

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 631–644 (1981)

## Synthese symmetrisch 3,3'-disubstituierter Hexestrolerivate und ihr Bindungsverhalten zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor

Harald Hamacher\*

Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes, Stauffenbergstraße 13, D-1000 Berlin 30

und Jürgen-Michael Sand\*\*)

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle, D-7400 Tübingen  
Eingegangen am 20. Oktober 1980

---

Die symmetrisch disubstituierten Hexestrolerivate **1b** bis **1j** sowie die Triazenverbindung **1u** werden ausgehend von Hexestrol (**1a**) synthetisiert. Ihre Bindungsaffinität zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor des Schafsuterus wird geprüft.

### Synthesis of 3,3'-Disubstituted Hexestrol Derivatives and Their Binding Affinity to Cytoplasmatic Estrogen Receptors

The symmetrically disubstituted hexestrol derivatives **1b** to **1j** and the triazene compound **1u** are synthesised from hexestrol (**1a**) as starting material. Their binding affinity to cytoplasmatic estrogen receptors of sheep is investigated.

---

Einige synthetische Östrogene wie Diethylstilbestrol und Hexestrol zeigen im Kompetitionstest an mit tritiummarkierten östradiolinkubierten Cytosolfractionen verschiedener Zielgewebe eine annähernd gleiche Bindungsaffinität zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor wie das natürliche Hormon<sup>1)</sup>. Nachdem in verschiedenen Tumoren des weiblichen Genitaltrakts und insbesondere in östrogenabhängigen Mammatumoren spezifische Östrogenrezeptoren nachgewiesen worden waren<sup>2)</sup>, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen versucht, durch Bindung cytotoxischer Wirkgruppen an östrophile Carrierverbindungen organotrope Antineoplastica mit selektiver Wirkung auf östrogenrezeptorhaltige Tumoren zu entwickeln<sup>3,4)</sup>.

Die esterartige Verknüpfung alkylierender Wirkgruppen mit den Hydroxylgruppen östrophiler Carrier, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben wurde, ist zwar präparativ relativ einfach, erscheint aber nachteilig, da eine Abspaltung der Wirkgruppen vor Erreichen des Zielorgans befürchtet werden muß und zudem die freien Hydroxylgruppen bei dem Bindungsvorgang am Östrogenrezeptor offenbar eine entscheidende Rolle spielen<sup>5,6)</sup>. Aus den genannten Gründen wurden von uns Verbindungen mit in Orthostellung zu den freien Hydroxylgruppen der Carrier befindlichen alkylierenden Wirkgruppen dargestellt, bei denen die genannten Nachteile nicht gegeben sind<sup>3,4,7,8)</sup>.

---

\*\*\*) aus der Dissertation *J.-M. Sand*, Tübingen 1980

Im Hinblick auf die beabsichtigte Variation der cytotoxischen Wirkgruppe nach dem Östrogencarrierkonzept konstruierter Verbindungen sowie die Vergrößerung des Abstandes zwischen Wirkgruppe und dem für die gewünschte Selektivität verantwortlichen östrophilen Trägermolekül sollte der Einfluß orthoständig zu den Hydroxylgruppen angeordneter Substituenten des Hexestrols (**1a**) auf die Bindungsaffinität dieses synthetischen Östrogens an seinen cytoplasmatischen Rezeptor untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden die symmetrisch 3,3'-disubstituierter-Hexestrollderivate **1b** bis **1j** ausgehend von **1a** synthetisiert. Als Zwischen- bzw. Nebenprodukte wurden hierbei die Hexestrolether **1p** bis **1x** sowie die asymmetrisch mono- bzw. trisubstituierten bzw. symmetrisch tetrasubstituierten Hexestrollderivate **1k** bis **1o** erhalten (Tab. 1).

Das 3,3'-Diiodhexestrol **1b** ist in der Literatur beschrieben. Bei der direkten Iodierung des Hexestrols in alkalischer Lösung nach *Katzenellenbogen* und *Hsiung*<sup>9)</sup> erhielten wir ein kompliziert zusammengesetztes Reaktionsgemisch, aus dem neben unverändertem Ausgangsprodukt die symmetrisch substituierten Hexestrollderivate **1b** und 3,3', 5,5'-Tetraiodhexestrol (**1n**) isoliert wurden. Die dünnschichtchromatographischen RF-Werte von drei weiteren Komponenten des Reaktionsgemisches stimmten mit denen der von *Katzenellenbogen* und *Hsiung* isolierten Verbindungen 3-Iodhexestrol, 3,5-Diiodhexestrol und 3,3', 5-Triiodhexestrol überein. **1b** und **1n** wurden durch Elementaranalyse sowie durch Protonenresonanz- bzw. Massenspektren eindeutig identifiziert.

Das Protonenresonanzspektrum von **1b** zeigt das erwartete ABX-System für in Orthostellung zu den Hydroxylgruppen symmetrisch substituierte Hexestrollderivate mit einem Dublett bei 7,47 ppm und einer Kopplungskonstante von 2,5 Hz (meta-Kopplung), einem Doppeldublett bei 6,96 ppm mit Kopplungskonstanten von 2,5 Hz (meta-Kopplung) und 7–8 Hz (ortho-Kopplung) sowie einem weiteren Dublett bei 6,78 Hz mit einer Kopplungskonstante von 7–8 Hz (ortho-Kopplung). Im Massenspektrum von **1b** findet man neben dem Molekülpeak bei *m/e* 522 den erwarteten Basispeak bei *m/e* 261 für das Fragmentation, welches durch Spaltung des Moleküls zwischen den beiden Brückenkohlenstoffatomen entsteht. Das Massenspektrum von **1n** zeigt neben dem Molekülpeak bei *m/e* 774 den Basispeak bei *m/e* 387. Die für die entsprechenden Fragmentationen der asymmetrisch substituierten isomeren Verbindungen zu erwartenden Peaks fehlen in den Massenspektren von **1b** und **1n**. Mit besseren Ausbeuten gelingt die Darstellung von **1b** durch Umsetzung von Hexestrol mit der zweifach äquimolaren Menge Iod in konzentrierter Essigsäure in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat nach *Hillmann-Elies*<sup>10)</sup>. Zwar erhielten wir im Gegensatz zu den Angaben der genannten Autoren neben der gewünschten Diiodverbindung und nicht umgesetztem Hexestrol stets auch das Tetraiodhexestrol (**1n**), doch konnte **1b** durch Kristallisation in reiner Form aus dem Reaktionsgemisch erhalten werden.

