

Pikrat 6d: Schmp. 163° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{21}ClNO$]	$C_6H_2N_3O_7$ (542,9)	Ber.: C 55,31	H 4,27	Cl 6,53	N 10,32
		Gef.: C 55,70	H 4,33	Cl 6,52	N 10,08

2-Chlor-3-piperidino-1,1,3-triphenyl-propen-(1)-hydrochlorid (5e)

Analog **3a** durch Umsetzung mit N-[α -Chlorbenzyl]piperidin (**4e**). Das hinterbleibende, ölige Reaktionsprodukt wurde in Chloroformlösung über eine Säule von neutralem Aluminiumoxid „Woelm“ gereinigt und anschließend ins Hydrochlorid übergeführt. Schmp. 150° (aus Äthanol), Ausb.. 31 % d. Th.

$C_{26}H_{27}ClN$]	Cl (424,4)	Ber. C 73,58	H 6,41	Cl 16,70	N 3,30
		Gef.. C 73,40	H 6,74	Cl 16,37	N 3,31

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/L., Marbacher Weg 6

[Ph 61]

H. Auterhoff und H.-J. Riethmüller

Die Farbreaktion des Diäthylstilböstrols mit Vanillin*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 22. Juni 1971)

Die Farbreaktion, die Diäthylstilböstrol (I) mit Vanillin in Essigsäure-Salzsäure mit Chloramin T gibt, wurde untersucht und eine Reihe von Zwischenstufen isoliert.

I geht bei der Oxidation über das Diäthylstilbenchinon II in Isodienöstrol (III) über, für das die Z,Z-Konfiguration bewiesen wurde. III gibt beim Erhitzen mit Essigsäure-Salzsäure als Hauptprodukt das Indenderivat V, nebenbei das Indenderivat VI. Setzt man V mit Vanillin in Essigsäure-Salzsäure um, so entsteht die Leukoform des Triphenylmethanderivates VII, das bei Oxidation die blaue chinoide Oxoniumform bzw. das entsprechende Carboniumsalz VIII gibt.

The Colour Reaction of Diethylstilbestrol with Vanillin

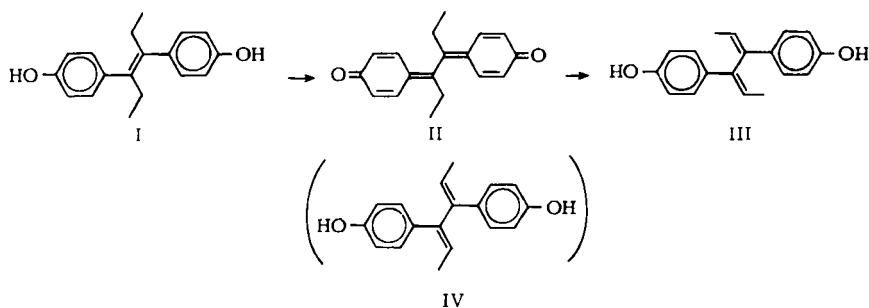
The colour reaction of diethylstilbestrol (I) with vanillin in acetic acid-hydrochloric acid and chloramine T was studied and intermediates were isolated.

During the oxidation I changes via diethylstilbenquinone (II) to isodienestrol (III) for which the Z,Z-conformation was proved. On heating with acetic acid-hydrochloric acid III gives the indene derivative V as the main product, besides the indene derivative VI. V yields with vanillin in acetic acid-hydrochloric acid the leucoform of the triphenylmethane derivative VII which gives by oxidation the blue quinonoid oxonium form or the corresponding carbonium salt VIII.

