

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 184–195 (1978)

Harald Hamacher

### Potentielle Antineoplastica, III<sup>1)</sup>

## N-Lostderivate des Diäthylstilböstrols und des Hexöstrols mit freien phenolischen Hydroxylgruppen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen  
(Eingegangen am 24. März 1977)

---

Ausgehend von Diäthylstilböstrol bzw. Hexöstrol werden die Lostverbindungen 8 und 15 als potentielle mammatrope Antineoplastica synthetisiert. Beide Verbindungen werden irreversibel an den cytoplasmatischen Östrogenrezeptor gebunden. Die Rezeptoraffinität ist um den Faktor  $10^4$  niedriger als die des Östradiols.

### Potential Antineoplastics, III<sup>1)</sup>: N-Mustard Derivatives of Diethylstilbestrol and Hexestrol with Free Phenolic Hydroxy Groups

The mustard compounds 8 and 15 are synthesized as potential mammatropic antineoplastics starting from diethylstilbestrol and hexestrol, respectively. Both compounds are irreversibly bound to the cytoplasmic estrogen receptor. The binding affinity is  $10^4$  times lower than that of  $17\beta$ -estradiol.

---

Die Hypothese, daß die Verknüpfung cytotoxischer Wirkgruppen mit östrophilen Carriern zu Antineoplastica mit selektiver Wirkung auf Tumoren des weiblichen Genitaltrakts sowie insbesondere auf Mammatumoren führen könnte<sup>1)</sup>, wird durch neuere differentialdiagnostische Befunde bestärkt. Die jüngsten mit Hilfe verbesserter biochemischer Testmethoden an einem größeren Patientengut durchgeführten Gewebsuntersuchungen ergaben, daß der Anteil menschlicher Mammacarcinome mit spezifischen cytoplasmatischen Östrogenrezeptoren offenbar noch wesentlich höher ist als ursprünglich angenommen<sup>2)</sup>. Heuson und Leclerq konnten in 138 von 164 Primärtumoren der weiblichen Brust (84 %) Östrogenrezeptoren in unterschiedlicher Konzentration nachweisen. Von 73 Proben aus metastasierendem Gewebe erwiesen

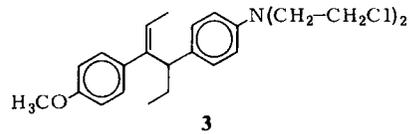
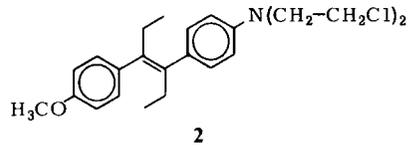
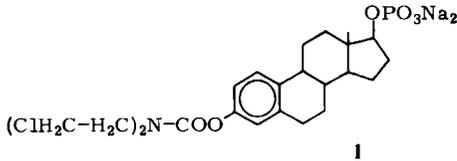
---

1 II. Mitt.: H. Hamacher und B. Brecht, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 662 (1977).

2 G. Leclerq und J. C. Heuson, Curr. Probl.-Cancer 1, 3 (1976).

sich 58 (79 %) als rezeptorpositiv. Erste Befunde an Carcinomen der männlichen Brust lassen hier eine ähnlich hohe Quote östrogenrezeptorhaltiger Tumoren erwarten.

In den bisher bekannten und auf ihre antineoplastische Wirkung geprüften Lostderivaten von östrophilen Verbindungen ist der alkylierende Rest meist über phenolische Hydroxylgruppen mit dem Carrier verbunden. Estramustinphosphat (1), welches unter der Handelsbezeichnung Estracyt<sup>®</sup> zur Behandlung des Prostatacarci-