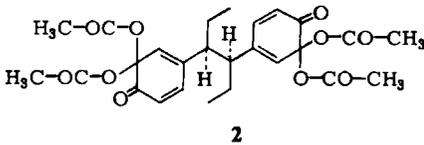
Bei der Bromierung des Hexestrols mit der zweifach äquimolaren Menge N-Bromacetamid in Ethanol, wie von *Woodward*<sup>11)</sup> für die Bromierung des Estradiols beschrieben, erhält man ein Reaktionsgemisch, aus dem sich chromatographisch zwei Komponenten isolieren lassen. Nach *ms* Untersuchungen handelt es sich um das 3,3', 5,5'-Tetrabromhexestrol (**1m**), welches durch seinen Molekülpeak bei *m/e* 582 und den Basispeak bei *m/e* 291 charakterisiert ist, sowie das asymmetrisch substituierte 3,3', 5-Tribromhexestrol (**1l**).

Letzteres zeigt neben dem Molekülpeak bei *m/e* 504 zwei durch Spaltung zwischen den beiden Brückenkohlenstoffatomen entstandene Peaks bei *m/e* 213 und *m/e* 291 mit jeweils charakteristischer

Isotopenverteilung für ein bzw. zwei Bromatome, von denen das Fragmention bei  $m/e$  213 den Basispeak des Spektrums bildet. Die gewünschte Dibromverbindung **1c** konnte auf diesem Wege nicht isoliert werden. Analog zur Diiodverbindung **1b** erhält man jedoch das 3,3'-Dibromhexestrol (**1c**) in guter Ausbeute neben unverändertem Ausgangsprodukt durch Umsetzung von Hexestrol mit der zweifach äquimolaren Menge N-Bromacetamid in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat.

Die Darstellung von 3,3'-Dichlorhexestrol (**1d**) wurde zunächst auf dem Wege einer Sandmeyer-Reaktion versucht. Zu diesem Zweck wurden zunächst die phenolischen Gruppen des 3,3'-Dinitrohexestrols (**1e**)<sup>7)</sup> durch Benzylierung bzw. Methylierung geschützt. Die Etherbildung aus **1e** ist durch die sterische Behinderung durch die orthoständigen Nitrogruppen erheblich erschwert. **1e** wurde daher zunächst, wie von *Edwards* u. a.<sup>12)</sup> für einfachere o-Nitrophenole beschrieben, zunächst in das entsprechende Kaliumphenolat überführt. Vor der Methylierungsreaktion erwies sich ein vollständiges Entfernen des Wassers durch azeotrope Destillation als erforderlich. Der Dibenzylether (**1p**) wurde mit Hilfe von Natriumdithionit zur entsprechenden Aminoverbindung **1r** reduziert. Die Diazotierung von **1r** erwies sich jedoch, offenbar bedingt durch sterische Behinderung durch die voluminösen Benzylschutzgruppen, als schwierig. Für die weiteren Umsetzungen wurde aus diesem Grunde der Dimethylether (**1s**) an Stelle von **1r** verwendet, der aus **1e** über **1q** erhalten wurde. Die Diaminoverbindung **1s** wurde durch Sandmeyer-Reaktion in die entsprechende Dichlorverbindung **1t** überführt. Hierbei erwies sich in Anlehnung an von *Leonhards*<sup>13)</sup> beschriebene analoge Chlorierungsreaktionen ein Katalysatormischung aus Kupfer(I)-chlorid und Kupfer(II)-chlorid als zweckmäßig, mit dem im Vergleich zu reinem Kupfer(I)-chlorid-Katalysator günstigere Ergebnisse erzielt wurden. Die Abspaltung der Methylschutzgruppe aus **1t** erwies sich als schwierig. Mit Bromwasserstoff in Essigsäure wurden analog zu entsprechenden Untersuchungen von *Castelfranchi* und *Perrotti*<sup>14)</sup> an einfachen chlorierten Phenylmethylethern eine gleichzeitige Dechlorierung beobachtet und das 3-Chlorhexestrol (**1k**) an Stelle des 3,3'-Dichlorhexestrols (**1d**) erhalten. Die Struktur von **1k** wurde durch das Massenspektrum gesichert, welches neben dem schwach ausgeprägten Molekülpeak bei  $m/e$  304 mit dem <sup>35</sup>Cl-Isotop die charakteristischen Peaks der durch Spaltung zwischen den beiden Brückenkohlenstoffen entstehenden Fragmentionen bei  $m/e$  169 für das chlorhaltige und  $m/e$  135 für das chlorfreie Bruchstück zeigt, von denen letzteres den Basispeak des Spektrums bildet. Die gewünschte symmetrisch substituierte Dichlorverbindung **1d** konnte aus **1t** über das intermediär gebildete Diacetat in allerdings nur geringer Ausbeute durch Spaltung mit Bortrifluorid in Acetanhydrid erhalten werden. Von *Ginsburg*<sup>15)</sup> wurde zur Darstellung chlorierter Phenole die Chlorierung mit t-Butylhypochlorit vorgeschlagen. Auf diesem Wege ist **1d** durch direkte Chlorierung des Hexestrols in wesentlich besserer Ausbeute zugänglich.

Die Darstellung des 3,3'-Dihydroxyhexestrols (**1h**) über die aus **1s** erhaltene Diazoniumverbindung gelang weder durch thermische noch durch die von *De Jonge* und *Dijkstra*<sup>16)</sup> für einfachere Brenzcatechine vorgeschlagene photochemische Umsetzung. **1h** konnte jedoch nach *Wessely* u. a.<sup>17)</sup> durch Oxidation von Hexestrol mit Blei(IV)-acetat, Reduktion der zunächst gebildeten Tetraacetylverbindung **2** zu **1g** und dessen saure Hydrolyse erhalten werden.



