

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 257–267 (1981)

Potentielle Antineoplastica, 5. Mitt.¹⁾

Darstellung von N,N-Bis(2-chlorethyl)-5-[1-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-butenyl]-2-methoxyanilin

Harald Hamacher*

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

und Bernd Bormann

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle, D-7400 Tübingen
Eingegangen am 14. Mai 1980

Die Stickstofflostverbindung **23** wird ausgehend von **6** totalsynthetisch dargestellt. Die Darstellung der isomeren Stilbenverbindung gelingt nicht, da die Dehydratisierung der Zwischenstufe **20** an Stelle des Stilbenderivats **24** zu **21** führt. Ebenso ergibt die Dehydratisierung der homologen Vorstufe **25** nicht die Stilbenverbindung **27**, sondern das isomere 1-Pentenderivat **26**. Alle Verbindungen werden UV-, IR-, ¹H-NMR- und massenspektroskopisch charakterisiert.

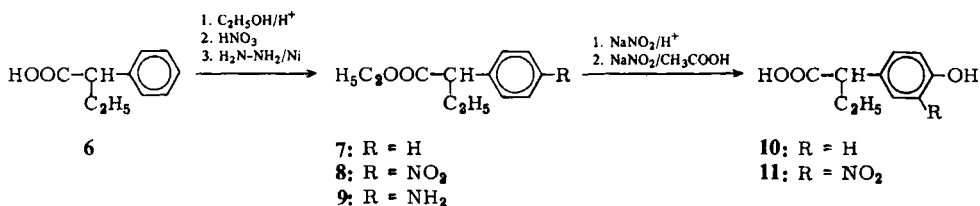
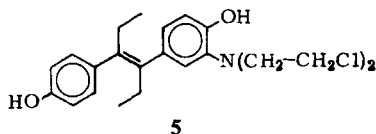
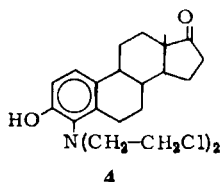
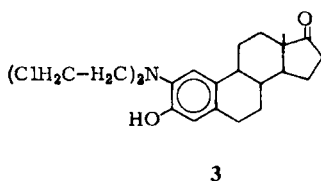
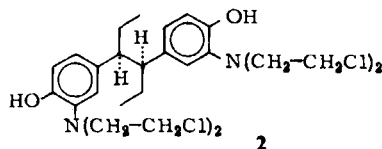
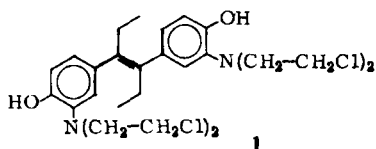
Potential Antineoplastics, V: Synthesis of

N,N-Bis(2-chloroethyl)-5-[1-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-butenyl]-2-methoxyanilin

The nitrogen mustard compound **23** is prepared from **6** by total synthesis. The isomeric stilbene compound could not be obtained, since dehydration of the intermediate **20** yields **21** rather than the stilbene derivative **24**. Dehydration of the homologous intermediate **25** also does not result in the stilbene derivative **27**, but in the 1-pentene derivative **26**. All compounds are characterized by UV, IR, ¹H-NMR and mass spectroscopy.

Natürliche Östrogenhormone sowie einige synthetische Verbindungen mit östrogenen Wirkung werden nach Bindung an gewebs- und substratspezifische cytoplasmatische Östrogenrezeptoren und anschließender sterischer Umwandlung des gebildeten Östrogen-Rezeptorkomplexes in den Kern ihrer Zielorganzellen transportiert. Sie lösen dort durch Aktivierung des genetischen Materials hormonspezifische biochemische Reaktionen aus²⁾. Da Östrogenrezeptoren in der Mehrzahl menschlicher Mammacarcinome einschließlich deren Metastasen vorkommen^{3,4,6)}, wurden natürliche und synthetische Östrogene wiederholt als Carrier insbesondere für solche antineoplastisch wirksame Gruppen verwendet, deren cytotoxische Wirkung vorwiegend auf einer Wechselwirkung mit der Desoxyribonucleinsäure des Zellkerns beruht. Ziel der entsprechenden synthetischen Arbeiten war stets die Entwicklung von Antineoplastica mit selektiver Wirkung auf östrogenabhängige Tumoren. Die freien Hydroxylgruppen spielen für den Bindungsvorgang am Rezeptor eine entscheidende Rolle und sollten daher bei der Einführung cytotoxischer Wirkgruppen in die Trägermoleküle nach Möglichkeit erhalten bleiben. Das Diethylstilbestrolderivat **1** sowie das Hexestrolderivat **2** mit jeweils einer Lostgruppe in ortho-Stellung der beiden phenolischen Hydroxylgruppen zeigten im Vergleich zu ihren Trägermolekülen eine um den Faktor 10⁴ verminderte Affinität zum cytoplasmatischen Östrogenrezeptor^{5,6)}. Die Rezeptoraffinität der Östronderivate **3** und **4** mit nur einer Lostgruppe in 2-bzw. 4-Stellung des Steroidrings betrug noch 1–10 % derjenigen des entsprechenden Carriers Östron¹⁾.