*) Aus der Dissertation H.-J. Riethmüller, Tübingen 1971

Wird Diäthylstilböstrol (I) mit Vanillin in Essigsäure und Salzsäure nach Zusatz von Chloramin T erhitzt, so entsteht eine Blaufärbung, die beim Abkühlen allmählich verblaßt, beim erneuten Erhitzen aber wieder auftritt. Zur Klärung des Reaktionsverlaufes wurden die Reaktionsbedingungen, wie sie im DAB 7-BRD zur Prüfung der Identität von I festgelegt sind, systematisch variiert. Es zeigte sich, daß die Hydroxylgruppen von I frei vorliegen oder leicht hydrolysierbare Gruppen tragen müssen, daß Vanillin auch durch andere aromatische Aldehyde austauschbar ist, wenn diese in 4-Stellung eine freie Hydroxylgruppe tragen, daß für Chloramin T auch andere Oxidationsmittel genommen werden können, daß die Essigsäure auch durch andere aliphatische Säuren ersetzt werden kann und schließlich, daß Salzsäure zwar durch andere konzentrierte anorganische Säuren austauschbar ist, dies aber keine Vorteile bringt. Weiter ist es nicht erforderlich, die Komponenten in zwei Arbeitsgängen zusammenzugeben und zu erhitzen; die Blaufärbung entsteht auch, wenn die Mischung aller Bestandteile kurz aufgeköcht wird. Schüttelt man nach dem Erkalten den Ansatz mit organischen Lösungsmitteln wie Äther oder Chloroform aus, so geht in die organische Phase eine Substanz, die sich beim Erhitzen mit Essigsäure-Salzsäure blau färbt. Bei der DC der organischen Phase treten keine sauber getrennte Flecke auf, so daß die Reaktion von uns stufenweise untersucht wurde.

Oxidiert man I in einer Lösung von Essigsäure und Salzsäure mit gebräuchlichen Oxidationsmitteln, so entstehen dc uneinheitliche Produkte. Es wurde daher I unter milden Bedingungen in Chloroform-Äther-Lösung mit Blei(IV)-acetat umgesetzt¹⁾, wobei das Diäthylstilbenchinon (II) entsteht, das sich bereits durch Spuren von Essigsäure in Isodienöstrol (III) umwandelt, einem Isomer des Dienöstrol (IV)²⁾, das nicht durch Oxidation von I gewonnen werden kann³⁾.



Für Dienöstrol (IV), Schmp. 231° , ist die E,E-Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse festgelegt worden⁴⁾. Für Isodienöstrol (III), Schmp. 185° , kann man die Z,Z-Konfiguration erwarten, denn eine E,Z-Konfiguration dürfte im NMR-Spektrum keinen symmetrischen Aufbau anzeigen, wie dies sowohl bei IV als auch III der Fall ist.

1 H. v. Euler und E. Adler, The Svedberg Festschrift Uppsala 1944, 246

2 G. L. Hobday und W. F. Short, J. chem. Soc. (London) 1943, 609

3 E. C. Dodds, L. Goldberg, W. Lawson und R. Robinson, Nature (London) 142, 34 (1938)

4 G. A. Jeffrey, H. P. Koch und S. C. Nyburg, J. chem. Soc. (London) 1948, 1118

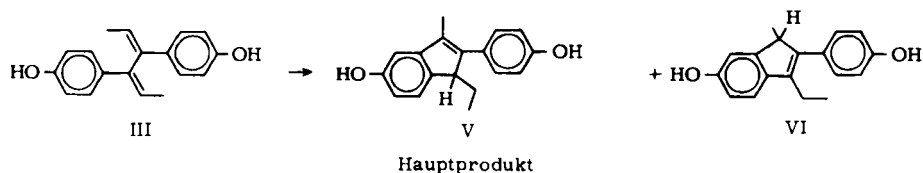
Die in der Tab. 1 ausgewerteten NMR-Spektren von IV und III zeigen den größten Unterschied in der chemischen Verschiebung der Methinprotonen. Dies beweist, daß aromatischer Ring und Proton auf der selben Seite der Doppelbindung liegen. Auch bei der Berechnung der chemischen Verschiebung nach Pascual und Mitarb.⁵ erhält man Werte, die den gefundenen sehr nahe kommen. III hat also die Z,Z-Konfiguration*).