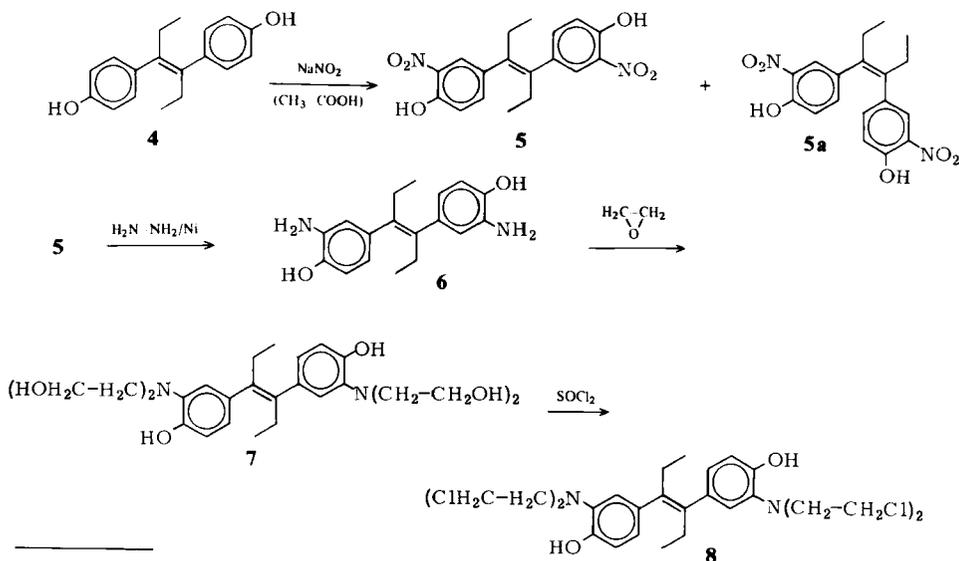
noms Verwendung findet, sowie zwei weitere Lostderivate des Östradiols bzw. Diäthylstilböstrols weisen in unveränderter Form eine höchstens minimale Affinität zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor auf. Die beobachtete geringfügige Rezeptorbindung ist möglicherweise auf die unter den Testbedingungen erfolgende Freisetzung der östrophilen Carrier selbst zurückzuführen<sup>2)3)4)</sup>. Als potentielle Transportformen mammatroper latenter Alkylantien kommt ihnen somit keine Bedeutung zu. Auch die von uns synthetisierten 2- bzw. 3-Hexene 2 und 3<sup>1)</sup>, denen die für die Rezeptorhaftung wichtigen freien Hydroxylgruppen fehlen, werden in der vorliegenden Form nicht an die Östrogenrezeptoren gebunden. 3 hat sich inzwischen auch am DMBA-induzierten Mammacarcinom der Ratte als wirkungslos erwiesen.

Günstigere Eigenschaften bezüglich einer selektiven antineoplastischen Wirkung auf östrogenrezeptorhaltige Tumoren sind von solchen Verbindungen zu erwarten, in denen beide Hydroxylgruppen der östrophilen Carrier frei sind. Gleichzeitig sollte die alkylierende Gruppe möglichst fest an das Trägermolekül gebunden sein, damit sie nicht durch spontane hydrolytische oder enzymatische Abspaltung vor Erreichen der Tumorzelle verlorengeht.

3 G. Leclerq, J.-C. Heuson und M.-C. Deboel, Eur. J. Drug Metabolism Pharmacokinetics 1976, 77.

4 G. Leclerq, M.-C. Deboel und J.-C. Heuson, Int. J. Cancer 18, 750 (1976).

Ausgehend von Diäthylstilböstrol (**4**) bzw. Hexöstrol (**11**) wurden daher das Diäthylstilböstrolderivat **8** und die entsprechende Hexöstrolverbindung **15** mit jeweils einem N-Lostsubstituenten in Orthostellung zu den beiden Hydroxylgruppen der Aromaten dargestellt. Die Nitrierung des Diäthylstilböstrols erwies sich wegen dessen Oxidierbarkeit sowie seiner Isomerisierungs- und Polymerisierungstendenz erwartungsgemäß als schwierig. Mit stöchiometrischen Mengen 65 proz. oder 22 proz. Salpetersäure, die sonst zur schonenden Nitrierung von Phenolen Verwendung finden, ließ sich keine befriedigende Umsetzung erzielen. Günstigere Ergebnisse lieferte die Nitrierung mit Natriumnitrit in Essigsäure. Auch unter diesen Bedingungen wurden stets kompliziert zusammengesetzte Reaktionsgemische erhalten, aus denen jedoch säulenchromatographisch zwei intensiv gelb gefärbte und in ihrer elementaren Zusammensetzung identische Produkte isoliert werden konnten. Die Massenspektren beider Verbindungen erwiesen sich ebenfalls als weitgehend identisch. Die Molekülpeaks bei  $m/e$  358 und weitere charakteristische Fragmentationen zeigen, daß es sich um isomere Dinitroderivate des Diäthylstilböstrols handelt. Es lag die Vermutung nahe, daß unter den Nitrierungsbedingungen eine cis-trans-Isomerisierung eingetreten war. Diese Annahme wurde durch das Verhalten beider Nitroprodukte bei der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie bestätigt. Wird reines trans-Diäthylstilböstrol an Kieselgel chromatographiert, so beobachtet man mit fast allen Fließmitteln einen kleinen Nebenfleck der entsprechenden cis-Verbindung, die durch Isomerisierung des trans-Isomers unter den chromatographischen Bedingungen entsteht<sup>5) 6)</sup>.