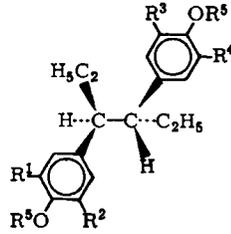
Zur Ermittlung des sterischen Substituenteneinflusses auf die Rezeptoraffinität von Hexestrol wurde versucht, durch Friedel-Crafts Alkylierung Alkylreste in Nachbarstellung zu den phenolischen Hydroxylgruppen des Hexestrols einzuführen. Unter den von *Huston* und *Hsier*<sup>18)</sup> sowie von *Sowa* u. a.<sup>19)</sup> für die Alkylierung einfacherer Phenole vorgeschlagenen Bedingungen, d. h. Umsetzung des Hexestrols mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart von Aluminium(III)-chlorid unter Rückfluß wurde auch nach längerer Reaktionszeit keine Reaktion erzielt. Bei der Umsetzung im Autoklaven erhielten wir an Stelle der gewünschten C-Alkylierungsprodukte die entsprechenden Hexestrolsterivate **1w** und **1x**, die sich aufgrund der beiden Dubletts des AB Systems der aromatischen Protonen an Stelle des erwarteten ABX-Systems im Aromatenbereich des Protonenresonanzspektrums leicht von den entsprechenden C-substituierten Produkten unterscheiden lassen. Auch Versuche, über den aus Hexestrol durch Methylierung mittels Diazomethan erhaltenen Hexestrol-dimethylether (**1v**) durch Friedel-Crafts Alkylierung C-Alkylsubstituenten in das Hexestrolmolekül einzuführen, führten nicht zum Erfolg.

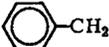
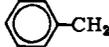
Bei dem Versuch, Hexestrol durch Formylierung mit ortho-Ameisensäure-triethylester in Gegenwart von Lewis Säuren nach *Gross* u. a.<sup>20)</sup> in das 3,3'-Diformylhexestrol **1i** zu verwandeln, wurde als einziges Reaktionsprodukt der Hexestroldiethylether **1w** isoliert. Die Darstellung von **1i** gelingt jedoch durch Reimer-Tiemann Synthese, wobei als Nebenprodukt auch die Monoformylverbindung **1o** entsteht. **1i** wurde mit Hydroxylamin in das entsprechende Dioxim **1j** überführt.

1-Aryl-3,3-dimethyltriazene zeigen ähnlich wie Stickstofflostverbindungen tumorhemmende Eigenschaften. Aus diesem Grunde wurde versucht, einen 3,3-Dimethyltriazenrest in ortho-Stellung zu den beiden Hydroxylgruppen des Hexestrolmoleküls einzuführen. Die aus **1s** durch Diazotierung erhaltene Diazoniumverbindung wurde zunächst mit Dimethylamin in das Triazenderivat **1u** überführt. Die Spaltung von Arylmethylethern ist bei gleichzeitiger Anwesenheit von Triazengruppen wegen der hohen Säurelabilität letzterer problematisch. In einem Modellversuch wurde daher zunächst aus o-Anisidin durch Diazotierung und Umsetzung mit Dimethylamin die Triazenverbindung **3** dargestellt. Von den verfügbaren Methoden zur Etherspaltung erschien die von *Zaije* und *Wessely*<sup>21)</sup> zur Demethylierung des Diethylstilbestroldimethylethers vorgeschlagene Spaltung mit Magnesiummethylidiodid am günstigsten. Bei der Einwirkung dieses Grignard-Reagenzes auf **3** entsteht ein kompliziert zusammengesetztes Reaktionsgemisch, aus dem wir auf chromatographischem Wege ein einheitliches Produkt isolieren konnten, dessen Massenspektrum den für **3** charakteristischen Molekülpeak bei m/e 165 und den durch Abspaltung der Dimethylaminogruppe entstandenen Basispeak bei m/e 121 zeigt. Die analoge Entfernung der Methylschutzgruppen aus der vom Hexestrol abgeleiteten Triazenverbindung **1u** gelang wegen der erforderlichen höheren Reaktions-temperatur und der hierdurch offenbar ausgelösten Zersetzungsreaktionen nicht.

Die Affinität der synthetisierten Hexestrolsterivate zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor wurde im Competitionstest mit tritiummarkiertem Östradiol an den Cytosolfractionen von Uterushomogenaten des Schafs geprüft. Über die Methodik des Radio-Rezeptor-Assays und dessen Ergebnisse wird ausführlich an anderer Stelle berichtet

Tab. 1: Synthetisierte Verbindungen 1



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	relative Bindungsaffinität zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor*
1a	H	H	H	H	H	2,5 · 10 <sup>-1</sup>
1b	I	H	I	H	H	1,0 · 10 <sup>-3</sup>
1c	Br	H	Br	H	H	7,2 · 10 <sup>-4</sup>
1d	Cl	H	Cl	H	H	1,4 · 10 <sup>-3</sup>
1e	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	3,0 · 10 <sup>-3</sup>
1f	NH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3,8 · 10 <sup>-2</sup>
1g	OOC-CH <sub>3</sub>	H	OOC-CH <sub>3</sub>	H	H	5,0 · 10 <sup>-2</sup>
1h	OH	H	OH	H	H	
1i	CHO	H	CHO	H	H	1,2 · 10 <sup>-2</sup>
1j	CH=NOH	H	CH=NOH	H	H	2,0 · 10 <sup>-3</sup>
1k	Cl	H	H	H	H	
1l	Br	Br	Br	H	H	
1m	Br	Br	Br	Br	H	
1n	I	I	I	I	H	
1o	CHO	H	H	H	H	
1p	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H		
1q	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1r	NH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H		
1s	NH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1t	Cl	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	
1u	N=N-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	N=N-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
1v	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
1w	H	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
1x	H	H	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

\* Östradiol = 1

werden. Die relativen Bindungsaffinitäten aller symmetrisch disubstituierten Hexestrol-derivate mit Ausnahme des 3,3'-Dihydroxyhexestrols (**1h**) war schwächer als diejenige der Ausgangsverbindung **1a** und lag bezogen auf Östradiol=1 im Bereich von 10<sup>-1</sup> bis 10<sup>-4</sup> (Tab. 1). Eine exakte Auswertung der Kompetitionskurve von **1h** war wegen deren asymptotischen Verlaufs nicht möglich. **1h** wurde jedoch stärker als Hexestrol und selbst Östradiol vom cytoplasmatischen Östrogenrezeptor gebunden.