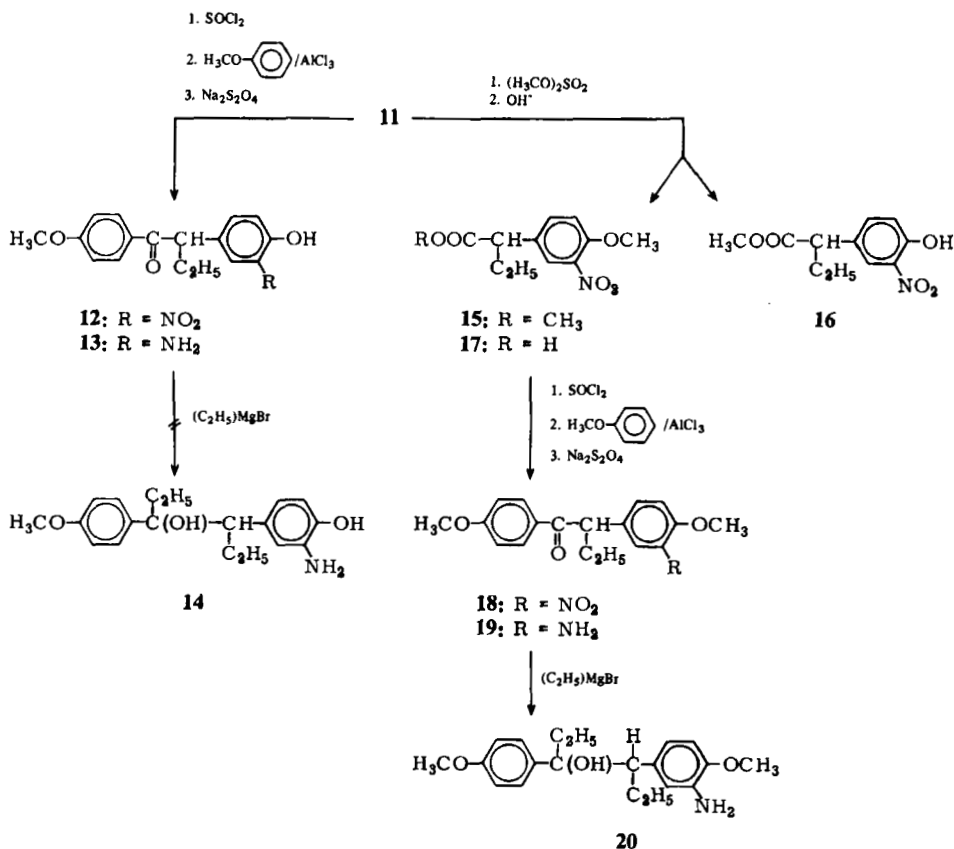
Die Lostderivate **1** bis **4** werden irreversibel vom Rezeptor gebunden⁷⁾. Sie erwiesen sich an aus menschlichen Mammacarcinomen stammenden Zellkulturen als wirksam. Die tumorhemmende Wirkung war bei östrogen-rezeptorhaltigen Tumorzellen stärker ausgeprägt als bei rezeptorfreien⁷⁾.



Das Diethylstilbestrol-derivat **5** mit nur einer Lostgruppe am Carrier sollte im Vergleich zu **1** eine höhere Affinität zum Östrogenrezeptor aufweisen. Im Gegensatz zur Darstellung von **1** kann **5** durch nachträgliche unsymmetrische Substitution des Diethylstilbestrols mit nur einer Lostgruppen nicht erhalten werden. Stattdessen wurde versucht, **5** totalsynthetisch ausgehend von 2-Phenylbuttersäure **6** darzustellen.

Das Ausgangsprodukt **6** wurde zunächst in den entsprechenden Ethylester **7** überführt. Durch Nitrierung von **7** wurde der 2-(4-Nitrophenyl)-buttersäureethylester (**8**) und hieraus durch Reduktion der Nitrogruppe die entsprechende Aminoverbindung **9** erhalten. Durch Erhitzen der aus **9** gebildeten sauren Diazoniumsalzlösung entstand unter gleichzeitiger Esterhydrolyse 2-(4-Hydroxyphenyl)-buttersäure (**10**), welche durch schonende Nitrierung mit Natriumnitrit in guter Ausbeute in 2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-buttersäure (**11**) überführt werden konnte.

Die Einführung des zweiten Aromaten erfolgte zunächst ohne vorherigen Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe von **11** über dessen Säurechlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Anisol. Aus dem Acylierungsgemisch konnte **12** zwar durch chromatographische Trennung isoliert werden. Die Einführung einer zweiten Ethylseitenkette in die aus **12** durch Reduktion mit Natriumdithionit erhaltene Aminoverbindung



13 mit freier phenolischer Hydroxylgruppe durch Grignard-Reaktion gelang jedoch nicht.

Die freie phenolische Hydroxylgruppe von **11** wurde daher für die weiteren Umsetzungen durch Methylierung geschützt. Bei der Methylierung von **11** mit Dimethylsulfat wurde trotz vorheriger Überführung sowohl der Carboxyl- als auch der phenolischen Hydroxylgruppe in das entsprechende Natriumsalz sowie Entfernen des vorhandenen Wassers durch azeotrope Destillation auch bei hohem Überschuß an Methylierungsreagens nur eine partielle Veretherung der Hydroxylgruppe erzielt. Auch nach längerer Reaktionszeit bestand das Reaktionsgemisch nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen aus 70 % der gewünschten dimethylierten Verbindung **15** und 30 % des Methylesters **16** mit noch freier phenolischer Hydroxylgruppe. Beide Verbindungen konnten chromatographisch aus dem Reaktionsgemisch isoliert und identifiziert werden. Die in den IR-Spektren beider Methylprodukte **15** und **16** im Vergleich zum Ausgangsprodukt **11** von 1720 cm^{-1} nach 1744 cm^{-1} verschobene Carbonylbande spricht bei beiden Verbindungen für das Vorliegen einer Estergruppe. Der Molekülpeak in den Massenspektren liegt erwartungsgemäß für **15** bei m/e 253 und für **16** bei m/e 239. Der Basispeak kommt jeweils durch Eliminierung einer Methoxycarbonylgruppe aus dem Molekülion zustande und liegt

im Spektrum von **15** bei m/e 194, im Spektrum von **16** bei m/e 180. Eine Verwechslung der monomethylierten Verbindung **16** mit dem isomeren Methylether mit freier Carboxylgruppe kann somit ausgeschlossen werden. Die vollständige Umsetzung von **11** zur entsprechenden Dimethylverbindung **15** gelang mit Diazomethan.

