In Anbetracht der Tatsache, daß sich in diesen beiden Verbindungen die Oxygruppen in *m*-Stellung und nicht in *p*-Stellung zu den kernverknüpfenden Kohlenstoffatomen befinden, wie man in Analogie zum Oestradiol verlangen muß, ist ihre Wirksamkeit erstaunlich hoch. Es ist daher gut möglich, daß XI und XII, die diese Forderung erfüllen, noch wirksamer sind.

Von Interesse war auch die Frage, in welcher Weise die Wirksamkeit von XIV durch weitere Substitution beeinflußt wird, z.B. wenn gemäß Formel XXX an jedem der beiden kernverknüpfenden Kohlenstoffatomen je ein Wasserstoffatom durch eine Äthylgruppe ersetzt wird. Aus dieser Verbindung ist ein räumlich dem Oestradiol ähnliches Gebilde auf verschiedene Weise konstruierbar, einmal durch eine hexoestrolartige Anordnung der beiden α,β -Äthylgruppen, dann durch die der Formel XIV entsprechende Anordnung der beiden kernständigen Äthylgruppen und zudem noch durch eine Kombination dieser beiden Möglichkeiten. Es ist demnach eine starke oestrogene Wirksamkeit zu erwarten, wenn diese Anordnungen nicht infolge gegenseitiger sterischer Beeinflussung der Äthylgruppen gestört werden.

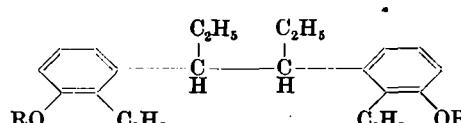
Die nicht zu Ende geführten Versuche zur Synthese dieser Verbindung brachten folgende Ergebnisse: Bei der Reduktion von 3-Methoxy-2-äthyl-propiophenon (XXV) mit Aluminiumamalgam in Alkohol erhält man neben den beiden Pinakonen XXVI vom Schmp. 138—140° und 175—176° das [3-Methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthyl-carbinol (XXVII). Dieses kann man mit Chlorwasserstoff in Benzol zum 1¹-Chlor-3-methoxy-2-äthyl-1-propyl-benzol (XXVIII) umsetzen. Beim Erhitzen mit Magnesium in Äther erhält man daraus zwei verschiedene α,β -Diäthyl- α,β -bis-[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthane (XXIX), von denen das leichter lösliche bei 109°, das schwerer lösliche bei 163° schmilzt. Über die sterische Anordnung dieser Verbindungen kann noch nichts ausgesagt werden.

Ersetzt man die eine Molekülhälfte des $\alpha\beta$ -Bis-[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthans durch die des Hexoestrols unter Platzwechsel der Äthylgruppe des



XXVII: R = OH

XXVIII: R = Cl



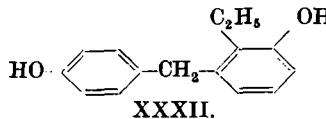
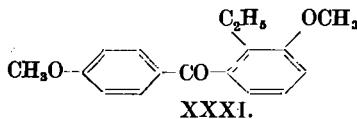
XXIX: R = CH3

XXX: R = H

Hexoestrolanteils in die andere Molekülhälfte, so wird das entstehende $\alpha\beta$ -[4-Oxy-phenyl]- β -[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-butan (XL) infolge des Vorhandenseins einer *p*-ständigen Phenolgruppe räumlich dem Oestradiol ähnlicher und damit auch wirksamer.

Gelegentlich der Synthese dieser Verbindung wurde auch das 3,4'-Dioxy-2-äthyl-diphenyl-methan (XXXII), sowie das $\alpha\beta$ -[4-Oxy-phenyl]- β -[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XXXVII) dargestellt.

Das eben genannte Diphenylmethan XXXII erhält man durch Kondensation von 3-Methoxy-2-äthyl-benzoylchlorid mit Anisol nach Friedel-Crafts zum 3,4'-Dimethoxy-2-äthyl-benzophenon (XXXI); dieses wird in das Hydrazon verwandelt und nach Wolff-Kishner zum 3,4'-Dimethoxy-2-äthyl-diphenyl-methan abgebaut. Durch Entmethylierung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig erhält man XXXII, welches in Analogie zu

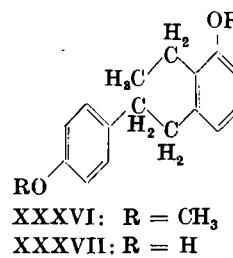
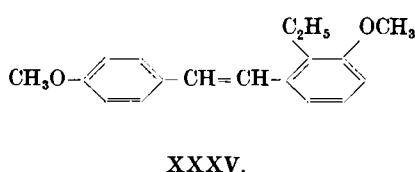
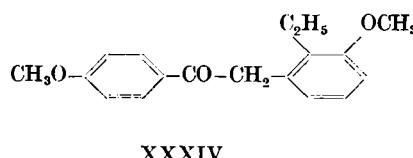
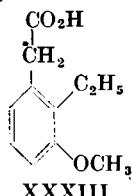


den zahlreichen von N. R. Campbell¹⁰⁾ dargestellten Diphenylmethan-Derivaten nur geringe oestrogene Wirkung besitzt.