5 P. L. Schuller, J. Chromatogr. *31*, 237 (1967).

6 C. Dorlet, J. Pharm. Belg. *24*, 199 (1969).

Da die cis-trans-Isomerisierung reversibel ist, läßt sich durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie mit dem gleichen Fließmittel nachweisen, daß es sich bei dem beobachteten Nebenleck tatsächlich um eine Artefaktbildung bei der Chromatographie und nicht etwa um eine Verunreinigung des Diäthylstilböstrols handelt<sup>7)</sup>. Das gleiche Verhalten der Artefaktbildung bei der Dünnschichtchromatographie zeigen auch die Diäthylstilböstrol-derivate 5, 5a, 6 und 8. Lediglich bei der Hydroxyäthylverbindung 7 ist sie wegen des starken tailing-Effektes in allen geprüften Fließmitteln nicht nachweisbar. Auch lassen sich die beiden isomeren Nitrierungsprodukte des Diäthylstilböstrols durch zweidimensionale Dünnschichtchromatographie an Kieselgel reversibel ineinander umwandeln.

Den Beweis der cis-trans-Isomerie der beiden Dinitroprodukte liefern die Protonenresonanzspektren. Im Spektrum des trans-Isomers 5 (Abb. 1) liegt das Triplet der Methylgruppe aus dem Äthylsubstituenten bei 0,82 ppm und das Quartett der Methylengruppen bei 2,17 ppm. Die entsprechenden Signale der cis-Verbindung 5a (Abb. 2) sind erwartungsgemäß nach tieferem Feld verschoben. Das Triplet der Methylgruppe wird hier bei 0,97 ppm, das Quartett der Methylengruppe bei 2,58 ppm beobachtet. Im aromatischen Bereich findet man in Übereinstimmung mit den cis- und trans-Isomeren des Diäthylstilböstrols<sup>7)</sup> und anderen früher beschriebenen  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diäthylstilbenen<sup>1)</sup> das umgekehrte Verhalten. Die aromatischen Protonen der trans-Verbindung absorbieren bei tieferem Feld.

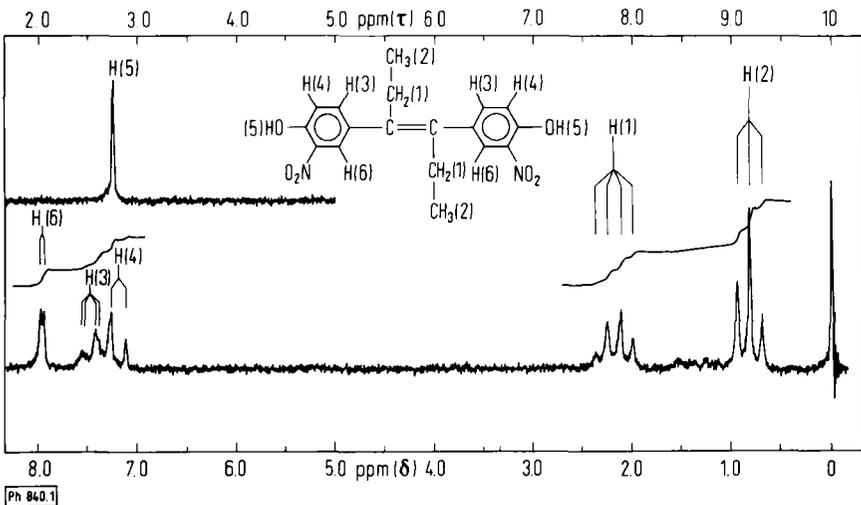


Abb. 1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 5

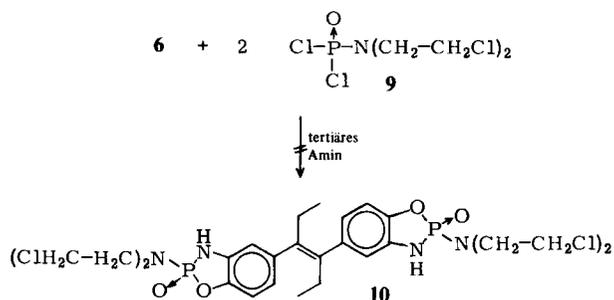
7 nicht publizierte Untersuchungen zur cis-trans-Isomerisierung des Diäthylstilböstrols von W. Geiger und H. Hamacher.