Tab. 2: Elementaranalysen, Schmelzpunkte, dc RF-Werte

Verbdg. Nr.		Elementaranalyse		Schmp.°	dc RF-Werte (Fließmittel)
		Ber.: Gef.: C	H		
1b	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	(522,2)	41,5 3,83 41,5 3,93	I 48,6 I 48,2	152 0,27 (VI)
1c	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	(428,2)	50,5 4,71 50,6 4,82	Br 37,3 Br 37,1	136 0,21 (I)
1d	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(339,3)	63,9 5,92 63,7 5,96	Cl 20,7 Cl 20,3	145 0,26 (II)
1e	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	(360,4)	60,0 5,59 59,9 5,52	N 7,8 N 7,6	231 0,66 (III)
1f	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(300,4)	72,0 8,05 71,5 7,95	N 9,3 N 9,2	276 0,58 (VIII)
1g	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	(386,4)	68,4 6,78 68,3 6,81		206 0,44 (V)
1h	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	(302,8)	71,5 7,34 71,5 7,41		236 0,32 (V)
1i	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	(326,4)	73,6 6,74 73,2 6,94		189 0,80 (IV)
1j	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	(356,4)	67,4 6,78 67,4 6,76	N 7,86 N 7,16	183 0,33 (IV)
1k	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> Cl	(304,8)			0,58 (VI)
1l	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>3</sub>	(506,9)	42,6 3,78 42,6 3,71	Br 47,3 Br 47,0	138–139 0,48 (I)
1m	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>4</sub>	(585,9)	36,9 3,09 36,9 3,04	Br 54,5 Br 54,1	226 0,64 (I)
1n	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> I <sub>4</sub>	(773,8)	27,9 2,32 27,8 2,29	I 65,6 I 65,5	245–246 0,41 (VI)
1o	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	(298,3)	76,4 7,43 76,2 7,39		144 0,56 (IV)
1p	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	(542,6)	70,8 6,31 70,7 6,35	N 5,2 N 5,2	222 0,58 (III)
1q	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	(388,4)	61,8 6,23 61,7 6,29	N 7,2 N 7,2	205 0,38 (I)
1r	C <sub>32</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(482,7)	79,6 7,94 79,6 7,96	N 5,8 N 5,7	238–240 0,45 (III)
1s	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	(328,4)	73,1 8,60 73,1 8,44	N 8,5 N 8,5	199 0,53 (IV)
1t	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	(366,0)	66,1 6,62 66,2 6,67	Cl 18,1 Cl 17,8	134 0,59 (II)

Tab. 2: Fortsetzung

Verbdg. Nr.		Elementaranalyse			Schmp.°	dc RF-Werte (Fließmittel)
		Ber.:	Gef.:			
			C	H		
1u	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	(440,2)	65,4 65,6	8,25 8,38	N 19,1 N 18,9	162 0,79 (VII)
1v	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	(298,4)	80,5 80,4	8,74 8,77		142 0,67 (II)
1w	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	(326,5)	80,9 80,8	9,26 9,28		133 0,76 (II)
1x	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	(354,5)	81,3 81,3	9,66 9,06		115 0,88 (III)

I = Benzol, II = Toluol, III = Toluol/Aceton 9+1, IV = Toluol/Aceton 8+2, V = Toluol/Aceton 7+3, VI = Dichlormethan, VII = Toluol/Diethylamin 9+1, VIII = Dioxan.

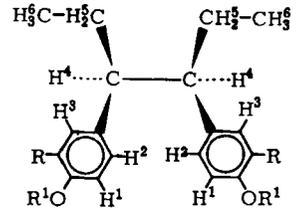
Tab. 3: UV-, IR- und Massenspektren

Verbdg. Nr.	UV: $\lambda_{\max}$ [nm] (lg $\epsilon$ )	IR [cm <sup>-1</sup> ]	MS m/e (relat. Intensität)
1b	284 (3,72)	$\nu$ (OH) 3400	522 (4 % M <sup>+</sup> ), 261 (100 % M <sup>+</sup> /2), 232 (22 % M <sup>+</sup> /2 - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 134 (30 % M <sup>+</sup> /2 - I)
1c	263 (3.58), 268 (sh) (3,55)	$\nu$ (OH) 3540	426 (4 % M <sup>+</sup> ), 213 (100 % M <sup>+</sup> /2), 184 (47 % M <sup>+</sup> /2 - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) 134 (93 % M <sup>+</sup> /2 - <sup>79</sup> Br)
1d	228 (4.01), 282 (3.39), 288 (3.35)	$\nu$ (OH) 3230	338 (9 % M <sup>+</sup> ), 169 (100 % M <sup>+</sup> /2), 152 (12 % M <sup>+</sup> /2 - OH), 140 (79 % M <sup>+</sup> /2 - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 134 (29 % M <sup>+</sup> /2 - <sup>35</sup> Cl)
1e	276 (3.86) 369 (3.16)	$\nu$ (OH) 3200 $\nu$ (NO) 1580	360 (2 % M <sup>+</sup> ), 180 (100 % M <sup>+</sup> /2), 150 (68 % M <sup>+</sup> /2 - NO), 134 (20 % M <sup>+</sup> /2 - NO <sub>2</sub> )
1f	213 (4.7), 229 (4.2) 293 (3.9)	$\nu$ (NH) 3375 $\nu$ (NH) 3295	300 (M <sup>+</sup> ), 150 (100 % M <sup>+</sup> /2)
1g	277 (3.47)	$\nu$ (OH) 3180	386 (7 % M <sup>+</sup> ), 193 (82 % M <sup>+</sup> /2), 150 (100 % M <sup>+</sup> /2 - CH <sub>3</sub> - CO)
1h	280 (3.93)	$\nu$ (OH) 3250 3180	302 (9 % M <sup>+</sup> ), 151 (100 % M <sup>+</sup> /2)
1i	256 (4.22), 334 (3,69)	$\nu$ (OH) 3240 $\nu$ (CO) 1650	326 (2 % M <sup>+</sup> ), 163 (100 % M <sup>+</sup> /2), 135 (30 % M <sup>+</sup> /2 - CHO)
1j	239 (4.15), 314 (3.66)	$\nu$ (OH) 3360	356 (3 % M <sup>+</sup> ), 178 (100 % M <sup>+</sup> /2), 162 (19 % M <sup>+</sup> /2 - O)