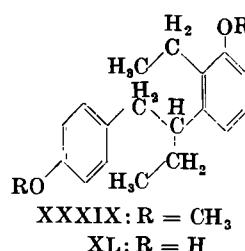
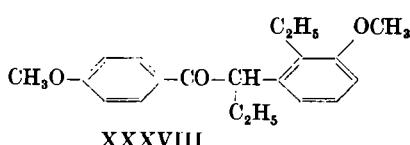
Um das Diphenyläthan XXXVII darzustellen, wird 3-Methoxy-2-äthyl-benzoylchlorid über das Diazoketon in die 3-Methoxy-2-äthyl-phenylsägsäure (XXXIII) übergeführt und deren Säurechlorid mit Anisol zum 3-Methoxy-2-äthyl-benzyl-[4-methoxy-phenyl]-keton (XXXIV) kondensiert. Der Versuch, in dieser Verbindung die Ketogruppe mit Platinoxyd in Eisessig zu hydrieren, führt nicht zu einem einheitlichen Produkt. Bei der Hydrierung mit Raney-Nickel in Gegenwart von etwas Alkali wird ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach Destillation des nicht krystallisierenden Rohprodukts kann eine geringe Menge 3,4'-Dimethoxy-2-äthyl-stilben (XXXV) isoliert werden. Die Reduktion der Ketogruppe mit Isopropylalkohol in Gegenwart von Aluminiumisopro-

¹⁰⁾ Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B 129, 528 [1940].

pylat nach Meerwein verlief unbefriedigend, da neben einer geringen Menge des durch Wasserabspaltung aus dem gesuchten Carbinol entstandenen Stilbens XXXV nur noch eine Verbindung $C_{21}H_{24}O_3$ erhalten wird, die vielleicht aus XXXIV durch Kondensation mit Aceton entsteht. Verwandelt man XXXIV in das Hydrazon und baut dieses mit Natriumäthylat ab, so erhält man glatt das α -[4-Methoxy-phenyl]- β -[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XXXVI), das mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig zu XXXVII entmethyliert wird. Die räumliche Ähnlichkeit dieser Verbindung mit dem Oestradiol ist nur noch recht gering und dementsprechend erweist sie sich erst mit 0.5 mg im Allen-Doisy-Test wirksam.



Der Einbau einer Äthylgruppe in die kernverknüpfende Äthangruppe von XXXVII gemäß der Formel XL bedingt eine weitgehende räumliche Ähnlichkeit dieser Verbindung mit dem Molekül des Oestradiols und entsprechend der Theorie von Dodd und Robinson auch eine hohe Wirksamkeit. In der Tat erzeugen noch 5 γ dieser Substanz bei 75% bzw. 10 γ bei 100% der Tiere Vollbrunst. Die Synthese läßt sich in der Weise durchführen, daß zunächst in die zwischen dem Benzolkern und der Carbonylgruppe stehende Methylengruppe von XXXIV durch Einwirkung von Natriumalkoholat und Äthyljodid eine Äthylgruppe eingeführt wird. Man erhält das 3-Methoxy-2. α -diäthyl-benzyl-[4-



methoxy-phenyl]-keton (XXXVIII), das nach Übersführung in das Hydrazon zum α -[4-Methoxy-phenyl]- β -[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-butan (XXXIX) ab-

gebaut und mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig entmethyliert wird. Das Entmethylierungsprodukt XL konnte nicht krystallisiert erhalten werden. Einige erfolglose Versuche zur Synthese von XL auf anderem Weg werden im Versuchsteil beschrieben.

Das Ergebnis der vorstehenden Arbeit ist eine Stütze der Theorie von Dodds und Robinson.

Der Knoll-A.G., Ludwigshafen, danken wir für die Unterstützung der Arbeit, Hrn. Dr. H. Wollschitt für die pharmakologische Prüfung der Präparate.

Beschreibung der Versuche.