in Äthanol im Autoklaven bei 90° führte nicht zum Erfolg. Hingegen konnte 7 in guten Ausbeuten erhalten werden, wenn das Ausgangsprodukt 6 mit der vierfach molaren Menge Essigsäure ohne Lösungsmittelzusatz in überschüssigem Äthylenoxid suspendiert wurde. Die Reaktionszeit betrug dann zwar mehrere Tage, doch wurde eine selektive Umsetzung erreicht. Der Verzicht auf den Essigsäurezusatz beschleunigt die Reaktion erheblich, es werden aber – wahrscheinlich durch gleichzeitige Hydroxyäthylierung der phenolischen Hydroxylgruppe – komplizierte Reaktionsgemische erhalten, aus denen 7 nur schwer und in schlechten Ausbeuten isoliert werden kann. Nach mehrtätiger Umsetzung in Abwesenheit von Essigsäure ist das gewünschte Hydroxyäthylprodukt 7 im Reaktionsgemisch vollständig verschwunden.

Die Überführung von 7 in die entsprechende Lostverbindung 8 gelingt auf direktem Wege ohne Schutz der phenolischen Hydroxylgruppen durch Chlorierung mit Thionylchlorid in Dioxan. Allerdings kann auf eine säulenchromatographische Trennung des Reaktionsgemisches nicht verzichtet werden, und es wird eine Ausbeute an analysenreinem Produkt von nur etwa 12 % erzielt.

Der Versuch, die Aminoverbindung 6 durch Umsetzung mit Phosphorsäure-bis-(2-chloräthyl)-amid-dichlorid (9) in Gegenwart tertiärer Amine in die cyclophosphamidartige Verbindung 10 zu überführen, – eine ähnliche Cyclisierungsreaktion ist von Zimmer und Sill<sup>10)</sup> für 7-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin beschrieben worden – gelang nicht. Es wurden stets Reaktionsgemische erhalten, aus denen das gewünschte Cyclisierungsprodukt auch auf chromatographischem Wege nicht isoliert werden konnte.

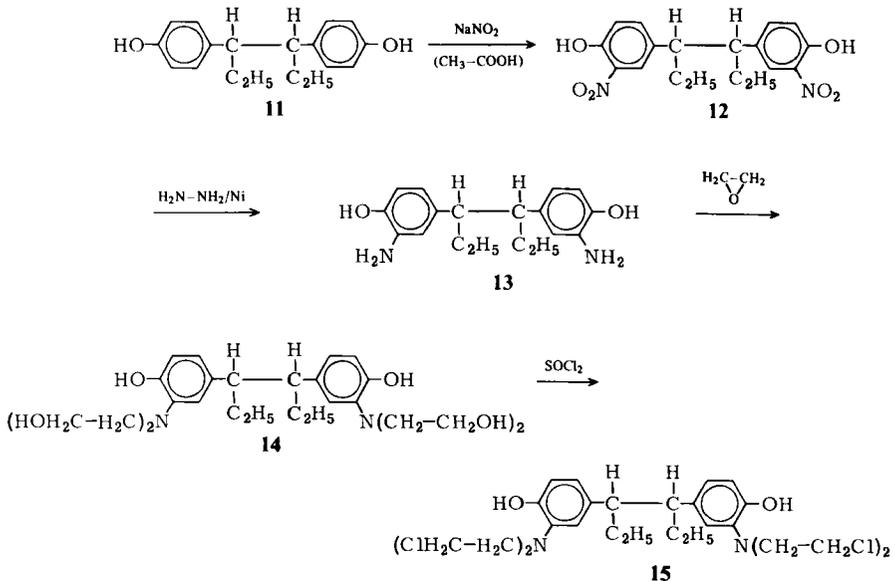


Aus Hexöstrol (11) konnte analog zur Synthese von 8 die Lostverbindung 15 dargestellt werden. Die Dinitroverbindung 12 und die Diaminoverbindung 13 sind bereits von Hillmann-Elies und Hillmann<sup>11)</sup> beschrieben worden. Die genannten Autoren hatten die Nitrierung des Hexöstrols mit 70 proz. Salpetersäure in Essigsäure bei 35° durchgeführt, über die Ausbeuten jedoch keine Angaben gemacht. Unter den

10 H. Zimmer und A. D. Sill, *Arzneim. Forsch.* 14, 150 (1964).

11 A. Hillmann-Elies und G. Hillmann, *Z. Naturforsch. Teil B* 8, 527 (1953).

für die Nitrierung des Diäthylstilböstrols genannten Bedingungen mit Natriumnitrit konnte die Nitroverbindung **12** im Gegensatz zu **5** bzw. **5a** in guten Ausbeuten von 70 bis 80 % dargestellt werden. Hohe Verluste mußten hingegen auch hier im letzten Reaktionsschritt bei der direkten Chlorierung des phenolischen Hydroxyäthylamins **14** hingenommen werden.