Tab. 3: Fortsetzung

Verbdg. Nr.	UV: $\lambda_{\max}$ [nm] (lg $\epsilon$ )	IR [cm <sup>-1</sup> ]	MS m/e (relat. Intensität)
1k			304 (4 % M <sup>+</sup> ), 169 (22 % C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> OCl <sup>+</sup> ), 140 (12 % C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> OCl <sup>+</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 135 (100 % C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sup>+</sup> ).
1l			504 (6 % M <sup>+</sup> ), 291 (20 %) (OH) Br <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 213 (100 % (OH) BrC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )
1m			582 (2 % M <sup>+</sup> ), 291 (100 % M <sup>+</sup> /2), 212 (1' % M <sup>+</sup> /2 - <sup>79</sup> Br).
1n			774 (3 % M <sup>+</sup> ), 387 (100 % M <sup>+</sup> /2), 260 (14 % M <sup>+</sup> /2 - <sup>127</sup> I), 133 (18 % - M <sup>+</sup> /2 - 2 <sup>127</sup> I).
1o	256 (4.02) 336 (3.45)	$\nu$ (OH) 3400 $\nu$ (CO) 1650	298 (3 % M <sup>+</sup> ), 163 (14 % C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 135 (100 % C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sup>+</sup> )
1p	222 (4.28), 264 (sh) (3.91) 334 (3.34)	$\nu$ (NO) asym 1530	542 (4 % M <sup>+</sup> ), 271 (34 % M <sup>+</sup> /2), 91 (100 % C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup> )
1q	259 (3.63) 332 (3.52)	$\nu$ (NO) sym 1320 $\nu$ (NO) asym 1560	388 (7 % M <sup>+</sup> ), 194 (100 % M <sup>+</sup> /2), 164 (49 % M <sup>+</sup> /2 - NO), 148 (51 % M <sup>+</sup> /2 - NO <sub>2</sub> )
1r	232 (sh) (3.94), 288 (3.63)	$\nu$ (NH) 3500 3410	482 (20 % M <sup>+</sup> ) 241 (100 % M <sup>+</sup> /2), 91 (73 % C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> <sup>+</sup> )
1s	230 (4.19) 288 (3.90)	$\nu$ (NH) 3500 3400	328 (14 % M <sup>+</sup> ), 164 (100 % M <sup>+</sup> /2), 149 (9 % M <sup>+</sup> /2 - CH <sub>3</sub> )
1t	227 (4.20) 278 (3.26) 287 (3.20)	$\nu$ (Cl) 740	366 (3 % M <sup>+</sup> ), 183 (100 % M <sup>+</sup> /2), 148 (85 % M <sup>+</sup> /2 - <sup>35</sup> Cl)
1u	235 (4.59) 278 (4.51) 347 (4.01)	-	440 (31 % M <sup>+</sup> ), 396 (13 % M <sup>+</sup> - N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 220 (100 % M <sup>+</sup> /2), 192 (82 % M <sup>+</sup> /2 - N <sub>2</sub> )
1v	226 (4.34), 275 (3.36) 282 (3.27)	-	298 (4 % M <sup>+</sup> ), 149 (100 % M <sup>+</sup> /2), 121 (30 % M <sup>+</sup> /2 - C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )
1w	-	-	326 (18 % M <sup>+</sup> ), 163 (100 % M <sup>+</sup> /2), 106 (68 % M <sup>+</sup> /2 - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> <sup>+</sup> )
1x	-	-	354 (20 % M <sup>+</sup> ), 177 (100 % M <sup>+</sup> /2), 134 (90 % M <sup>+</sup> /2 - CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ),

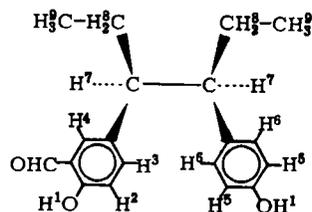
**Tab. 4:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (**1b** in Methanol, **1e** und **1f** in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , **1p**, **1r** und **1u** in  $\text{CDCl}_3$ , alle anderen in Aceton)



Verbdg. Nr.	R	R <sup>1</sup>	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9
<b>1b</b>	I	H-7	6,78 d <i>I</i> <sub>12</sub> = 8Hz	6,96 dd <i>I</i> <sub>23</sub> = 2Hz	7,47 d	2,41 t	1,1–1,7 m	0,54 t			
<b>1c</b>	Br	H-7	7,03 d <i>I</i> <sub>12</sub> = 8Hz	7,15 dd <i>I</i> <sub>23</sub> = 2Hz	7,43 d	2,59 t	1,1–1,6 m	0,53 t			
<b>1d</b>	Cl	H-7	6 H-6,9–7,3			2,56 t	1,1–1,6 m	0,53 t	8,50 s*		
<b>1e</b>	NO <sub>2</sub>	H-7	7,16 d <i>I</i> <sub>12</sub> = 9Hz	7,48 dd <i>I</i> <sub>23</sub> = 2Hz	7,78 d	2,59 t	1,1–1,7 m	0,56 t			
<b>1f</b>	NH <sub>2</sub> <sup>δ</sup>	H-7	6 H-6,2–6,8			2,42 t	0,8–1,6 m	0,48 t	4,4*	3,4 s*	
<b>1g</b>	-OOC-CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	H-7	7,04 d <i>I</i> <sub>12</sub> = 8Hz	6,89 dd <i>I</i> <sub>23</sub> = 2Hz	6,75 d	2,51 t	1,1–1,6 m	0,53 t	8,25 s*	2,1 s	
<b>1h</b>	OH	H-7	6,79 d	6,53 dd	6,74 d	2,38 t	1,0–1,5 m	0,50 t	7,56* (breit)		
<b>1i</b>	CH <sup>δ</sup> =O	H-7	6 H-7,1–7,7			2,48 t	1,1–1,7 m	0,52 t		10,20 s	
<b>1j</b>	CH <sup>δ</sup> =NOH <sup>ρ</sup>	H-7	6 H-6,8–7,3			2,53 t	1,1–1,7 m	0,54 t	9,96 s*	8,46 s	10,70 s
<b>1p</b>	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> <sup>δ</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	6 H-7,0–7,6			2,54 t	1,2–1,7 m	0,59 t	7,0–7,6 m	5,22 s	
<b>1q</b>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	7,31 d <i>I</i> <sub>12</sub> = 8Hz	7,56 dd <i>I</i> <sub>23</sub> = 2Hz	7,72 d	2,53 t	1,2–1,6 m	0,56 t	4,00 s		
<b>1r</b>	NH <sub>2</sub> <sup>δ</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> <sup>δ</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	6 H-6,4–7,4			2,34 t	1,1–1,6 m	0,54 t		6,4–7,4 m	5,06 s
<b>1s</b>	NH <sub>2</sub> <sup>δ</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	6,81 d <i>I</i> <sub>12</sub> = 8Hz	6,47 dd <i>I</i> <sub>23</sub> = 2Hz	6,63 d	2,34 t	1,1–1,5 m	0,50 t	4,28 s*	3,84	
<b>1t</b>	Cl	CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	6 H-6,9–7,5			2,67 t	1,1–1,6 m	0,38 t	3,92 s		
<b>1u</b>	N=N-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	6 H-6,9–7,3			2,53 t	1,2–1,6 m	0,42 t	3,42 s	3,95 s	
	R	R <sup>1</sup>	H-1 und	H-7	H-2 und	H-3	H-4	H-5	H-6	H-8	H-9
<b>1v</b>	H-7	CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	4 H-7,22 d		4 H-6,92 d		2,58 t	1,0–1,6 m	0,20 t	3,83 s	
<b>1w</b>	H-7	CH <sub>2</sub> <sup>δ</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	4 H-7,04 d		4 H-6,75 d		2,42 t	1,1–1,5 m	0,49 t	3,95 q	3,13 t
<b>1x</b>	H-7	CH <sub>2</sub> <sup>δ</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>δ</sup>	4 H-7,18 d		4 H-6,90 d		2,55 t	1,1–1,5 m	0,50 t	4,57 sept	1,31 d