3-Methoxy-2-äthyl-benzoësäuremethylester (XVI) erhält man durch Kochen von 2-Äthyl-3-methoxy-benzoësäure mit Methanol und Schwefelsäure. Sdp.₁₂ 145—147°; Schmp. 39—41°.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 68.10 H 7.33.

3-Methoxy-2-äthyl-benzhydrazid (XVII): 21.8 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzoësäuremethylester (XVI) werden mit 3.6 g wasserfreiem Hydrazin in 25 ccm absol. Alkohol 20 Stdn. auf 130° erhitzt. Man destilliert den Alkohol ab und versetzt den Rückstand mit Wasser und Chloroform. Aus der abgetrennten wässr. Lösung fallen beim Ansäuern 8.4 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzoësäure aus. Der Chloroformlösung, die noch 6.8 g unveränderten Ester enthält, entzieht man XVII durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure. Die salzaue Lösung wird alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand liefert 5.2 g XVII vom Schmp. 122—123°.

$C_{10}H_{14}O_2N_2$ (194.2) Ber. C 61.84 H 7.27 N 14.42 Gef. C 61.96 H 7.19 N 14.48.

β -[3-Methoxy-2-äthyl-benzoyl]-benzolsulfohydrazid (XVIII): Zu einer Lösung von 5.1 g XVII in 30 ccm Pyridin werden langsam 4.9 g Benzolsulfochlorid bei einer 25° nicht übersteigenden Temperatur gegeben. Nach einem Stehenlassen wird das Pyridin i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das langsam erstarrende Reaktionsprodukt wird aus Methanol mit wenig Wasser umkristallisiert; Ausb. 7.6 g vom Schmp. 167—170°.

$C_{16}H_{18}O_4N_2S$ (334.3) Ber. C 57.47 H 5.42 N 8.37 Gef. C 57.64 H 5.41 N 8.53.

Wegen der schlechten Ausbeute bei der Darstellung von XVII dürfte es zweckmäßiger sein, XVIII durch Umsetzung von 3-Methoxy-2-äthyl-benzoylchlorid mit Benzolsulfohydrazid herzustellen.

3-Methoxy-2-äthyl-benzaldehyd (XIX): 8.6 g XVIII werden mit 40 ccm Äthylenglykol in einem 250 ccm fassenden Rundkolben im Ölbad auf 160° erhitzt. Man trägt nun auf einmal 8.6 g wasserfreies Natriumcarbonat ein, worauf die Mischung kurze Zeit stark schäumt. Nach 2—3 Min. gießt man die Mischung in heißes Wasser, das nach dem Abkühlen mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Äther extrahiert wird. Die Ätherlösung enthält 3.5 g XIX vom Sdp.₁₂ 129°.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.2) Ber. C 73.14 H 7.37 Gef. C 72.91 H 7.65.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Eisessig orangefarbene, gefiederte Krystalle vom Schmp. 211—212°.

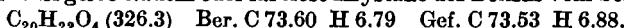
$C_{16}H_{16}O_4N_4$ (344.3) Ber. C 55.81 H 4.69 N 16.27 Gef. C 55.83 H 4.71 N 16.38.

3,3'-Dimethoxy-2,2'-diäthyl-benzoin: 4.1 g XIX werden mit 1 g Kaliumcyanid in 10 ccm 50-proz. Alkohol im Wasserbad 6 Stdn. gekocht, wobei nach 3 Stdn. nochmals 1 g Kaliumcyanid zugegeben wird. Durch Ausäthern des mit Wasser versetzten Reaktionsprodukts und Destillation erhält man neben 2.1 g unverändertem Aldehyd 0.5 g eines zähen Öls vom Sdp.₅ 200°; Schmp. nach Umkristallisieren aus verd. Essigsäure oder verd. Methanol 76—81°.

$C_{20}H_{24}O_4$ (328.3) Ber. C 73.14 H 7.37 Gef. C 73.24 H 7.39.

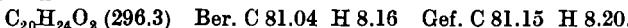
3,3'-Dimethoxy-2,2'-diäthyl-benzil erhält man durch Oxydation des vorstehend beschriebenen Benzoin mit Fehlingscher Lösung oder aus 3-Methoxy-2-äthyl-benzoyl-