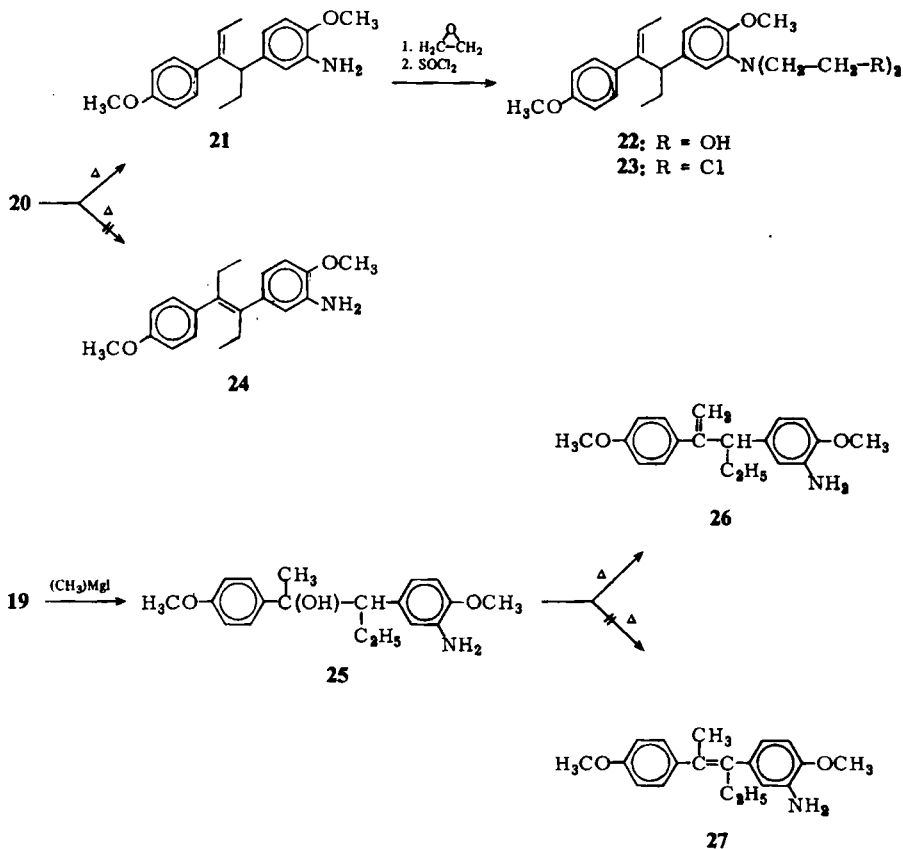
Nach alkalischer Hydrolyse von **15** und Überführen der Carbonsäure **17** in das Säurechlorid wurde in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Anisol der zweite Aromat eingeführt. Die Nitrogruppe des gebildeten Ketons **18** wurde mit Natriumdithionit reduziert und das entstehende Aminoketon **19** mit Ethylmagnesiumbromid zum Aminoalkohol **20** umgesetzt.

Bei der thermischen Dehydratisierung von **20** wurde an Stelle der gewünschten Stilbenverbindung **24** das isomere 2-Hexenderivat **21** erhalten.

Das Protonenresonanzspektrum des aus dem Reaktionsgemisch isolierten Hauptprodukts **21** zeigt für die olefinische Methingruppe ein Quartett bei 5,56 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz und ein Dublett bei 1,46 ppm, das der an der olefinischen Doppelbindung befindlichen Methylgruppe zugeordnet werden kann. Aus dem zweiten Dublett bei 1,98 ppm muß geschlossen werden, daß es sich bei dem isolierten Produkt um ein *cis-trans*-Gemisch von **21** handelt. Die Trennung der Isomere gelang jedoch nicht. Charakteristisch für die 2-Hexenstruktur ist ferner das Methintriplett bei 3,21 ppm mit einer Kopplungskonstante von 7 Hz. Die 2-Hexenstruktur **21** des aus dem Dehydratisierungsgemisch isolierten Hauptproduktes wird durch sein Massenspektrum bestätigt. Neben dem Molekülpeak bei m/e 311, der zugleich den Basispeak des Spektrums bildet, sind vor allem die Fragmentationen bei m/e 164 (60 %) und m/e 147 (36 %) charakteristisch, die durch Spaltung des Moleküls zwischen den beiden Brückenkohlenstoffatomen entstehen.

Da es auch durch basen- bzw. säurekatalysierte Dehydratisierung von **20** nicht gelang, die Eliminierungsreaktion in Richtung der gewünschten Stilbenverbindung **24** zu lenken, wurde **21** durch Hydroxyethylierung mit Ethylenoxid und anschließende Chlorierung der Hydroxylgruppen von **22** in die Lostverbindung **23** umgewandelt. Wegen der geringen Gesamtausbeute bei der beschriebenen Totalsynthese mußte auf eine Entfernung der Methylschutzgruppen vorläufig verzichtet werden.

Da die Stilbenverbindung **24** nicht erhalten werden konnte, wurde versucht, das Aminoketon **19** über **25** in das homologe Stilbenderivat **27** zu überführen. Die Stilbenbildung aus **25** erschien im Vergleich zur Dehydratisierung von **20** aussichtsreicher, da eine Eliminierung eines Wasserstoffatoms am primären Kohlenstoffatom der Methylseitenkette von **25** für weniger wahrscheinlich gehalten wurde. **25** wurde aus **19** durch Umsetzung mit Methylmagnesiumiodid dargestellt. Die thermische Dehydratisierung von **25** führte jedoch nicht zur gewünschten Stilbenverbindung **27**, sondern analog der Dehydratisierung von **20** zur isomeren 1-Pentenverbindung **26**. Der olefinische Methylsubstituent von **27** würde im Protonenresonanzspektrum ein Singulett im Bereich von 1,6 ppm erwarten lassen. Stattdessen zeigt das Spektrum des isolierten Dehydratisierungsprodukts die beiden Signale der an der olefinischen Doppelbindung befindlichen Methylenprotonen, deren eines durch geminale Kopplung in ein Dublett bei 5,30 ppm aufspaltet. Das Signal des zweiten Protons der Methylidengruppe läßt eine zusätzliche schwache Aufspaltung durch Fernkopplung mit dem Methinproton erkennen. Für die 1-Pentenstruktur **26** spricht auch das Triplet des Methinprotons bei 3,48 ppm. Die Dehydratisierung zum 1-Pentenderivat **26** wird durch das Massenspektrum bestätigt.



Neben dem Basispeak des Molekülions bei m/e 297 sind die beiden Fragmentionen bei m/e 164 (50 %) und m/e 133 (31 %) charakteristisch, die durch Spaltung des Molekülions zwischen den beiden Brückenkohlenstoffatomen entstehen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht corr., Kofler-Heiztischmikroskop. **Elektronenspektren:** Beckman-Spektralphotometer 24, in Methanol. **IR-Spektren:** Beckman-Infrarot-Spektralphotometer IR 20 AX und Acculab 2, in Chloroform, sofern nichts anderes angegeben. – **$^1\text{H-NMR}$:** Varian A-60, Bruker WP-80, in CDCl_3 , sofern nichts anderes angegeben, TMS als int. Stand. – **MS:** Varian CH 7, Direkteinlaß, Elektronenstoßionisation 70 eV. – **Elementaranalysen:** Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, 8640 Kronach/Ofr. – **DC:** Kieselgel 60 F₂₅₄-Glasfertigplatten der Fa. Merck, Darmstadt, Schichtdicke 0,25 mm. Verhältnisaangaben bei Fließmitteln in V/V, Kammersättigung, Detektion UV-Licht₂₅₄. **Präparative Schichtchromatographie:** Kieselgel 60 F₂₅₄-PSC-Glasfertigplatten, Fa. Merck, Darmstadt, Schichtdicke 2 mm.