Tabelle 1: Auswertung der NMR-Spektren von IV und III

I	IV (E,E)	III
Dublett: Methyl	8,52 (ppm)	8,32
Quadruplett: Methin	4,73	3,76!
A ₂ B ₂ -Multipllett: Aromat	3,12 u. 3,24	2,7 u. 3,2
Singulett: Phenol	1,93	1,79

Wird Isodienöstrol (III) mit Essigsäure-Salzsäure zum Sieden erhitzt, so entsteht ein Produkt, das mit Vanillin in Essigsäure-Salzsäure die Blaufärbung der Diäthylstilböstrol-Reaktion gibt.

Obwohl das Umwandlungsprodukt im DC nur einen Fleck ergab, zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung, daß das Produkt nicht einheitlich sein konnte. So wurde einerseits das Produkt, das aus III mit Essigsäure-Salzsäure erhalten worden war, acetyliert und das Acetat aus Äthanol kristallisiert, wobei das acetylierte Inden-Derivat V gewonnen wurde. Andererseits wurde III schonender in Äthanol mit Salzsäure behandelt, was zum einheitlichen Inden-Derivat VI, identisch mit einer authentischen Vergleichssubstanz⁶, führte. V erwies sich als identisch mit einer authentischen Substanz, die aus acetyliertem VI beim Erhitzen in Pyridin resultierte⁷. V färbt sich mit Vanillin in Essigsäure-Salzsäure leichter als VI schon vor Erreichen der Siedetemperatur blau. Im Umwandlungsprodukt von III liegt ein Gemisch von viel V und wenig VI vor.



Löst man das Inden-Derivat V und Vanillin in Essigsäure, gibt konzentrierte Salzsäure hinzu und läßt den Ansatz ohne Erhitzen etwa 1 Std. stehen, so bildet sich ein hellblauer Niederschlag, der im DC neben wenig Ausgangsstoff einen Fleck gibt, der sich

5 C. Pascual, J. Maier und W. Simon, *Helv. chim. Acta* **49**, 164 (1966)

*) Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Kessler, Frankfurt a.M., für seine Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

6 W. Hausmann und A. E. W. Smith, *J. chem. Soc. (London)* **1949**, 1030

7 E. Adler und B. Hägglund, *Ark. Kem. Mineralog. Geol.* **194**, Nr. 23 (1945)

beim Besprühen mit Essigsäure-Salzsäure blau färbt. Durch präparative DC wurde die Substanz dc rein als farblose Substanz (VII) gewonnen, die luft-, licht- und wärmeempfindlich war und sich in Äthanol allmählich blau färbte. Zur Stabilisierung wurde VII mit Dimethylsulfat methyliert und das Methylierungsprodukt (VIIa) aus Äthanol kristallisiert. Molekulargewichts- und Methoxylgruppen-Bestimmung weisen auf eine Bildung von VII aus 2 Molekülen V und einem Molekül Vanillin hin. Das NMR-Spektrum von VII, das das Singulett eines Protons der für Triphenylmethinprotonen charakteristischen chemischen Verschiebung ($\tau = 3,65$ ppm) anzeigt⁹, und die Farbbildung bei der Oxidation in saurem Milieu weisen auf eine Triphenylmethanstruktur für VII hin. Die Leukoverbindung VII geht in saurem Milieu durch Oxidation in die protonierte chinoide Form VIII über, die im Mesomeriegleichgewicht mit dem entsprechenden Carboniumion steht. Die Verknüpfung des zentralen C-Atoms mit V ist an den markierten Stellen am wahrscheinlichsten. Das Elektronenspektrum von VIII ist in Abb. 1 dargestellt.