chlorid nach dem Verfahren von M. Gomberg und W. E. Bachmann¹¹⁾. Hiernach gibt man zu 2.5 g Magnesiumpulver, das sich in einer mit Rückflußkühler versehenen Flasche befindet, 20 ccm absol. Äther, 30 ccm trocknes Benzol und in 3 Anteilen 6.5 g Jod. Nach der heftigen Reaktion kühlt man ab und gibt eine Lösung von 9.1 g 3-Methoxy-2-äthylbenzoylchlorid in 10 ccm warmem Benzol zu. Man verschließt die Flasche, wobei sich der Inhalt unter Erwärmung dunkelrot färbt. Nach zweistündigem Schütteln gibt man verd. Salzsäure zu und saugt die Flüssigkeit von ungelösten Anteilen ab. Die Benzol-Äther-Lösung wird mit etwas Natriumhydrogensulfit, dann mit Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Bei der Vak.-Destillation des Lösungsrückstands erhält man 3.2 g einer krystallisierenden Fraktion vom Sdp.₅ 195°. Aus Eisessig und Methanol gelbe Nadeln oder farblose Krystalle des Benzils vom Schmp. 85—87°.

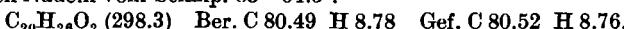


Das Benzil läßt sich nicht nach Clemmensen reduzieren.

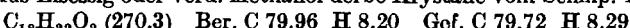
3.3'-Dimethoxy-2.2'-diäthyl-stilben (XX): 3 g XIX werden in 30 ccm 5-proz. alkohol. Salzsäure gelöst und unter Kühlung mit einer Kältemischung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach 2—3 Tagen scheidet sich der Thioaldehyd entweder krystallin oder als voluminöse Gallerte oder auch ölig ab. Man trennt ihn vom Lösungsmittel und trocknet ihn im Vakuumexsiccator. Er wird fein gepulvert, mit der achtfachen Menge Kupferbronze gemischt und anteilweise aus kleinen Retorten destilliert. Das sofort erstarrende Destillat wird in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge geschüttelt. Der Ätherrückstand schmilzt, aus Eisessig umkrystallisiert, bei 109—110°; einmal lag der Schmp. bei 98—101°. Ausb. 1.3 g (48% d. Th.). Durch Aufarbeitung der Mutterlauge kann die Ausbeute noch erhöht und außerdem etwas der Verbindung XIX zurückgewonnen werden.



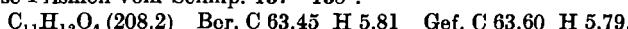
α.β-Bis-[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XXI): 1 g des Stilbens XX wird in 30 ccm Eisessig in Ggw. von 0.5 g Palladium(II)-oxyd mit Wasserstoff geschüttelt, wobei innerhalb von 10 Min. die ber. Menge aufgenommen wird. XXI krystallisiert aus Eisessig in langen Nadeln vom Schmp. 83—84°.



α.β-Bis-[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XIV): erhält man durch 6-stdg. Kochen der Dimethoxy-Verbindung XXI mit Eisessig und 66-proz. Bromwasserstoffsäure. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wird nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. sublimiert. Aus Eisessig oder verd. Methanol derbe Krystalle vom Schmp. 154—155°.

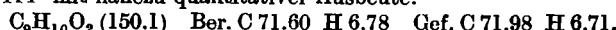


3-Acetoxy-2-äthyl-benzoësäure (XXII): 10 g 3-Oxy-2-äthyl-benzoësäure werden in 50 ccm Pyridin mit 25 ccm Essigsäureanhydrid bei 50° acetyliert. Nach 18 Stdn. gießt man das Acetylierungsgemisch in 2 n HCl und saugt die festen Anteile ab (12 g). Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 137—138°.



Das mit Thionylchlorid darstellbare Säurechlorid siedet bei 145/15 Torr; Ausb. 90.3% d. Theorie.

3-Oxy-2-äthyl-benzaldehyd (XXIV): Zu 3.3 g Benzolsulfohydrazid in 15 ccm Pyridin gibt man unter Kühlung 4 g 3-Acetoxy-2-äthyl-benzoylchlorid, welches unter Braufärbung in Lösung geht. Nach 20 Stdn. gießt man in Wasser, wobei das β-[3-Acetoxy-2-äthyl-benzoyl]-benzolsulfohydrazid als langsam erstarrendes Öl ausfällt. Das mit einer Ausbeute von 92.4% erhältliche Rohprodukt schmilzt bei 147—155°. 2.5 g des Sulfohydrazids XXIII werden weiterverarbeitet wie bei XIX beschrieben. Unter gleichzeitiger Entacetylierung erhält man die Verbindung XXIV vom Schmp. 106—114° mit nahezu quantitativer Ausbeute.



¹¹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 49, 236 [1927].

Das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon krystallisiert aus Eisessig in rotbraunen Nadeln vom Schmp. 220—221°.

$C_{15}H_{14}O_5N_4$ (330.3) Ber. C 54.22 H 4.30 N 17.02 Gef. C 54.54 H 4.27 N 16.97.