2-Phenylbuttersäureethylester (7)

82 g (0,5 mol) 2-Phenylbuttersäure (**6**) und 115 g (2,5 mol) absol. Ethanol werden mit 10 g (0,1 mol) konz. Schwefelsäure versetzt und 5 h unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Danach wird die Hauptmenge des überschüssigen Alkohols abdestilliert und der Destillationsrückstand in die fünffache Menge Eiswasser gegeben. Man trennt die organische Schicht ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10proz. Natriumcarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der Etherrückstand wird i. Vak. destilliert. Man erhält 87 g (90 %) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 130° bei $1.3 \cdot 10^3$ Pa (10 Torr). DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9:1, Rf 0,56. – UV: λ max. (1ge) = 210 (3.69), 251 (2.21), 256 (2.25), 263 nm (2.06). – IR (CHCl₃): 1730 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.21 (s, 5H arom.), 3.96 (q, O-CH₂-C), 3.38 (t, C-CH-C), 2.2–1.4 (m, C-CH₂-C), 1.10 (t, CH₃, Ethylester), 0.84 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e = 192 (12 %, M⁺), 164 (7 %, M⁺ – C₂H₄), 91 (100 %, C₇H₇⁺), 119 (55 %, M⁺ – COOC₂H₅). – C₁₂H₁₆O₂ (192.2) Ber.: C 75.0 H 8.38; Gef.: C 75.0 H 8.43.

2-(4-Nitrophenyl)-buttersäureethylester (8)

38 g (0,2 mol) **7** werden in 145 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 13 ml rauchender Salpetersäure versetzt. Nach 2 h gießt man die Reaktionsmischung in 600 ml Eiswasser, trennt die flüssige Nitroverbindung ab und extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 43 g (91 %) eines goldgelben Rohprodukts, Sdp. 94° bei 1.3 Pa (0,01 Torr). DC: Fließmittel, Toluol, Rf 0,4. – UV: λ max. (1ge) = 210 (3.88). 265 nm (3.96). – IR (CHCl₃): 1720 (CO), 1518, 1340 cm⁻¹ (NO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.25 (d, 2H arom.), 7.61 (d, 2H arom.), 4.15 (q, O-CH₂-C), 3.65 (t, C-CH-C), 2,0–1,5 (m, C-CH₂-C), 1,21 (t, -CH₃, Ethylester), 0,90 (t, -CH₃, Seitenkette). – MS: m/e = 237 (5 %, M⁺), 209 (5 %, M⁺ – CO), 207 (5 %, M⁺ – NO), 164 (12 %, M⁺ – COOC₂H₅), 148 (6 %, M⁺ – COOC₂H₅ – O), 136 (21 %, M⁺ – CO – COOC₂H₅), 120 (%, M⁺ – CO – COOC₂H₅ – O), 106 (6 %, M⁺ – CO – COOC₂H₅ – NO), 91 (15 %, C₇H₇⁺), 90 (6 %, M⁺ – CO – COOC₂H₅ – NO₂). – C₁₂H₁₅NO₄ (237.2) Ber.: C 60.7 H 6.37 N 5.9; Gef.: C 60.6 H 6.46 N 5.8.

2-(4-Aminophenyl)-buttersäureethylester (9)

95 g (0,4 mol) **8** werden in 960 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wird nach Zugabe von 60 g Hydrazinhydrat 80–100 % (1,2 mol) auf 30°–40° erwärmt und in kleinen Anteilen mit einer frisch bereiteten ethanologischen Suspension von neutralem Raney-Nickel versetzt. Tritt bei weiterem Katalysatorzusatz keine Gasentwicklung mehr auf, erhitzt man 1 h unter Rückfluß und filtriert den Katalysator ab. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 81 g (97 %) eines rotbraungefärbten Öls zurück. Bei der Destillation erhält man ein dc reines gelbes Öl vom Sdp. 133–135° bei 53 Pa (0,4 Torr). DC: Fließmittel: Toluol-Aceton 9:1, Rf = 0,22. – UV: λ max. (1ge) = 207 (3.93), 241 (4.02), 287 nm (3.19). – IR (CHCl₃): 3470, 3390 (NH), 1720 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.15 (d, 2H arom.), 6.61 (d, 2H arom.), 4.05 (q, O-CH₂-C), 3.63 (s, -NH₂), 3.35 (t, C-CH-C), 2,2–1,5 (m, C-CH₂-C), 1,20 (t, CH₃, Ethylester), 0,86 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 207 (18 %, M⁺), 178 (10 %, M⁺ – C₂H₅), 162 (15 %, M⁺ – OC₂H₅), 134 (100 %, M⁺ – COOC₂H₅), 119 (15 %, M⁺ – COOC₂H₅ – CH₃), 106 (44 %, M⁺ – COOC₂H₅ – C₂H₅). – C₁₂H₁₇NO₂ (207.2) Ber.: C 69.5 H 8.26 N 6.8; Gef.: C 69.4 H 8.15 N 6.7.