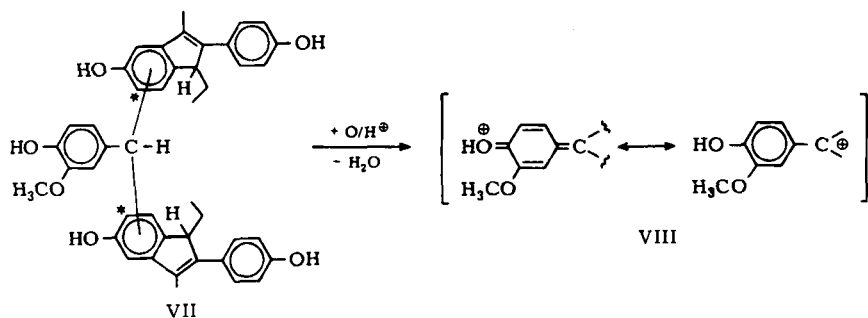
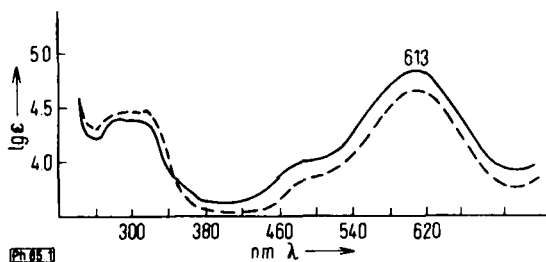


Abb. 1: Elektronenspektrum von VII
in Essigsäure-25proz. Salzsäure
in Essigsäure-37proz. Salzsäure



Wir danken dem Fonds Chemie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

UV-Spektren wurden mit dem Zeiss Spektrophotometer PMQ II und dem Beckman DB-Spektrophotometer, NMR-Spektren mit dem Varian A-60-Gerät in deuteriertem Chloroform und Aceton bzw. auf Tetramethylsilan aufgenommen.

DC

Für I: Kieselgel HF 254-Fertigplatten bzw. Folien Merck. In den meisten Fließmitteln ergab I einen langgestreckten bzw. 2 getrennte Flecke. Das Dipropionat und der Dimethyläther zeigten dieses Verhalten nicht.

Wurde I in aetherischer 1proz. Lösung streifenförmig aufgetragen und mit verschiedenen Fließmitteln chromatographiert (z.B. Benzol-Dioxan-25proz.NH₃-Lösung 4 + 4 + 1 oder Benzol-Äthylformiat-Ameisensäure 75 + 24 + 1), so erhielt man jeweils zwei getrennte Streifen, die abgehoben und mit Aceton eluiert wurden. Chromatographierte man die Acetonlösungen erneut, so traten wieder jeweils 2 Flecke mit den gleichen R_f-Werten auf, die wir auf das Gleichgewicht trans-cis-Form⁹ zurückführen.

Für III und IV: Fließmittel Chloroform-Aceton-25proz.Ammoniak 80 + 20 + 2

Für V und VI: Fließmittel Chloroform-Methanol-25proz.Ammoniak 80 + 20 + 2

Variation der Aldehydkomponente der Farbreaktion

Vanillin-blau; Benzaldehyd – kurz violett, dann gelb; 4-Hydroxybenzaldehyd- tiefblau, 2-Hydroxybenzaldehyd – hellblau; 4-Dimethylaminobenzaldehyd – violettgrau; 3,4-Dihydroxybenzaldehyd – grün; 4-Methoxybenzaldehyd – türkis.

Isodienöstrol (III)

3,7 g I wurden in 60 ml Äther + 120 ml Chloroform allmählich mit 6,2 g trockenem Blei(IV)-acetat versetzt; nach Beendigung der Reaktion wurde das ausgefallene Blei(II)-acetat abgesaugt, die Lösung mit 200 ml Äther versetzt und mit 65 ml n NaOH ausgeschüttelt. Beim Ansäuern fiel III aus, das aus Benzol kristallisiert wurde.

Schmp. 184 – 185°. Ausbeute: 1,8 g (= 49 % d.Th.)

$C_{18}H_{18}O_2$ (266,4)	Ber.: C 81,17	H 6,81	O 12,02
	Gef.: C 80,18	H 6,64	O 13,18 (Diff.)