3.3'-Dioxy-2.2'-diäthyl-stilben (XIII): 2.5 g der vorstehend beschriebenen Verbindung XXIV werden in 25 ccm alkohol. Salzsäure gelöst und unter Kühlung in einer Kältemischung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach 2 Tagen destilliert man den Alkohol i.Vak. ab und löst den Rückstand in Äther. Aus der Ätherlösung isoliert man 2.8 g Thioaldehyd durch Ausschütteln mit verd. Lauge und Wiederausfällen mit Säure. Der getrocknete, fein gepulverte Thioaldehyd wird mit 25 g Kupferbronze gemischt und anteilweise aus kleinen Retorten destilliert. Das Destillat wird in Äther gelöst, aus dem man durch Ausschütteln mit verd. Lauge 1.3 g alkalilösliche Substanz isolieren kann. Diese lässt sich durch fraktionierte Sublimation in Ausgangsmaterial XXIV und das Stilben XIII trennen. Durch erneute Sublimation und Umkrystallisieren aus verd. Essigsäure und verd. Methanol erhält man aus diesem 0.19 g farblose, sich allmählich rötlich färbende Nadelchen vom Schmp. 191—192°.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268.3) Ber. C 80.56 H 7.51 Gef. C 80.22 H 7.87.

Reduktion von 3-Methoxy-2-äthyl-propiophenon (XXV) mit Aluminiumamalgam: 15 g der Verbindung XXV werden in 300 ccm 40-proz. Alkohol mit 15 g Aluminiumamalgam 10 Stdn. gekocht. Hierauf wird der Alkohol abdestilliert und aus dem Rückstand das Reduktionsprodukt mit Chloroform herausgelöst. Beim Anreiben des Reduktionsprodukts mit Cyclohexan erhält man 3 g eines α,β -Dioxy- α,β -diäthyl- α,β -bis-[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthans (XXVI) vom Schmp. 175—176°.

$C_{24}H_{34}O_4$ (386.5) Ber. C 74.57 H 8.87 Gef. C 74.32 H 8.79.

Der nicht krystallisierende Anteil wird i. Vak. destilliert. Man erhält 6.3 g [3-Methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthyl-carbinol (XXVII) als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,6} 107 bis 108°.

$C_{18}H_{18}O_2$ (194.2) Ber. C 74.18 H 9.34 Gef. C 73.80 H 9.24.

Der nicht destillierbare Rückstand krystallisiert beim Anreiben mit Alkohol und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 138—140°. Dieses Pinakon ist leichter löslich als das oben erwähnte vom Schmp. 175—176°.

$C_{24}H_{34}O_4$ (386.5) Ber. C 74.57 H 8.87 Gef. C 74.33 H 8.83.

1¹.Chlor-propyl-3-methoxy-2-äthyl-benzol (XXVIII): 6 g des Carbinols XXVII werden in 50 ccm Benzol unter Kühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Man trocknet die Benzollösung mit Calciumchlorid und destilliert das Benzol i.Vak. ab. Es hinterbleibt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,8} 99—100°.

$C_{12}H_{17}OCl$ (212.7) Ber. C 67.78 H 8.06 Gef. C 68.22 H 8.10.

α,β -Diäthyl- α,β -bis-[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XXIX): Zu 0.36 g Magnesiumpulver in 10 ccm Äther gibt man (nach Aktivierung mit einer Spur Methyljodid) 6.3 g der in 10 ccm Äther gelösten, vorstehend beschriebenen Verbindung XXVIII und kocht 4 Stdn. Nach Zugabe von verd. Salzsäure wird die Ätherlösung mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt und das im Äther verbliebene Produkt i.Vak. destilliert. Man erhält 2 g einer Fraktion vom Sdp._{0,5} 160—172°, welche sich bei Zugabe von Alkohol in eine schwerer und eine leichter lösliche Verbindung trennen lässt. Die erstgenannte krystallisiert in farblosen Blättchen und schmilzt bei 163°.

$C_{24}H_{34}O_2$ (354.5) Ber. C 81.30 H 9.67 Gef. C 81.19 H 9.58.

Die leichter lösliche Verbindung schmilzt nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 109°.

$C_{24}H_{34}O_2$ (354.5) Ber. C 81.30 H 9.67 Gef. C 81.04 H 9.62.