2-(4-Hydroxyphenyl)-buttersäure (10)

Eine heiß bereitete Lösung von 20 g (0,1 mol) **9** in 80 g Wasser und 16 g 96proz. Schwefelsäure wird

rasch auf 5° abgekühlt. Die entstandene Suspension wird durch langsames Zufügen von 7.6 g Natriumnitrit in 20 g Wasser unter Rühren diazotiert. Der Überschuß an salpetriger Säure wird durch Harnstoff zerstört. Nach 10 min. wird die orangegefärbte Lösung tropfenweise einer siedenden Mischung aus 16 g konz. Schwefelsäure und 320 g Wasser zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß 90 min. erhitzt und abgekühlt. Es scheidet sich ein dunkelrotes, gummiartiges Reaktionsprodukt ab. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether ausgeschüttelt. Das gebildete **10** wird aus den vereinigten Etherauszügen mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit verdünnter Salzsäure schüttelt man erneut mit Ether aus und trocknet die organischen Phasen über Calciumchlorid. Nach Eindampfen i.Vak. verbleiben 10.1 g (50 %) **10** vom Schmp. 127°. Nach Umkristallisation aus Benzol erhält man ein dc reines Produkt vom Schmp. 130°. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9:1, Rf: 0.05. – UV: λ max. (1ge) = 206 (3.65), 225 (3.87), 275 (3.13), 284 nm (sh) (2.99). – IR (KBr): 3200 (OH), 1690 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.06 (d, 2H arom.), 6.68 (d, 2H arom.), 3.27 (t, C-CH-C), 2.1–1.3 (m, C-CH₂-C), 0.78 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 180 (30 %, M⁺), 151 (15 %, M⁺ – C₂H₅ bzw. – CHO), 135 (78 %, M⁺ – COOH), 123 (13 %, M⁺ – C₂H₅ – CO), 107 (100 %, M⁺ – COOH – CO), 77 (30 %, M⁺ – CHO – COOH – C₂H₅). C₁₀H₁₂O₃ (180.2) Ber.: C 66.7 H 6.71. Gef.: C 66.7 H 6.61.

2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-buttersäure (**11**)

18 g (0.1 mol) **10** werden in 200 ml Eisessig gelöst und unter Rühren in kleinen Anteilen mit 31 g (0.45 mol) Natriumnitrit versetzt. Nach 5 h wird das Reaktionsgemisch mit Wasser auf 2l verdünnt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Calciumchlorid wird das Extraktionsmittel i.Vak. entfernt. Man erhält 16.8 g (74 %) eines festen, gelbbraunen Rohprodukts, aus Benzol/Petrolether Schmp. 98–99°. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 6:4, Rf: 0.3. – UV: λ max. (1ge) = 216 (4.11), 272 (3.79), 351 nm (3.49). – IR (KBr): 1720 (CO), 1340 cm^{-1} (NO). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 10.50 (s, OH), 8.03 (d, H arom.), 7.56 (dd, H arom.), 7.20 (d, H arom.), 3.46 (t, C-CH-C), 2.2–1.5 (m, C-CH₂-C), 0.92 (t, –CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 225 (37 %, M⁺), 196 (8 %, M⁺ – C₂H₅), 180 (100 %, M⁺ – COOH), 152 (46 %, M⁺ – COOH – CO), 134 (12 %, M⁺ – COOH – NO₂), 106 (8 %, M⁺ – COOH – NO₂ – CO), 77 (11 %, M⁺ – COOH – NO₂ – C₂H₅ – CHO), – C₁₀H₁₁NO₅ (225.2) Ber.: C 53.3 H 4.92 N 6.2; Gef.: C 53.2 H 4.96 N 6.1.

2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-p-methoxybutyrophenon (**12**)

Ein Gemisch aus 22.5 g (0.1 mol) **11** und 47 g (0.4 mol) Thionylchlorid wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids, Lösen des Rückstandes in 100 ml Schwefelkohlenstoff und Zugabe von 20 g (0.185 mol) Anisol und 13.3 g (0.1 mol) Aluminium(III)-chlorid wird das Reaktionsgemisch wie für **18** beschrieben weiterbehandelt. Nach Entfernen des nicht umgesetzten Anisols durch Wasserdampfdestillation wird die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und i.Vak. eingedampft. Man erhält 26.7 g (85 %) eines braunen, öligen Rohprodukts, von dem ein Teil durch präparative Schichtchromatographie gereinigt wird. DC: Fließmittel Benzol, Rf: 0.3. – UV: λ max. (1ge) = 216 (4.34), 278 (4.29), 354 nm (3.45) IR (CHCl₃): 3250 (OH), 1670 (CO), 1535, 1315 cm^{-1} (NO). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 10.50 (s, OH), 8.10 (d, H arom.), 8.00 (d, H arom.), 7.62 (dd, H arom.), 7.12 (d, 2H arom.), 6.93 (d, 2H arom.), 4.46 (t, C-CH-C), 3.85 (s, OCH₃), 2.4–1.6 (m, C-CH₂-C), 0.90 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 315 (10 %, M⁺), 180 (6 %, C₉H₁₀NO₃⁺), 164 (18 %, C₉H₁₀NO₃⁺ – O), 163 (52 %, C₉H₁₀NO₃⁺ – OH), 149 (32 %, C₉H₁₀NO₃⁺ – O – CH₃), 135 (100 %, C₈H₇O₂⁺), 107 (38 %, C₈H₇O₂⁺ – CO), 92 (41 %, C₈H₇O₂⁺ – CO – CH₃), 77 (47 %, C₈H₇O₂⁺ – CO – CH₂O). C₁₇H₁₇NO₅ (315.3) Ber.: C 64.8 H 5.43 N 4.4; Gef.: C 65.0 H 5.51 N 4.2.

2-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-p-methoxybutyrophenon (13)

3.2 g (0.01 mol) **12** werden in einem Gemisch aus 50 ml Aceton, 10 ml Wasser und 5 ml N-NaOH gelöst und mit insgesamt 32 g Natriumdithionit analog der Darstellung von **19** reduziert. Nach Entfernen des Ethers i. Vak. bleiben 2.8 g (90 %) eines braunen Öls zurück, von dem ein Teil durch präparative Schichtchromatographie gereinigt wird. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 7 : 3, Rf: 0.5. – UV: λ max. (1g ϵ) = 210 (4.22), 275 nm (4.04). – IR (KBr): 3270 (OH), 1640 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.00 (2H, arom.), 6.84 (2H, arom.), 6.65 (überlagertes Signal von 3H arom. und NH₂), 4.25 (t, C-CH-C), 3.81 (s, OCH₃), 2.3–1.5 (m, C-CH₂-C), 0.85 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) 285 (40 %, M⁺), 150 (44 %, C₉H₁₂NO⁺), 135 (100 %, C₈H₇O₂⁺), 107 (14 %, C₈H₇O₂⁺ – CO), 92 (9 %, C₈H₇O₂⁺ – CO – CH₃), 77 (16 %, C₈H₇O₂⁺ – CO – CH₃ – CH₂O), – C₁₇H₁₉NO₃ (285.3) Ber.: C 71.6 H 6.71 N 4.9; Gef.: C 71.2 H 6.52 N 4.8.