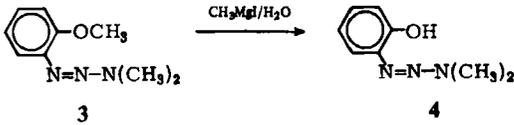
\* mit D<sub>2</sub>O ausschüttelbar.

**Tab. 5:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1o**



	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-10
<b>1o</b>	8,14*s	7,16 d	7,56 dd	7,69 d	7,16 d	6,87 d	2,62 t	1,0–1,6 m	0,53 t	10,15 s

\* mit D<sub>2</sub>O austauschbar.



Die Bindungsstudien wurden im Institut für Veterinärmedizin des Bundesgesundheitsamtes in Berlin durchgeführt. Wir danken den Herren Dr. Dr. B. Schlatterer und Priv. Doz. Dr. D. Arnold für die Hilfe bei den Untersuchungen.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: nicht kor., Kofler Heitzschmikroskop. *Elektronenspektren*: Beckman-Spektralphotometer 24, in Methanol. *IR-Spektren*: Beckman-Infrarot-Spektralphotometer IR 20AX und Acculab 2 in KBr. *<sup>1</sup>H-NMR*: Bruker WP-80, TMS als int. Standard. *MS*: Varian CH7, Direkteinlaß, Elektronenstoßionisation 70 eV. *Elementaranalysen*: Mikroanalyt. Laboratorium Ilse Beetz, 8640 Kronach/Ofr. *DC*: Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-PSC-Glasfertigplatten, Schichtdicke 0,25 mm. Kammersättigung, Detektion UV-Licht  $\lambda_{254}$ ; Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Glasfertigplatten, Fa. Merck, Darmstadt, Schichtdicke 2 mm.

#### Iodierung des Hexestrols

- a) nach <sup>10)</sup>. Umkristallisation des Rohprodukts aus Benzol-Petrolether 50–60°. Ausb. an **1b** 61 %.
- b) nach <sup>9)</sup>. Isolierung von **1b** und **1n** durch präp. DC.

#### Bromierung des Hexestrols

- a) Eine Lösung von 0,54 g (2 mmol) **1a** und 0,54 g (4 mmol) N-Bromacetamid in wasserfreiem Ethanol wird 15 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein gelb gefärbtes Rohprodukt, aus welchem **1l** und **1m** durch präp. DC isoliert werden.
- b) Eine Lösung von 0,54 g (2 mmol) **1a** in Essigsäure wird bei 40° mit 1,2 g (4 mmol) Quecksilber(II)-acetat und tropfenweise einer heiß gesättigten Lösung von 0,54 g (4 mmol) N-Bromacetamid in Essigsäure versetzt. Nach 12 h Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch i. Vak. eingengt und mit Wasser verdünnt. Nach Entfernen des nicht umgesetzten **1a** durch Umkristallisation aus verdünntem Ethanol erhält man 0,51 g (53 %) reines **1c**.

#### meso-4,4'-(1,2-Diethylethylen)bis(2-aminophenol) (**1f**)

Darstellung nach <sup>7)</sup>.

#### meso-3,4-bis(4-benzyloxy-3-nitrophenyl)hexan (**1p**)

Zu einer Lösung von 6,6 g (0,02 mol) **1e** und 2,24 g Kaliumhydroxid in 90proz. Ethanol werden 6,84 g (0,04 mol) Benzylbromid gegeben. Das Gemisch wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der gelbbraune Niederschlag getrocknet. Aus Aceton 4,65 g (43 %) reines **1p**.

*meso-3,3'-(1,2-Diethylethylen)bis(6-benzyloxylanilin) (1r)*

Zu einer siedenden Lösung von 8,13 g (0,015 mol) **1p** in einem Gemisch aus 1 l Aceton, 180 ml Wasser und 225 ml N-NaOH werden 60 g Natriumdithionit gegeben. Die Mischung wird 30 min unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Die Lösung wird, falls erforderlich, durch weitere Zugabe von 0,1 N-NaOH alkalisch gehalten. Nach 30 min werden erneut 18 g Natriumdithionit zugesetzt. Nach Abschluß der Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und mit 10proz. Essigsäure neutralisiert. Man hält die Suspension 2 h bei 100° und wäscht den Niederschlag mit Methanol. Nach dem Trocknen erhält man 3,2 g (44 %) an reinem **1r**.

*meso-3,4-Bis(4-methoxy-3-nitrophenyl)hexan (1q)*

Eine siedende Lösung von 1,1 g (0,044 mol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser wird in kleinen Anteilen mit 3,6 g (0,01 mol) **1e** versetzt und bis zur vollständigen Lösung weiter erhitzt. Anschließend wird das Wasser entfernt und das zurückbleibende rote Natriumsalz fein pulverisiert. Den Rest des Wassers entfernt man durch azeotrope Destillation mit Benzol. Nach Zugabe von 7,6 g (0,06 mol) Dimethylsulfat erhitzt man die erhaltene Suspension 7 h unter Rückfluß, zerstört nach dem Abkühlen das überschüssige Dimethylsulfat mit Ammoniak, alkalisiert mit 20 ml 1proz. Natronlauge und entfernt das Benzol i. Vak. Das ausfallende Rohprodukt wird mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1,4 g (36 %) **1q** als schwach gelb gefärbte Substanz.