3.4'-Dimethoxy-2-äthyl-benzophenon (XXXI): 11 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzoylchlorid (Sdp.₁₂ 125—127°) werden in 50 ccm Schwefelkohlenstoff und 10 ccm Anisol gelöst. Beim Eintragen von 7.2 g Aluminiumchlorid in diese Lösung setzt eine lebhafte Reaktion ein, die durch 1-stdg. Erwärmen auf 60° zu Ende geführt wird. Die übliche Aufarbeitung liefert 11.1 g der Verbindung XXXI vom Sdp._{0,5} 174—178°; Aus Petroläther farblose Stäbchen vom Schmp. 60°.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270.3) Ber. C 75.53 H 6.71 Gef. C 75.43 H 6.73.

3.4'-Dioxy-2-äthyl-diphenyl-methan (XXXII): 3 g des Ketons XXXI werden mit 1 ccm wasserfreiem Hydrazin und 10 ccm absol. Alkohol 20 Stdn. auf 130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird nach Abdestillieren des Alkohols in Äther aufgenommen. Aus der Ätherlösung wird das Hydrazon durch Ausschütteln mit verd. Salzsäure und Wiederausfällen mit Lauge isoliert. Man erhält 1.5 g Hydrazon, welches mit einer Lösung von 0.7 g Natrium in 15 ccm absol. Alkohol 5 Stdn. auf 165° erhitzt wird. Das hierbei entstandene, durch Vak.-Destillation gereinigte 3.4'-Dimethoxy-2-äthyl-diphenyl-methan wird mit der sechsfachen Menge Eisessig und konz. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Das Reaktionsprodukt lässt sich bei einer Badtemperatur von 200°/0.3 Torr sublimieren und bildet nach dem Umkristallisieren aus Benzol derbe, farblose Rhomben vom Schmp. 139°.

$C_{15}H_{16}O_2$ (228.2) Ber. C 78.91 H 7.07 Gef. C 79.05 H 7.18.

3-Methoxy-2-äthyl-phenylessigsäure (XXXIII): Das aus 37 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzoësäure dargestellte Säurechlorid wird in absol. Äther gelöst und dann in überschüss. äther. Diazomethanlösung gegeben. Nach 20 Stdn. wird der Äther i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ccm Dioxan gelöst und unter Rühren in eine 50°-60° warme Mischung von 6 g Silberoxyd, 9 g Natriumthiosulfat, 15 g wasserfreiem Natriumcarbonat und 600 ccm Wasser gegeben. Diese Mischung wird 1 Stde. auf 90 bis 100° erwärmt, dann mit verd. Salpetersäure angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherlösung entzieht man die Säure XXXIII durch Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung. Beim Ansäuern dieser Lösung erhält man 21.7 g eines rasch erstarrenden Öls; aus Cyclohexan farblose Prismen vom Schmp. 76—77°.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.2) Ber. C 68.20 H 7.21 Gef. C 68.04 H 7.28.

3-Methoxy-2-äthyl-benzyl-[4-methoxy-phenyl]-keton (XXXIV): 17 g der Verbindung XXXIII werden mit 20 ccm Thionylchlorid im Wasserbad bis zur Beendigung der Gasentwicklung erwärmt und anschließend i. Vak. destilliert. Das bei 140 bis 145°/13 Torr siedende Säurechlorid wird in 200 ccm Schwefelkohlenstoff und 35 ccm Anisol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren 12 g fein gepulvertes Aluminiumchlorid und erwärmt 1 Stde. auf 50—60°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 22.6 g XXXIV, das aus Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 52° krystallisiert.

$C_{18}H_{20}O_3$ (284.3) Ber. C 76.03 H 7.09 Gef. C 76.06 H 7.01.

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon krystallisiert aus Eisessig in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 200°.

$C_{24}H_{24}O_6N_4$ (464.4) Ber. N 12.06 Gef. N 12.07.

Hydrierung von XXXIV: 1 g der Verbindung wird in 30 ccm Alkohol mit 1 g Raney-Nickel in Ggw. einiger Tropfen Natronlauge 6 Stdn. geschüttelt, wobei 100 ccm Wasserstoff aufgenommen werden. Bei der Destillation des Hydrierungsprodukts erhält man nach einer bei 110°/0.4 Torr siedenden Fraktion eine bei 200° Badtemperatur sublimierende Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 81° schmilzt und nach der Analyse das Stilben XXXV darstellt.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268.3) Ber. C 80.55 H 7.51 Gef. C 80.39 H 7.62.

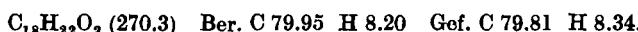
Reduktion des Ketons XXXIV nach Meerwein: 1.5 g des Ketons werden mit 5 g Aluminiumisopropylat und 20 ccm Isopropylalkohol unter Abdestillieren des gebildeten Acetons 5 Stdn. gekocht und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Man erhält ein öliges Reaktionsprodukt, das bei einer Badtemperatur von 200—220° (0.3 Torr) siedet. Aus dem Destillat krystallisiert beim Anreiben mit Alkohol eine verhältnismäßig schwer lösliche, nicht näher charakterisierte Verbindung vom Schmp. 136—138°.