Gewinnung von V und VI

1 g III wurde in 40 ml Essigsäure gelöst, mit 80 ml 25proz. Salzsäure versetzt und 30 Sek. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit 120 ml Wasser wurde mit 120 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels blieb ein Produkt zurück, das nach dem NMR-Spektrum aus ca 75 % V und ca 25 % VI bestand.

a) 1 g des Mischproduktes wurde in 5 ml Acetanhydrid mit 0,5 g frisch geschmolzenem Natriumacetat 1 Std. auf 160° erhitzt, nach dem Erkalten mit 50 ml Wasser versetzt und das gewonnene Acetylierungsprodukt aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 0,9 g (=68 % d. Th.). Schmp. des V-Acetates 150°.

$C_{22}H_{22}O_4$ (350,4)	Ber.: C 75,41	H 6,33	O 18,26
	Gef.: C 74,82	H 6,22	O 18,96 (Diff.)

1,4 g V-Acetat wurde in 10 ml 10proz.äthanol.Kalilauge 1 Std. erhitzt, anschließend mit 10 ml Wasser versetzt und die Hauptmenge des Äthanol abgezogen. Nach Neutralisation mit Essigsäure wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung über Al₂O₃ gereinigt. Ausbeute 0,75 g V (= 71 % d. Th.). Schmp. 122°.

$C_{18}H_{18}O_2$ (266,4)	Ber.: C 81,17	H 6,81	O 12,02
	Gef.: C 81,09	H 6,72	O 12,19 (Diff.)

b) 1,5 g III wurden in 50 ml Äthanol u. 20 ml 25proz. Salzsäure 1 Min. erhitzt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 60 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Reinigung über Al₂O₃ wurde die Lö-