*meso-3,3'-(1,2-Diethylethylen)bis(6-methoxyanilin) (1s)*

Eine Lösung von 7,8 g (0,02 mol) **1q** in 300 ml 99proz. Ethanol wird bei 40° mit 4,0 g einer 80proz. Hydrazinhydratlösung (0,1 mol Hydrazin) und in kleinen Anteilen mit frisch bereitetem neutralem Raney-Nickel versetzt, bis bei weiterer Katalysatorzugabe keine erneute Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, vom Raney-Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es verbleiben 5,1 g (78 %) eines rotbraunen Rohprodukts von **1s**, das für analytische Zwecke durch präp. DC gereinigt wird.

*meso-3,4-Bis(3-chlor-4-methoxyphenyl)hexan (1t)*

Eine Suspension von 1,04 g (3 mmol) **1s** in 30 ml 1proz. Salzsäure wird bei 1–5° mit 456 mg (6,6 mmol) Natriumnitrit diazotiert. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Nitrit mit Harnstoff zerstört. Die kalte Diazoniumlösung tropft man unter kräftigem Rühren in eine ebenfalls gekühlte Lösung von 654 mg Kupfer(I)-chlorid und einer geringen Menge Kupfer(II)-chlorid in 10 ml 30proz. Salzsäure. Nach 30 min extrahiert man dreimal mit je 30 ml Ether. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch präp. DC gereinigt. Man erhält 200 mg (20 %) **1t** in Form weißer Kristalle.

*Spaltung des Methylethers 1t mit Essigsäure/Bromwasserstoff*

186 mg (0,5 mmol) **1t** werden in einem Gemisch aus gleichen Gewichtsteilen Essigsäure und 48proz. Bromwasserstoffsäure **1h** unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether extrahiert, der Etherextrakt i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Wasser umkristallisiert. **1k** wird aus dem erhaltenen Rohprodukt durch präp. DC isoliert.

### Spaltung des Methylethers **1t** mit Bortrifluoridetherat

183 mg (0,5 mmol) **1t** werden in 8 ml Acetanhydrid und 2 ml absol. Ether gelöst und mit 1,4 ml frisch dest. Bortrifluoridetherat gleicher Temp. versetzt. Nach 24 h Stehen bei Raumtemp. gießt man auf 20 g Eiswasser und extrahiert den gelben Niederschlag nach einigen h mit Ether. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. hydrolysiert man das erhaltene Rohprodukt des Diacetats von **1d** mit 5proz. ethanolischer Kalilauge, entfernt das Lösungsmittel weitgehend i. Vak., verdünnt mit 15 ml Wasser und extrahiert erneut mit Ether. Aus dem Rückstand des Etherextrakts lassen sich durch präp. DC 6,5 mg (5 %) des reinen **1d** isolieren.

### Direkte Chlorierung des Hexestrols (**1a**)

Zu einer Suspension von 1,08 g (4 mmol) **1a** in 30 ml Tetrachlormethan gibt man tropfenweise 864 mg (8 mmol) tert.-Butylhypochlorit gelöst in 5 ml Tetrachlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Aus Aceton 1,1 g (80 %) **1d** in Form weißer Kristalle.

### meso-4,4'-(1,2-Diethylethylen)bis(brenzkatechin) (**1h**)

Nach <sup>17)</sup> über die Zwischenstufen **2** und **1g**. Ausb. an **1h** 52 %.

### meso-3,4-Bis(4-methoxyphenyl)hexan (**1v**)

Eine Lösung von 2,7 g (0,01 mol) **1a** in 50 ml Methanol wird tropfenweise mit 300 ml einer frisch bereiteten Diazomethanolösung versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1,6 g (54 %) **1w** in Form weißer Kristalle.

### C-Alkylierungsversuche des Hexestrols

a) *Ethylierung*: Eine Lösung von 810 mg (3 mmol) **1a** in 10 ml wasserfreiem Ethanol wird nach Zugabe von 2,54 g (19 mmol) Aluminium(III)-chlorid 40 h im Autoklaven auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemp. mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Aus dem Rückstand des Etherextrakts lassen sich durch präp. DC 30 mg (3 %) reines **1w** isolieren.

b) *Isopropylierung*: Durch analoge Darstellung erhält man aus **1a** und Isopropanol mit dem gleichen Katalysator bei 140° und einer Reaktionszeit von 30 h 5 % analytisch reines **1x**.

### meso-3,3'-(1,2-Diethylethylen)bis(6-hydroxybenzaldehyd) (**1i**)

Zu einer siedenden Lösung von 540 mg (2 mmol) **1a** in 5 ml 96proz. Ethanol und 960 mg (8 mmol) Chloroform gibt man tropfenweise eine Lösung von 1,9 g Natriumhydroxid in 12 ml Wasser und erhitzt 16 h unter Rückfluß. Aus dem sich abscheidenden gelb-braun gefärbten Rohprodukt lassen sich durch präp. DC 67 mg (10 %) **1i** und 143 mg (24 %) **1o** isolieren.

### meso-3,3'-(1,2-Diethylethylen)bis(6-hydroxybenzaldehydoxim) (**1j**)

Eine Lösung von 326 mg (1 mmol) **1i** in 30 ml 96proz. Ethanol wird mit 1,38 g (0,02 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,84 g (0,02 mol) Kaliumacetat 2 h unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsgemisch heiß filtriert. Das Oxim wird durch Verdünnen mit 10 ml Wasser zur Kristallisation gebracht. Aus Ethanol 157 mg (55 %) analytisch reines **1j** in Form nahezu weißer Kristalle.

**3,4-Bis[4-methoxy-3-(3,3-dimethyltriazeno)phenyl]hexan (1u)**

Eine aus 328 mg (1 mmol) **1s** 30 ml (3,5 mmol) 0,4proz. Salzsäure und 152 mg (2,2 mmol) Natriumnitrit bereitete Diazoniumlösung wird tropfenweise bei 0–5° zu einer eisgekühlten Lösung von 620 mg (5 mmol) Natriumcarbonat und 120 mg (2,6 mmol) Dimethylamin in 10 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird unter Eiskühlung 30 min gerührt und 3mal mit je 20 ml Ether extrahiert. Der Rückstand des über Calciumchlorid getrockneten Etherextrakts wird mit Methanol gewaschen und aus Benzol-Petrolether umkristallisiert. Man erhält 205 mg (47 %) reines **1u**.