$C_{21}H_{24}O_3$ (324.3) Ber. C 77.74 H 7.46 Gef. C 77.81 H 7.47.

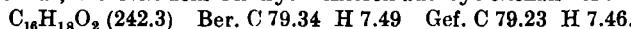
Aus der eingeengten Mutterlauge krystallisiert eine geringe Menge des obengenannten Stilbens XXXV.

α -[4-Methoxy-phenyl]- β -[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XXXVI): 1 g des Ketons XXXIV wird mit 4 ccm absol. Alkohol und 0.4 ccm wasserfreiem Hydrazin 18 Stdn. auf 135° erhitzt. Das wie bei der Darstellung der Verbindung XXXII isolierte Hydrazon wird mit einer Lösung von 0.7 g Natrium in 15 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. auf

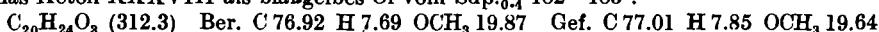
160° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man die Verbindung XXXVI als farbloses Öl.



α -[4-Oxy-phenyl]- β -[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-äthan (XXXVII): Die Verbindung XXXVI wird mit der sechsfachen Menge Eisessig und konz. Bromwasserstoffsäure 5 Stdn. unter Stickstoff gekocht. Nach dem Abdestillieren von Eisessig und Bromwasserstoffsäure wird der alkalilösliche Rückstand bei 150°/0.3 Torr destilliert. Man erhält ein farbloses Destillat, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 97—98° schmilzt.



3-Methoxy-2- α -diäthyl-benzyl-[4-methoxy-phenyl]-keton (XXXVIII): Zu einer Lösung von 1 g Natrium in 30 ccm absol. Alkohol gibt man 5 g 3-Methoxy-2-äthyl-benzyl-[4-methoxy-phenyl]-keton und erwärmt, bis alles gelöst ist. Nun wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 30 ccm absol. Benzol und 7 ccm Äthyljodid 3 Stdn. gekocht. Nach Zugabe von Wasser wird die Benzollösung abgetrennt. Sie enthält das Keton XXXVIII als blaßgelbes Öl vom Sdp._{0,4} 182—185°.



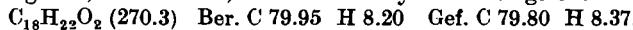
Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon kristallisiert aus Alkohol oder Eisessig in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 156°.



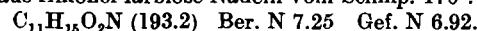
α -[4-Methoxy-phenyl]- β -[3-methoxy-2-äthyl-phenyl]-butan (XXXIX): 1 g des Ketons XXXVIII wird mit 7 ccm absol. Alkohol und 0.6 g wasserfreiem Hydrazin 20 Stdn. auf 150° erhitzt. Das wie bei XXXII isolierte Hydrazon wird mit einer Lösung von 0.7 g Natrium in 15 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. auf 160° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein farbloses, bei einer Badtemperatur von 160°/0.3 Torr destillierendes Öl.



α -[4-Oxy-phenyl]- β -[3-oxy-2-äthyl-phenyl]-butan (XL): Die vorstehende Verbindung XXXIX wird mit der sechsfachen Menge Eisessig und Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 6 Stdn. gekocht. Nach dem Abdestillieren von Eisessig und Bromwasserstoffsäure wird das Reaktionsprodukt bei 180° Badtemp. (0.3 Torr) destilliert. Wir erhielten ein blaßgelbes, sehr zähes Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.



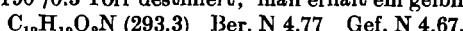
3-Methoxy-2-äthyl-phenylacetonitril: 5 g 3-Methoxy-2-äthyl-phenylesigsäurechlorid werden in überschüss. 25-proz. Ammoniak-Lösung eingetragen. Man erhält 4.6 g Amid; aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 170°.



Zur Umwandlung in das Nitril werden 3.35 g Amid mit 3.9 g Phosphorpentachlorid im Wasserbad bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt. Man gießt das Reaktionsprodukt auf Eis und äthert nach einigem Stehenlassen aus. Man erhält 2.5 g Nitril als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,3} 108°.