Das Diäthylstilböstrolerivat **8** und das Hexöstrol-Lostderivat **15** werden an den cytoplasmatischen Östrogenrezeptor gebunden<sup>2)\*</sup>). Die Rezeptoraffinität ist jedoch um den Faktor  $10^4$  geringer als die des Östradiols. Da die Dissoziationskonstante des Östradiol-Rezeptorkomplexes mit  $10^{-10}$  bis  $10^{-9}$  aber extrem niedrig ist, könnte die Rezeptoraffinität von **8** und **15** möglicherweise ausreichen, um die Verbindungen in den Zellkernen östrogenabhängiger Tumoren anzureichern. Unter therapeutischem Aspekt von besonderem Interesse ist, daß beide Verbindungen im Gegensatz zu Estramustin und anderen in der Literatur beschriebenen Östrogenderivaten mit labil gebundenen Lostgruppen bei fehlender östrogenen Wirkung irreversibel an die Rezeptoren gebunden werden. Weitere biologische Prüfungen unter anderem am DMBA-induzierten Mammacarcinom der Ratte werden daher zur Zeit durchgeführt.

\* Den Herren Dr. J. C. Heuson und Dr. G. Leclercq sowie deren Mitarbeitern, Institut Jules Bordet der freien Universität Brüssel, gilt für die Durchführung der biochemischen und biologischen Untersuchungen mein besonderer Dank.

## Experimenteller Teil

*IR (KBr)*: Beckman Aculab 2. – *UV* (Methanol): Zeiss PMQ II. –  $^1\text{H-NMR}$ : Varian A-60, als 10 Proz. Lösung mit Tetramethylsilan als inn. Stand. – *MS* (70eV): CH-7, Varian Mat, Direkt-einlaß. *Schmp.*: Metallblock DAB 7, unkor. *Elementaranalytische Untersuchungen*: Mikroanalytische Laboratorien der Fa. Ilse Beetz, Kronach, und des Pharmazeutischen Instituts der Universität Tübingen. *DC*: Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Glasfertigplatten der Fa. Merck, Schichtdicke 0,25 mm, Kammersättigung. *Detektion UV-Licht*  $\lambda_{254}$ . *SC*: Sorbens Kieselgel 60, Korngröße 0,2–0,5 mm, der Fa. Merck. Das Sorbens wird mit dem Fließmittel in eine geeignete Glasröhre eingeschlämmt. Das zu trennende Gemisch wird in Aceton gelöst und durch Eindampfen der Lösung in Gegenwart eines Teils des Sorbens an diesem adsorbiert. Das Adsorbat wird in das überstehende Fließmittel der gefüllten Säule eingestreut. Fließmittel: frisch destilliertes Benzol.

### Darstellung der Lostverbindungen 8 und 15

#### *Nitrierung des Diäthylstilböstrols*

26,8 g (0,1 mol) Diäthylstilböstrol werden bei 50° in 1 l Essigsäure gelöst. Die Lösung wird rasch abgekühlt und bei 30° unter kräftigem Rühren in kleinen Anteilen mit insgesamt 62,1 g (0,9 mol) Natriumnitrit versetzt. Nach 24-stdg. Rühren bei Raumtemp. wird mit 3 l Wasser verdünnt und vom ausfallenden gelborangefarbenen Niederschlag abfiltriert. Nach Digerieren mit 700 ml Wasser wird erneut scharf abgesaugt und das restliche Wasser durch wiederholte Zugabe von Äthanol und Eindampfen i. Vak. entfernt. Es verbleiben 35,8 g eines rotbraun gefärbten Rohprodukts, aus dem sich das cis- und das trans-Isomer der Dinitroverbindung durch sc Trennung (700 g Kieselgel) und wiederholtes Umkristallisieren der Rückstände aus den geeigneten Fraktionen in Form gelber bzw. gelborange gefärbter Kristalle isolieren lassen.

#### *trans-3,4-Bis(3-amino-4-hydroxyphenyl)-3-hexen (6)*

7,44 g (0,021 mol) 5 werden mit 300 ml Äthanol bis zum Sieden erhitzt, mit 33 g einer 80 Proz. Hydrazinhydratlösung (0,53 mol N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) und nach raschem Abkühlen auf 50° so lange unter Rühren mit frisch vorbereitetem neutralem in Äthanol suspendiertem Raney-Nickel versetzt, bis bei erneuter Katalysatorzugabe keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Anschließend erhitzt man noch 1 Std. unter Rückfluß und filtriert das heiße Reaktionsgemisch. Nach Waschen des Filterrückstandes mit 250 ml siedendem Äthanol werden die vereinigten Filtrate bei 40° i. Vak. eingengt. Bei der fraktionierten Kristallisation scheiden sich aus der Lösung insgesamt 4,38 g schwach gelblich gefärbte Kristalle ab, die zu analytischen Zwecken aus Dimethylsulfoxid-Äthanol-Wasser umkristallisiert werden.