**1-(2-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyltriazin (3)**

Eine aus 1,23 g (0,01 mol) o-Anisidin, 30 ml (0,017 mmol) 2,1proz. Salzsäure und 760 mg (0,011 mol) Natriumnitrit bereitete Diazoniumlösung wird tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 3,1 g (0,025 mol) Natriumcarbonat und 585 mg (0,013 mol) Dimethylamin in 20 ml Wasser gegeben und 30 min unter Eiskühlung gerührt. Nach dreimaliger Extraktion mit je 30 ml Ether werden die vereinigten Etherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und der Ether i. Vak. entfernt. Man erhält 1,3 g (73 %) **3** in Form eines rot gefärbten Öls, welches durch Vak. Dest. (90°, 266 Pa = 2 Torr) gereinigt wird.

**2-(3,3-Dimethyltriazeno)phenol (4)**

79 mg (1 mmol) **3** werden in 5 ml einer etherischen Lösung von Methylmagnesiumiodid (95 mg Magnesium + 0,6 g Methyljodid) gelöst. Der Ether wird i. Vak. entfernt. Die Reaktion tritt bereits durch Reiben an der Glaswand ein und zeigt sich durch Gasentwicklung und Aufblähen des Reaktionsgemisches. Das poröse Reaktionsgemisch wird mit 20 ml einer Mischung aus 2 T. Ether, 2 T. 96proz. Ethanol und 4 T. Wasser versetzt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Aus dem öligen Rückstand des über Natriumsulfat getrockneten Etherextrakts wird **4** durch präp. DC isoliert..

**Literatur**

- 1 S.G. Korenman, *Steroids* 13, 163 (1969).
- 2 G. Leclercq und U.C. Heuson, *Biochem. Biophys. Acta* 560, 427 (1979).
- 3 M. Lippman, *Cancer Treatment Rep.* 62, 1259 (1978).
- 4 Cytotoxic Estrogens in Hormone Receptive Tumors, Herausg. J. Raus, H. Martens und G. Leclercq, Academic Press, London 1980.
- 5 R. Hähnel, E. Twaddle und T. Ratajczak, *J. Steroid Biochem.* 4, 21 (1973).
- 6 L. Terenius, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 31, 441 (1971).
- 7 H. Hamacher, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 184 (1978).
- 8 H. Hamacher, *Arzneim. Forsch.* 29, 463 (1979).
- 9 J.A. Katzenellenbogen und H.M. Hsiung, *Biochemistry* 14, 8 (1975).
- 10 A. Hillmann-Elies, *Z. Naturforsch.* 8b, 527 (1953).
- 11 R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 1625 (1940).
- 12 P.D. Edwards und D.L.D. Forster, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1973, 2400.
- 13 Dissert. W. Leonhards, Marburg 1952; ref. bei E. Pfeil, *Angew. Chem.* 65, 155 (1953).
- 14 G. Castelfranchi und E.P. Perrotti, *Ann. Chim.* 47, 1201 (1957).
- 15 D. Ginsburg, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 2723 (1951).
- 16 J. de Jonge und R. Dijkstra, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 67, 328 (1948).
- 17 F. Wessely, J. Kotlan und F. Sinwel, *Monatsh. Chem.* 83, 902 (1952).

- 18 R.C. Huston und T.Y. Hsier, J. Am. Chem. Soc. 58, 439 (1936).  
19 F.J. Sowa, G.F. Hennion und J.A. Newland, J. Am. Chem. Soc. 57, 709 (1935).  
20 H. Gross, A. Rieche und G. Matthey, Chem. Ber. 96, 308 (1962).  
21 E. Zaije und F. Wessely, D.R.P. 701402; ref. C.A. 35, 7661 (1941).

[Ph 329]

## Kurzmitteilungen

### Notiz zur Darstellung des N-Methylisopropylamins

Mohammed Al Shaik, Herbert Oelschläger\* und Dietrich Rothley

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M.,  
Georg-Voigt-Str. 14, 6000 Frankfurt a.M.

Eingegangen am 12. Dezember 1980, in veränderter Form am 13. Februar 1981

Zur Darstellung potentieller Pharmaka werden bevorzugt Dialkylamine mit gleichem Alkyl herangezogen. N-Methylalkylamine bieten gelegentlich unter pharmakokinetischen Aspekten therapeutische Vorzüge, weil die oxidative N-Desmethylierung Vorrang vor der Abspaltung des größeren Alkylrestes hat.<sup>1)</sup>

N-Methylisopropylamin (**1**) ist derzeit ein sehr teures sekundäres Amin und nur schwierig zu beschaffen.\*\*<sup>1)</sup> Als brauchbares Verfahren zur Darstellung von **1** werden in der Literatur die Umsetzung von Isopropylamin nach *Hinsberg*<sup>2)</sup> (Ausb. über 3 Stufen ca. 50 % d.Th.) und die reduktive Aminierung von Aceton<sup>3)</sup> (Ausb. ca. 65 % d.Th.) durch katalytische Hydrierung empfohlen. Ein gravierender Nachteil der *Hinsberg*-Methode ist die schwierige Spaltung der Sulfonamide im Rohr bei 150–220° durch Erhitzen mit konz. Salzsäure.

Als wir versuchten, diese Spaltung durch Erhitzen mit 75proz. Schwefelsäure im offenen Gefäß durchzuführen (Ansatz 200 g N-Methyl-N-isopropylbenzolsulfonamid), trat eine intensive Gasbildung auf. Das Gas war Propen, denn nach Alkalisierung des Ansatzes wurde als zweite Komponente des 1-Zerfalls Methylamin identifiziert. Die Ausbeute an **1** sank durch diese unerwartete Nebenreaktion auf ca. 10 % der Theorie ab. – Die reduktive Spaltung des Sulfonamids nach *Klamann* und *Hofbauer*<sup>4)</sup> mit Na/Amylalkohol gelang nicht.

\*\*<sup>1)</sup> Lieferant in der BRD: Atlanta, Carl-Benz-Str. 7, 6900 Heidelberg 1, Preis für 10 g ca. DM 125,-.