2-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-buttersäuremethylester (15)

7.8 g (0.034 mol) des Rohrprodukts von **11** werden in einem Gemisch von 50 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer frisch bereiteten etherischen Diazomethanlösung versetzt, bis keine Stickstoffentwicklung mehr auftritt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingedampft. Man erhält 7.1 g (80 %) eines öligen Rückstandes. Die Destillation ergibt 5.9 g eines gelben Öls, Siedepunktintervall 142–145° bei 5.3 Pa (0.04 Torr). DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.66 – UV: λ max. (lg ϵ) = 219 (4.17), 257 (3.51), 326 nm (3.37). – IR (CHCl₃): 1744 (CO). 1535, 1357 cm⁻¹ (NO). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 7.62 (d, H arom.), 7.33 (dd, H arom.), 6.88 (d, H arom.), 3.86 (s, OCH₃), 3.60 (s, COOCH₃), 3.40 (t, C-CH-C), 2.2 – 1.5 (m, C-CH₂-C), 0.87 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 253 (51 %, M⁺), 238 (8 %, M⁺ – CH₃), 225 (32 %, M⁺ – CO), 194 (100 % M⁺ – COOCH₃), 148 (37 %, M⁺ – NO₂), 119 (34 %, M⁺ – COOCH₃ – NO₂ – C₂H₅), 118 (32 %, M⁺ – COOCH₃ – NO₂ – C₂H₅ – CH₃). – C₁₂H₁₅NO₅ (253.2) Ber.: C 56.9 H 5.97 N 5.5; Gef.: C 56.9 H 5.82 N 5.5.

2-(4-Hydroxy-3-nitrophenyl)-buttersäuremethylester (16)

22.5 g (0.1 mol) **11** werden in einer Lösung von 8.8 g (0.22 mol) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende rotbraune Natriumsalz fein pulverisiert. Man versetzt es mit 50 ml Benzol und entfernt das Wasser durch azeotrope Destillation. Nach Verdünnen mit Benzol zu 50 ml werden 28 g (0.22 mol) Dimethylsulfat hinzugefügt, die erhaltene Suspension 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Benzol und nicht umgesetztes Dimethylsulfat werden durch Destillation entfernt. Durch Extraktion des trockenen Rückstands und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 21.6 g eines öligen Gemisches, aus dem durch präparative Schichtchromatographie die beiden Hauptkomponenten isoliert werden. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.75. – UV: λ max. (lg ϵ) = 216 (4.16), 271 (3.71), 352 nm (3.42). – IR (CHCl₃): 3300 (OH), 1738 (CO), 1540, 1320 cm⁻¹ (NO). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 10.26 (s, OH), 7.84 (d, H arom.), 7.40 (dd, H arom.), 7.06 (d, H arom.), 3.60 (s, COOCH₃), 3.40 (t, C-CH-C), 2.3 – 1.6 (m, C-CH₂-C), 0.87 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 239 (47 %, M⁺), 211 (18 %, M⁺ – CO), 180 (100 %, M⁺ – COOCH₃), 165 (23 %, M⁺ – COOCH₃ – CH₃), 150 (28 %, M⁺ – COOCH₃ – NO), 135 (40 %, M⁺ – COOCH₃ – NO – CH₃), 134 (36 %, M⁺ – COOCH₃ – NO₂), 105 (24 %, M⁺ – COOCH₃ – NO₂ – C₂H₅). – C₁₁H₁₃NO₅ (239.2) Ber.: C 55.2 H 5.47 N 5.9; Gef.: C 55.8 H 5.62 N 5.6.

2-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-buttersäure (17)

14.1 g (0.05 mol) **15** werden in 50 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 62 g 10-proz. methanol.

Kaliumhydroxidlösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der größte Teil des Lösungsmittels abdestilliert, das zurückbleibende Natriumsalz in Wasser gelöst, mit 10-proz. Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 12 g (90 %) eines festen, braunroten Rohprodukts, aus Benzol/Petrolether Schmp. 99°. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1 Rf: 0.1. – UV: λ max. (1ge) = 218 (4.18), 258 (3.47), 328 nm (3.36). – IR (KBr): 1712 (CO), 1530, 1340 cm^{-1} (NO). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.82 (d, H arom.), 7.53 (dd, H arom.), 7.06 (d, H arom.), 3.95 (s, OCH_3), 3.48 (t, C-CH-C), 2.3–1.7 (m, C-CH₂-C), 0.92 (t, CH_3 , Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 239 (34 %, M^+), 195 (100 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$), 211 (9 %, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 210 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 165 (8 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{NO}$), 150 (61 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{NO} - \text{CH}_3$). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (239.2) Ber.: C 55.2 H 5.47 N 5.9; Gef.: C 55.3 H 5.40 N 5.8.

p-Methoxy-2-(4-methoxy-3-nitrophenyl)butyrophenon (**18**)

Ein Gemisch aus 23.8 g (0.1 mol) **17** und 25 g (0.2 mol) Thionylchlorid wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Thionylchlorid wird i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand mit 20 g (0.185 mol) Anisol und 125 ml Schwefelkohlenstoff versetzt. Zu dem gut gekühlten Gemisch gibt man in kleinen Anteilen insgesamt 13.3 g (0.1 mol) pulverisiertes Aluminium(III)-chlorid. Nach Abklingen der Chlorwasserstoffentwicklung wird das Reaktionsgemisch 2 1/2 h auf dem Wasserbad erwärmt und anschließend mit Eis hydrolysiert. Nach Zugabe von 25 ml verd. Salzsäure wird der wäßrige Rückstand mit 5proz. Ethanol enthaltend, peroxidfreiem Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die Ausbeute an öligem Rohprodukt beträgt 31.2 g (95 %). Aus dem Rückstand scheiden sich über Nacht bei 5° Kristalle (15 g) ab. Aus Methanol schwach gelbgefärbtes kristallines Produkt Schmp. 103°. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.4. – UV: λ max. (1ge) = 217 (4.35), 278 (4.25), 322 nm (3.44). – IR (KBr): 1665 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.92 (d, H arom.), 7.78 (d, H arom.), 7.50 (dd, H arom.), 7.06 (d, 2H arom.), 6.87 (d, 2H arom.), 4.43 (t, C-CH-C), 3.89, 3.85 (2s, OCH_3), 2.4–1.6 (m, C-CH₂-C), 0.89 (t, CH_3 , Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 329 (5 %, M^+), 164 (5 %, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3^+ - \text{NO}$), 135 (100 %, $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$). – $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (329.3) Ber.: C 65.6 H 5.81 N 4.3; Gef.: C 65.8 H 5.77 N 4.3.