#### *trans-3,4-Bis[3-bis(2-hydroxyäthyl)-amino-4-hydroxyphenyl]-3-hexen (7)*

Ein Gemisch aus 2,98 g (0,01 mol) 6, 1,5 ml Wasser und 2,4 g (0,04 mol) Essigsäure wird bei 0° mit 10 ml (ca. 0,2 mol) Äthylenoxid versetzt und anschließend im verschlossenen Gefäß 7 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdampfen des überschüssigen Äthylenoxids schüttelt man das Reaktionsprodukt mit 50 ml Wasser und versetzt bis zur alkalischen Reaktion mit Ammoniak. Anschließend wird filtriert, der Filterrückstand mit Wasser gewaschen und bei 60° i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Man erhält 4,24 g eines schwach gräulich gefärbten kristallinen Produkts, das zu analytischen Zwecken aus Äthanol-Wasser umkristallisiert wird.

*trans-3,4-Bis[3-bis(2-chloräthyl)-amino-4-hydroxyphenyl]-3-hexen (8)*

Eine Lösung von 4,24 g (8,9 mmol) **7** in 250 ml heißem wasserfreiem Dioxan wird nach raschem Abkühlen auf 10° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 3,3 ml (0,045 mol) Thionylchlorid in 50 ml wasserfreiem Dioxan versetzt. Anschließend wird noch 17 Std. bei Raumtemp. gerührt und bei 50° i. Vak. auf ein Viertel des Vol. eingeengt. Das Reaktionsgemisch wird durch Schütteln mit Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert, mit Essigsäure neutralisiert, anschließend zentrifugiert und das sich abscheidende und erstarrende Öl mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. werden 4,74 g eines bräunlich gefärbten festen Rohprodukts erhalten, aus welchem die gewünschte Lostverbindung durch SC (400 g Sorbens) isoliert werden kann. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes geeigneter Fraktionen aus Benzol-Petroläther 50–70° erhält man 0,63 g **8** in Form schwach gelblich gefärbter Kristalle.

*meso-3,4-Bis(4-hydroxy-3-nitrophenyl)-hexan (12)*

Eine heiß bereitete Lösung von 13,5 g (0,05 mol) Hexöstrol in 800 ml Essigsäure wird nach raschem Abkühlen auf 30° unter Rühren in kleinen Anteilen mit insgesamt 31 g (0,45 mol) Natri-

Tab. 1: Ausbeuten, Schmelzpunkte, dc RF-Werte und Elementaranalysen

	Ausbeute	Schmp. <sup>o</sup>	RF-Wert (Fließmittel)	Elementaranalyse			Ber.: Gef.:
<b>5</b>	14 %	208	0,43 (I)	C 60,33 C 60,45	H 5,06 H 5,23	N 7,82 N 7,84	
<b>5a</b>	4 %	105	0,32 (I)	C 60,33 C 60,45	H 5,06 H 4,99	N 7,82 N 7,45	
<b>6</b>	71 %	250–251	0,34 (II)	C 72,46 C 72,25	H 7,43 H 7,54	N 9,39 N 9,02	
<b>7</b>	90 %	192	0,33 (III)	C 65,80 C 65,66	H 8,07 H 8,17	N 5,90 N 5,94	
<b>8</b>	12 %	153	0,36 (I)	C 56,95 C 57,58	H 6,25 H 6,12	N 5,11 N 5,21	Cl 25,86 Cl 25,36
<b>12</b>	78 %	231–232	0,38 (I)	C 59,99 C 60,24	H 5,59 H 5,52	N 7,77 N 7,61	
<b>13</b>	91 %	276	0,58 (IV)	C 71,97 C 71,52	H 8,05 H 7,95	N 9,33 N 9,24	
<b>14</b>	78 %	198	0,66 (IV)	C 65,52 C 65,70	H 8,46 H 8,43	N 5,88 N 5,79	
<b>15</b>	12 %	136–137	0,35 (I)	C 56,74 C 57,01	H 6,59 H 6,75	N 5,09 N 5,17	Cl 25,77 Cl 25,07

I: Benzol; II: Benzol-Aceton 7 : 3; III: Dioxan-Aceton 1 : 1; IV: Dioxan

umnitrit versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 5 Std. bei Raumtemp. gerührt und die durch Verdünnen mit 1 500 ml Wasser gefällte Dinitroverbindung mit wenig Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen des Rohprodukts i. Vak. über Kieselgel und Umkristallisieren aus Aceton erhält man 14,0 g 12 in Form gelborange gefärbter Kristalle.