α -[3-Methoxy-2-äthyl-phenyl]- β -[4-methoxy-phenyl]-acrylnitril: Zu einer Lösung von 0.05 g Natrium in 2 ccm absol. Alkohol gibt man 0.35 g des vorstehend beschriebenen Nitrils und 0.3 g Anisaldehyd. Die sich orange färbende Mischung wird 1 Stde. gekocht. Man versetzt mit verd. Salzsäure und nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf, den man zur Entfernung von nicht umgesetztem Anisaldehyd mit etwas Hydrogensulfatlösung schüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers wird das Reaktionsprodukt bei einer Badtemperatur von 190°/0.3 Torr destilliert; man erhält ein gelbliches Öl.



Eine Umwandlung dieses Nitrils in die Verbindung XL gelang nicht.

3-Oxy-2-äthyl-phenyl-essigsäure: Diese Verbindung erhält man aus 3-Acetoxy-2-äthyl-benzoësäure (XXII) analog der bei XXXIII gegebenen Vorschrift über

das Säurechlorid und das Diazoketon unter gleichzeitiger Entacetylierung. Farblose Nadeln aus Wasser oder Benzol vom Schmp. 154—155°.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180.2) Ber. C 66.65 H 6.61 Gef. C 66.76 H 6.71.

Die Kondensation dieser Säure mit *p*-Oxy-benzaldehyd führte nicht zu einem einheitlichen Produkt.

15. Hermann Richtzenhain: Substitutionsreaktionen mit metall-organischen Verbindungen, III. Mitteil.: Synthetische Versuche in der Phenylnaphthalinreihe.

(Unter Mitarbeit von Albert Miedreich.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 31. Mai 1947.)

Es wird über die Einwirkung der Grignard-Verbindungen aus α - bzw. β -Brom-naphthalin, 2-Brom- Δ^1 -dihydronaphthalin und *ac*- β -Chlor-tetralin auf 2,3-Dimethoxy-benzonitril berichtet. Neben den normalen Ketonen entstehen mit wechselnden Ausbeuten durch Ersatz der Methoxygruppe in der 2-Stellung durch den Rest der Grignard-Verbindung 3-Methoxy-2-[α - bzw. β -naphthyl]-benzonitril und 3-Methoxy-2-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-benzonitril. Es werden weitere Umsetzungen dieser Nitrile sowie eine Synthese des 4-Oxy-7,8-benzo-fluorens beschrieben.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichtete der eine von uns über einen Austausch der 2-ständigen Methoxygruppe des 2,3-Dimethoxy-benzonitrils gegen eine Äthylgruppe durch Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid unter den üblichen Bedingungen einer Grignard-Reaktion. Diese Beobachtung führte zu einer Darstellungsmethode von 3-Methoxy-benzonitrilen, welche in der 2-Stellung durch Alkyl- oder Arylreste substituiert sind²⁾. Die z.Tl. sehr guten Ausbeuten bei dieser Reaktion ließen es aussichtsreich erscheinen, aus Grignard-Verbindungen von Naphthalin-Derivaten und 2,3-Dimethoxy-benzonitril (I) oder analog reagierenden Nitrilen einige Verbindungen der Phenylnaphthalinreihe darzustellen, die möglicherweise oestrogene Wirksamkeit besitzen könnten. Da diese Versuche infolge der Zeitverhältnisse vorläufig unterbrochen werden mußten, seien die bisher erzielten Ergebnisse mitgeteilt.

Bei der Einwirkung von α -Naphthyl-magnesiumbromid auf I überwiegt die normale zum Keton führende Reaktion. Neben viel harzigen Anteilen und ungefähr 35% eines Gemisches aus [2,3-Dimethoxy-phenyl]- α -naphthyl-keton (II) und [2-Oxy-3-methoxy-phenyl]- α -naphthyl-keton (III) entsteht das gesuchte 3-Methoxy-2-[α -naphthyl]-benzonitril (IV) nur mit einer Ausbeute von 6.5%. Es läßt sich mit wäßrig-alkoholischer Lauge zu der entsprechenden 3-Methoxy-2-[α -naphthyl]-benzoësäure (V) verseifen.

Bei der Umsetzung von β -Naphthylmagnesiumbromid mit I bildet sich das erwartete 3-Methoxy-2-[β -naphthyl]-benzonitril (VI) ebenfalls nur mit schlechter Ausbeute, im günstigsten Fall zu 7%, neben β -Dinaphthyl, [2,3-Dimethoxy-phenyl]- β -naphthyl-keton (VII) und harzigen Stoffen. Ganz allgemein

¹⁾ B. 77, 1 [1944].

²⁾ H. Richtzenhain u. P. Nippus, B. 77, 566 [1944].