2-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-*p*-methoxybutyrophenon (**19**)

Eine Lösung von 10.4 g (0.03 mol) des kristallinen Rohprodukts **18** in einem Gemisch aus 100 ml Aceton, 20 ml Wasser und 10 ml N-NaOH wird bei Siedetemp. in kleinen Anteilen mit insgesamt 50 g Natriumdithionit versetzt. Im Abstand von 30 min. werden erneut zweimal je 25 g Natriumdithionit zugefügt. Während der Reaktion wird die Lösung durch Zugabe von Natriumhydroxidlösung alkalisch gehalten. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird mit 10proz. Essigsäure neutralisiert und die wäßrige Phase mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte werden i. Vak. eingedampft. Man erhält 7.8 g (82 %) eines gelbbraunen Öls. Ein Teil des Rohprodukts wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.25. – UV: λ max (1ge) = 211 (4.42), 237 (4.00), 276 nm (4.24). – IR (KBr): 3470, 3380 (NH), 1665 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.96 (d, 2H arom.), 6.85 (d, 2H arom.), 6.65 (überlagertes Signal von 3H arom. und NH_2), 3.78, 3.75 (2s, OCH_3), 4.25 (t, C-CH-C), 2.3–1.6 (m, C-CH₂-C), 0.87 (t, CH_3 , Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 299 (28 %, M^+), 164 (93 %, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}^+$), 135 (100 %, $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$). – $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (299.3) Ber.: C 72.2 H 7.07 N 4.7; Gef.: C 72.1 H 6.90 N 4.6.

4-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-3-methoxyphenyl-3-hexanol (**20**)

Eine Grignard-Reagenzlösung aus 3.48 g (0.14 mol) Magnesiumspänen und 15.6 g (0.14 mol) Ethylbromid in 120 ml absol. Ether wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 8.6 g

(0.028 mol) des Rohprodukts von **19** in 190 ml absol. Ether versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 50proz. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit peroxidfreiem Ether extrahiert, die vereinigten Etherauszüge werden über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die Ausbeute an gelbbraunlichem, öligem Rohprodukt beträgt 9.1 g (95 %). DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.2. – UV: λ max. (1ge) = 212 (4.39), 275 (sh) (3.46), 282 (3.54), 293 (sh) nm (3.48). – IR (KBr.): 3540 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.2–6.3 (m, 7H arom.), 3.71 (s, 2 OCH₃), 2.1–1.3 (m, C-CH₂-C), 0.71, 0.63 (2t, CH₃, Seitenketten). – MS: m/e (rel. Int.) = 329 (5 %, M⁺), 165 (21 %, C₁₀H₁₃O₂⁺), 164 (100 % C₁₀H₁₄NO⁺), 150 (7 %, C₁₀H₁₃O₂⁺ – CH₃), 149 (10 %, C₁₀H₁₄NO⁺ – CH₃), 136 (10 %, C₁₀H₁₃O₂⁺ – C₂H₅), 135 (8 %, C₁₀H₁₄NO⁺ – C₂H₅). – C₂₀H₂₇NO₃ (329.4) Ber.: C 72.9 H 8.26 N 4.3; Gef.: C 71.8 H 8.46 N 4.2.

2-Methoxy-5-[1-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-butenyl]anilin (**21**)

7.6 g (0.023 mol) des Rohprodukts **20** werden 30 min auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Ether aufgenommen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Eindampfen i. Vak. erhält man 5.8 g (80 %) eines öligen Rohprodukts, das für die Analyse durch präparative Schichtchromatographie gereinigt wird. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.38. – UV: δ max. (1ge) = 207 (4.53), 280 nm (3.70). – IR (KBr.): $3360, 3270\text{ cm}^{-1}$ (NH). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.1–6.3 (m, 7H arom.), 5.56 (q, C=CH-C), 3.81, 3.76 (2s, OCH₃), 3.21 (t, C-CH-C), 2.84 (s, NH₂), 1.98 (d, CH₃, olefin.), 1.46 (d, CH₃, olefin., Isomer), 0.84 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 311 (100 %, M⁺), 296 (16 %, M⁺ – CH₃), 282 (98 %, M⁺ – C₂H₅), 267 (12 %, M⁺ – C₂H₅ – CH₃), 164 (60 %, C₁₀H₁₄NO⁺), 147 (36 %, C₁₀H₁₁O⁺). – C₂₀H₂₅NO₂ (311.4) Ber.: C 77.1 H 8.09 N 4.5; Gef.: C 77.0 H 7.91 N 4.5.

3-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-pentanol (**25**)

5 g (16 mmol) des Rohprodukts von **19** werden wie bei **20** beschrieben mit einer Grignardlösung aus 20 g Magnesiumspänen (80 mmol) und 10.5 g (80 mmol) Methyljodid umgesetzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen scheiden sich aus dem öligen Rohprodukt bei –15° 2.5 g (47 %) **25** in Form blaßgelber Kristalle ab. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erweist sich der erhaltene Aminoalkohol vom Schmp. 117° als dc rein. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1 Rf: 0.54. – UV: λ max. (1ge) = 211 (4.42), 223 (sh) (4.26), 275 (sh) (3.50), 281 (3.59), 289 nm (sh) (3.54). – IR (KBr.): $3440, 3300\text{ cm}^{-1}$ (NH). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 7.4–6.4 (m, 7H arom.), 3.84, 3.82 (2s, OCH₃), 2.1–1.3 (m, C-CH₂-C), 1.46 (s, O-C-CH₃), 0.62 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 315 (8 %, M⁺), 297 (15 %, M⁺ – H₂O), 268 (13 %, M⁺ – H₂O – C₂H₅), 164 (100 %, C₁₀H₁₄NO⁺), 151 (48 %, C₉H₁₁O₂⁺). – C₁₉H₂₅NO₃ (315.4) Ber.: C 72.4 H 7.98 N 4.4; Gef.: C 72.2 H 7.90 N 4.4.