*meso-3,4-Bis(4-hydroxy-3-aminophenyl)-hexan (13)*

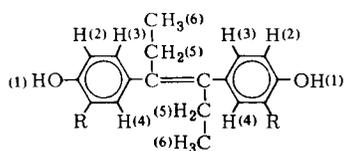
9,0 g (0,025 mol) 12 werden mit 1 l Äthanol bis zum Sieden erhitzt, nach raschem Abkühlen auf 60° unter Rühren mit 39,1 g einer 80 proz. Hydrazinhydratlösung (0,625 mol N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) und in klei-  
nen Anteilen so lange mit einer äthanolischen Suspension von frisch vorbereitetem neutralem Raney-

Tab. 2: UV-, IR- und Massenspektren

	UV $\lambda_{\max}$ [nm]	log $\epsilon$	IR cm <sup>-1</sup>	MS m/e
5	363 265 Sch	3,5 4,0	3220 (OH) 1568 (NO)	358 M <sup>+</sup> , 343 M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> , 330 M <sup>+</sup> - CO, 329 M <sup>+</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5a	368 269 222	3,6 4,2 4,3	3240 (OH) 1560 (NO)	358 M <sup>+</sup> , 343 M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> , 330 M <sup>+</sup> - CO, 329 M <sup>+</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
6	295 213	4,0 4,6	3360 (NH) 3280 (NH)	298 M <sup>+</sup> , 283 M <sup>+</sup> - CH <sub>3</sub> , 269 M <sup>+</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7	283 Sch 229 Sch 208	3,9 4,3 4,4	3300 (OH)	475 M <sup>+</sup> , 457 M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O, 444 M <sup>+</sup> - CH <sub>2</sub> OH
8	285 Sch 228 Sch 208	3,9 4,3 4,4	3370 (OH)	546 M <sup>+</sup> ( <sup>35</sup> Cl), 510 M <sup>+</sup> - H <sup>35</sup> Cl, 497 M <sup>+</sup> - CH <sub>2</sub> <sup>35</sup> Cl, 474 M <sup>+</sup> - 2 H <sup>35</sup> Cl, 461 M <sup>+</sup> - H <sup>35</sup> Cl - CH <sub>2</sub> <sup>35</sup> Cl
12	363 276 220	3,7 4,1 4,5	3200 (OH) 1580 (NO)	360 M <sup>+</sup> , 331 M <sup>+</sup> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , 180 C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>3</sub> <sup>+</sup> *
13	293 229 213	3,9 4,2 4,7	3375 (NH) 3295 (NH)	300 M <sup>+</sup> , 150 C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> NO <sup>+</sup> *
14	280 216	4,2 4,5	3300 (OH)	477 M <sup>+</sup> , 459 M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O, 446 M <sup>+</sup> - CH <sub>2</sub> OH, 238 C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>3</sub> <sup>+</sup> *
15	287 216	3,8 4,4	3365 (OH)	548 M <sup>+</sup> ( <sup>35</sup> Cl), 512 M <sup>+</sup> - H <sup>35</sup> Cl, 476 M <sup>+</sup> - 2H <sup>35</sup> Cl, 274 C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sup>+</sup> ( <sup>35</sup> Cl)*

\* Spaltung zwischen den Brückenkohlenstoffatomen (Basispeak)

Tab. 3:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Diäthylstilböstrolderivate 5 bis 8. 5, 5a und 8 in  $\text{CDCl}_3$ , 6 und 7 in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ .



chemische Verschiebung in  $\delta$  [ppm]