9 J. Derkosch und G. Friedrich, Mh. Chemie 84, 1146 (1953)

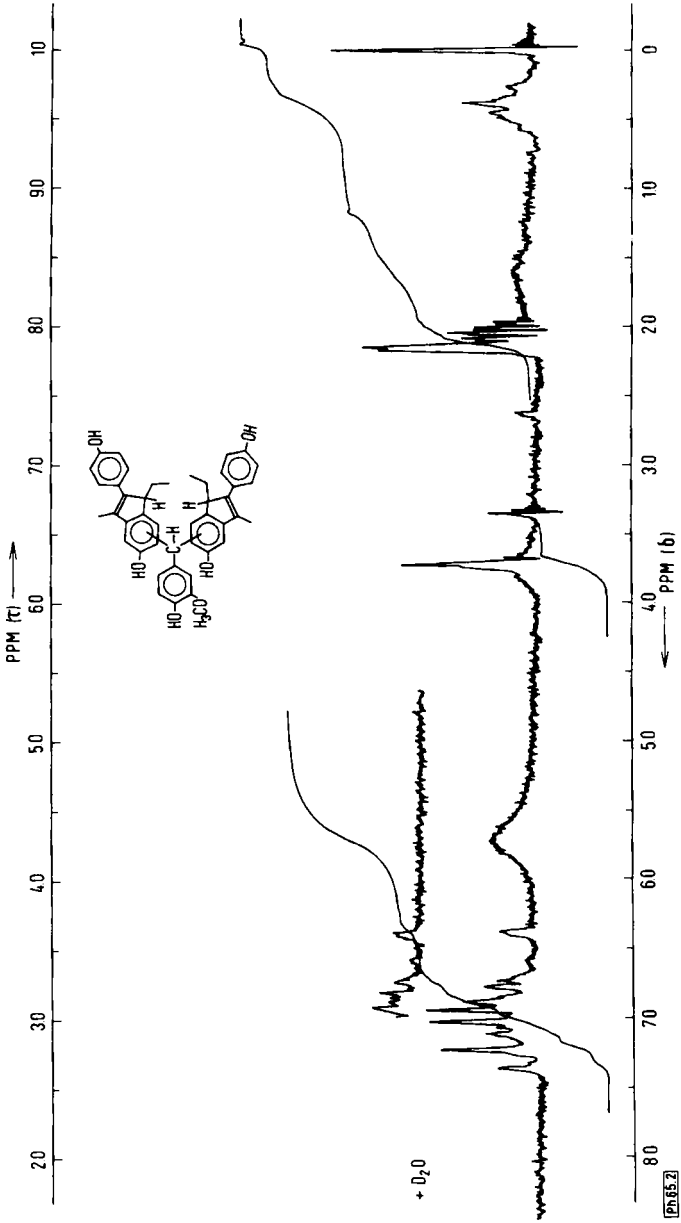


Abb. 2: NMR-Spektrum von VII

sung zur Trockne gebracht und aus wäßrigem Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 0,49 g VI (= 33 % d. Th.). Schmp. 169°.

$C_8H_{18}O_2$ (266,4)

Ber.: C 81,17

H 6,81

O 12,02

Gef.: C 78,92

H 6,82

O 14,39 (Diff.)

Darstellung von VII

0,2 g V und 0,1 g Vanillin wurden in 10 ml Essigsäure und 18 ml 25proz. Salzsäure 45 Min. im Dunkeln stehen gelassen. Danach wurde der hellblaue Niederschlag abgesaugt, neutral gewaschen und bei 20° i. Vak. über Kieselgel und KOH getrocknet. Ausbeute: 200 mg Rohprodukt.

100 mg Rohprodukt wurden in 0,5 ml Aceton gelöst als Streifen auf eine PSC-Fertigplatte (Merck) aufgetragen und mit Chloroform-Aceton 80 + 20 entwickelt. Der Streifen der Substanz VII (Detektion mit Essigsäure-Salzsäure und Erhitzen am Rande der Platte) wurde abgehoben, mit Aceton eluiert und dieses von der Lösung i. Vak. abgezogen. Ausbeute: 80 mg. Schmp. 190 – 195° auf der Kofler-Heizbank (Zers.). Rf-Wert 0,20 (Chloroform-Aceton 80 + 20).

NMR-Spektrum Abb. 2.

$C_{44}H_{42}O_6$

Ber.: C 79,25

H 6,35

O 14,40

OCH₃ 4,63

Mol.-Gew. 666,8

Gef.: C 75,65

H 6,55

O 17,80

OCH₃ 3,86

Mol.-Gew. 670

(osm. Aceton)

Methylierung von VII

200 mg durch präp. DC gewonnenes VII wurden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0,5 g Dimethylsulfat bei 20° tropfenweise mit 2,5 ml 2n NaOH versetzt. Die Zugabe von Dimethylsulfat und NaOH wurden wiederholt. Nach Abschluß der Reaktion erwärmte man 30 Min. mit 5 ml 25proz. Ammoniaklösung auf 50°. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus 96proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 80 mg VIIa (= 36 % d. Th.). Schmp. 214 – 217°.

$C_{49}H_{52}O_6$

Ber.: C 79,86

H 7,11

O 13,03

OCH₃ 25,3

Mol.-Gew. 736,9

Gef.: C 80,36

H 7,08

O 12,56

OCH₃ 23,5

Mol.-Gew. 765

(osm., Chlf.)

Anschrift: Prof. Dr. H. Auterhoff, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27

[Ph 65]

H. Böhme und W. Stammberger

Über nucleophile Umsetzungen von 1-Chlor-2,2-diphenyl-äthen-lithium mit Alkyl- und Acyljodiden

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 15. Juni 1971)

Das aus 1-Chlor-2,2-diphenyl-äthen (1) und n-Butyllithium erhaltene Carbenoid 2 reagiert mit Benzyljodid zu 3, mit Allyljodid zu 4, mit Joddimethyläther zu 5 und mit Benzyljodid zu 6.

Nucleophilic Reactions of 1-Chloro-2,2-diphenyl-ethene Lithium with Alkyl- and Acyl Iodides

The carbenoid 2, which results from 1-chloro-2,2-diphenyl-ethene (1) and n-butyl lithium, reacts with benzyl iodide to compound 3, with allyl iodide to 4, with ioddimethyl ether to 5 and with benzoyl iodide to 6.