2-Methoxy-5-[1-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)allyl]anilin (**27**)

0.5 g (1.7 mmol) des Rohprodukts **25** werden 30 min. auf 180–200° erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Ether aufgenommen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 0.45 g (86 %) eines öligen Rohprodukts, das für analytische Zwecke schichtchromatographisch gereinigt wird. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 9 : 1, Rf: 0.42. – UV: λ max (1ge) = 211 (4.41), 240 (4.15), 283 nm (3.68). – IR (KBr.): $3460, 3380\text{ cm}^{-1}$ (NH). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) 7.1–6.4 (m, 7H arom.), 5.30 (d, =CH₂), 5.09 (dd, =CH₂), 3.71, 3.68 (2s, OCH₃), 3.48 (t, C-CH-C), 1.9–1.7 (m, C-CH₂-C), 0.88 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 297 (100 %, M⁺), 268 (60 %, M⁺ – C₂H₅), 164 (50 %, C₁₀H₁₄NO⁺), 133 (31 %, C₉H₉O⁺). – C₁₉H₂₃NO₂ (297.3) Ber.: C 76.7 H 7.79 N 4.7; Gef.: C 76.9 H 7.68 N 4.8.

5-[1-Ethyl(2-(4-methoxyphenyl)-2-butenyl)-2-methoxyphenyl]nitrolobis(2-ethanol) (22)

Zu einer auf -15° gekühlten Lösung von 3 g (9 mmol) des Rohprodukts von **21** in 20 ml Methanol wird eine Lösung von 4.2 g (9 mmol) Ethylenoxid in 10 ml Methanol gleicher Temp. gegeben. Das Gemisch wird im Autoklaven zunächst 48 h auf 20° , dann weitere 72 h auf 60° erwärmt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, das Rohprodukt in Ether aufgenommen, über Calciumchlorid getrocknet und eingedampft. Man erhält 3.4 g (88 %) eines gelbbraunen Öls, von dem ein Teil durch präparative Schichtchromatographie gereinigt wird. DC: Fließmittel Toluol-Aceton 8:2, Rf: 0.18. – UV: λ max. (1ge) = 208 (4.31), 220 (4.28), 278 nm (sh) (3.60). – IR (CHCl₃): 3500 (OH). – ¹H-NMR: δ (CO(CD₃)₂) (ppm) = 7.0–6.8 (m, 7H arom.), 5.65 (q, =CH), 3.81, 3.75 (2s, OCH₃), 3.47 (t, N-CH₂), 3.17 (t, CH₂-O), 1.92 (d, CH₃, olefinisch), 1.46 (d, CH₃, olefinisch, Isomer), 2.1–1.5 (m, C-CH₂-C), 0.87 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 399 (43 %, M⁺), 368 (100 %, M⁺ – CH₂OH), 252 (11 %, C₁₄H₂₂NO₃⁺), 147 (14 %, C₁₀H₁₁O⁺), –C₂₄H₃₃NO₄ (399.5) Ber.: C 72.2 H 8.32 N 3.5; Gef.: C 72.0 H 8.18 N 3.6.

N,N-Bis(2-chlorethyl)-5-[1-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-butenyl]-2-methoxyanilin (23)

Zu einer auf -10° abgekühlten Lösung von 1 g (2.5 mmol) **22** in 10 ml Chloroform wird tropfenweise eine Lösung von 1.5 g (12.5 mmol) Thionylchlorid in 5 ml Chloroform gegeben und das Gemisch bei Raumtemp. gerührt. Nach 28 h wird das Chlorierungsgemisch mit kalter, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert, die Chloroformphase rasch mit Wasser extrahiert, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel bei 30° i.Vak. abdestilliert. Man erhält 1.1 g eines dunkelbraunen Öls, aus dem sich schichtchromatographisch 185 mg (17 %) der gewünschten Lostverbindung **23** als hellbraun gefärbtes Öl isolieren lassen. – DC: Fließmittel Toluol; Rf: 0.48. – UV: λ max. (1ge) = 208 (4.26), 230 nm (4.23). – ¹H-NMR: (CDCl₃): δ (ppm) = 6.9–6.7 (m, 7H arom.), 5.62 (q, =CH), 3.82, 3.78 (2s, OCH₃), 3.40 (s, N-CH₂, CH₂Cl), 3.21 (t, C-CH-C), 1.96 (d, CH₃, olefin.), 1.50 (d, CH₃, olefin., Isomer), 2.0–1.5 (m, C-CH₂-C), 0.87 (t, CH₃, Seitenkette). – MS: m/e (rel. Int.) = 437 (20 %, M⁺ ³⁷Cl), 435 (26 %, M⁺ ³⁵Cl), 388 (34 %, M⁺ – CH₂ ³⁷Cl), 386 (100 %, M⁺ – CH₂ ³⁵Cl). – C₂₄H₃₁Cl₂NO₂ (436.4) Ber.: C 66.1 H 7.16 Cl 16.2 N 3.2; Gef.: C 66.3 H 7.38 Cl 15.7 N 3.3.

Literatur

4. Mitt.: H. Hamacher, *Arzneim. Forsch.* **29**, 463 (1979).
- B.W. O'Malley und W.T. Schrader, *Sci. Am.* **234**, 32 (1976).
- O.H. Pearson und A. Manni, in *Hormonal Control of Breast Cancer Growth in Women and Rats in Current Topics in Experimental Endocrinology*, Band 3, Herausgeb. L. Martini, H. T. James, Academic Press, New York – London 1978.
- G. Leclercq und J.C. Heuson, *Biochim. Biophys. Acta* **560**, 427 (1979).
- H. Hamacher, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 184 (1978).
- G. Leclercq und J.C. Heuson, *Curr. Probl. Cancer* **1**, 3 (1976).
- G. Leclercq, N. Devleeschouwer, J.C. Heuson und N. Legros, In vitro screening for cytotoxic estrogens of potential therapeutic activity, in *Cytotoxic Estrogens in Hormone Receptive Tumors* Herausgeb. J. Raus, H. Martens und G. Leclercq, Academic Press, London 1980.