R			H(1)	H(2)	H(3)	H(4)	H(5)	H(6)	H(7)	H(8)
5	$\text{NO}_2$	trans	10,60 s*	7,19 d	7,50	7,97 d	2,17 q	0,82 t		
				$I_{23}=9\text{Hz}$	$I_{34}=2\text{Hz}$		$I_{56}=6-7\text{Hz}$			
5a	$\text{NO}_2$	cis	10,45*	6,88 d	7,18	7,72 d	2,58 q	0,97 t		
				$I_{23}=9\text{Hz}$	$I_{34}=2\text{Hz}$		$I_{56}=6-7\text{Hz}$			
6	$\text{NH}_2(7)$	trans	4,4 breit*	6 aromatische Protonen 5,9–6,8			1,08 q	0,70 t		3,4 breit*
							$I_{56}=6-7\text{Hz}$			
7	$\text{N}(\text{CH}_2(7)-\text{CH}_2-$ $(8)\text{OH})_2$	trans	4,7 breit*	6 aromatische Protonen 6,5–7,0			2,12 q	0,73 t		3,44 t 3,11 t
							$I_{56}=6-7\text{Hz}$			$I_{78}=5-6\text{Hz}$
8	$\text{N}(\text{CH}_2(7)-\text{CH}_2-$ $(8)\text{Cl})_2$	trans	4,2 breit*	6 aromatische Protonen 7,0–7,8			2,11 q	0,77 t		3,2–3,7 m
							$I_{56}=7\text{Hz}$			

\*Signal verschwindet beim Ausschütteln mit  $\text{D}_2\text{O}$

Nickel versetzt, bis bei erneuter Katalysatorzugabe keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Std. unter Rückfluß erhitzt, heiß filtriert, der Filtrerrückstand mit wenig heißem Äthanol gewaschen und die Diaminoverbindung durch Zugabe von Petroläther 50–70° gefällt. Man erhält 6,84 g 13 als schwach grau gefärbtes kristallines Produkt, das zu analytischen Zwecken aus Äthanol umkristallisiert wird.

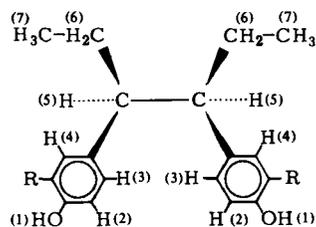
*meso-3,4-Bis[3-bis(2-hydroxyäthyl)-amino-4-hydroxyphenyl]-hexan (14)*

3,00 g (0,01 mol) 13 werden wie bei der Darstellung von 7 beschrieben mit 1 ml Wasser, 2,4 ml (0,04 mol) Essigsäure und 10 ml (ca. 0,2 mol) Äthylenoxid umgesetzt. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 3,7 g. Eine analytisch reine Probe erhält man durch Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser.

*meso-3,4-Bis[3-bis(2-chloräthyl)-amino-4-hydroxyphenyl]-hexan (15)*

3,77 g (0,079 mol) 14 werden in 230 ml wasserfreiem Dioxan wie bei der Darstellung von 8 beschrieben mit einer Lösung von 3,0 ml (0,04 mol) Thionylchlorid in 20 ml wasserfreiem Dioxan zur Reaktion gebracht. Aus dem nach der Zentrifugation erhaltenen öligen und bei Raumtemp. allmählich erstarrenden braun gefärbten Rohprodukt lassen sich durch SC (400 g Sorbens) und Umkristallisieren der geeigneten Fraktionen 0,52 g 15 in Form schwach gelblich gefärbter Kristalle isolieren.

Tab. 4:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Hexöstrolderivate 12 bis 15.  
15 in Chloroform, 12, 13 und 14 in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ .



R	H(1)	chemische Verschiebung in $\delta$ [ppm]							
		H(2)	H(3)	H(4)	H(5)	H(6)	H(7)	H(8)	H(9)
12	$\text{NO}_2$	7,16 d	7,48	7,78 d	2,5–2,9 m	1,0–1,7 m	0,54 t		
		$I_{23}=9\text{Hz}$		$I_{34}=2\text{Hz}$		$I_{67}=7\text{Hz}$			
13	$\text{NH}_2(8)$	4,4 breit*	6 aromatische Protonen 6,2–6,8			2,0–2,4 m	0,8–1,6 m	0,48 t	3,4 breit*
						$I_{67}=7\text{Hz}$			
14	$\text{N}(\text{CH}_2(8)\text{-CH}_2\text{-}(9)\text{OH})_2$	4,7 breit*	6 aromatische Protonen 6,6–7,0			2,3–2,6 m	0,8–1,6 m	0,50 t	2,9–3,7 m
						$I_{67}=7\text{Hz}$			
15	$\text{N}(\text{CH}_2(8)\text{-CH}_2\text{-}(9)\text{Cl})_2$		6 aromatische Protonen 6,8–7,5			2,3–2,6 m	1,1–1,7 m	0,56 t	3,1–3,7 m
						$I_{67}=7\text{Hz}$			

\* Signal verschwindet beim Ausschütteln mit  $\text{D}_2\text{O}$

Fräulein *Verena Genest* danke ich für die technische Mitarbeit.