

- d) *N. Okerblom* and *N. Riska*, Nord. Med. 38, 1302 (1954).  
e) *N. Riska*, Nord. Med. 38, 1304 (1954).  
f) *H. Schue*, Schweiz. Z. f. Tuberk. 12, 77 (1954).  
g) *P. Biedermann*, Schweiz. Z. f. Tuberk. 12, 70—80 (1955).  
h) *A. Bernou et al.*, Rev. de la Tuberc. 20, 80—82 (1956). February issue.  
(11) *Peter P. T. Sah* und *H. Y. Fan*, J. Chinese Chem. Soc. 5, 29 (1937).

Anschritt: Prof. Dr. Peter P. T. Sah, University of California, School of Veterinary Medicine, Davis, California.

1758. Ludwig Kraft

## Die bromometrische Bestimmung oestrogenen Stilbenderivate\*)

Aus dem Bundesgesundheitsamt, Max-von-Pettenkofer-Institut, Berlin-Dahlem

(Eingegangen am 20. November 1958)

Stilbenderivate mit oestrogenen Wirkung lassen sich photometrisch oder maßanalytisch bestimmen.

Nach *C. W. Sondern* und *Cl. Burson*<sup>1)</sup> kann der Diaethylstilboestrolgehalt in Tabletten, öligen Lösungen und Suppositorien dadurch ermittelt werden, daß aus den Zubereitungen abgetrennte Roh-Oestrogen in wäßrig-alkalischer Lösung nach Zusatz eines Überschusses an Bromid-Bromat mit Salzsäure versetzt und dann das unverbrauchte Brom jodometrisch zurücktitriert wird. Bei einer Versuchstemperatur von etwa 5—15° wollen beide Autoren bei nicht zu langer Einwirkungszeit einen Verbrauch von ungefähr 10 und bei 25—30° einen solchen von 12 Bromäquivalenten beobachtet haben.

Der Verbrauch von 12 Bromäquivalenten wird von *I. Gyenes*<sup>2)</sup> bestätigt. Für die gleichartige Titration von Diaethylstilboestroldipropionat in essigsaurer Lösung findet *Gyenes* einen Verbrauch von 4 Brom.

Nach den Angaben der zuerst genannten Autoren soll bei der von ihnen durchgeführten Bestimmung eine siebenfach bromierte Verbindung (I) entstehen. In Abweichung davon nimmt *Gyenes* einen andersartigen Reaktionsverlauf an; es soll ein sechsfach bromiertes Diaethylstilboestrolderivat von der Formulierung III gebildet werden. Beide sich widersprechende Formulierungen besitzen nur hypothetischen Charakter; sie sind bisher durch experimentelle Untersuchungen nicht gesichert.

Das von *Gyenes* für Diaethylstilboestrol und sein Dipropionat vorgeschlagene bromometrische Verfahren, das uns vor Beginn der Untersuchungen unbekannt war, haben wir hinsichtlich seiner Anwendbarkeit auch bei Dienoestrol, Dien-

\*) Frau *E. Polaschek* und Fräulein *E. Heising* danke ich für ihre geschickte und verständnisvolle Mitarbeit. — Einige für die Versuche verwendete Präparate wurden dankenswerterweise von den Firmen *E. Merck*, Darmstadt, und *Bayer*, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

<sup>1)</sup> Ind. a. Eng. Chem., Anal. Ed. 14, 358 (1942).

<sup>2)</sup> Magyar Kémiai Folyóirat 62, 242 (1956).

oestroldiacetat und Hexoestrol untersucht. Die in Eisessig gelöste Substanz wird nach Zusatz von KBr und Mineralsäure (HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) mit einem Überschuß von 0,1n-KBrO<sub>3</sub> versetzt. Nach einer bestimmten Bromierungszeit wird der Bromüberschuß zurückgemessen. In Übereinstimmung mit *Gyenes* finden wir bei den von uns gewählten Bedingungen für Diaethylstilboestrol und dessen Dipropionat einen Verbrauch von 12 bzw. 4 Bromäquivalenten. Unter gleichen Titrationsbedingungen entspricht der Bromverbrauch bei Dienoestrol 10, seinem Diacetat 2 und bei Hexoestrol 8 Äquivalenten.

Stilboestrole mit einer einfach oder zweifach ungesättigten Hexankette (Diaethylstilboestrol, Dienoestrol und ihre Ester) lassen sich mit einer um  $\pm 1\%$  differierenden Genauigkeit titrieren, sofern die Reaktionszeiten mit der im Versuchsprotokoll angegebenen Abweichung genau eingehalten werden. Beim Hexoestrol — ohne Doppelbindung in der Hexankette — hat dagegen die Reaktionsdauer keinen wesentlichen Einfluß auf die Ergebnisse.

Zur Aufklärung der Konstitution der entstandenen Reaktionsprodukte werden diese aus den Titrationsansätzen durch Ausfällen mit Wasser isoliert. In wesentlich besserer Ausbeute und rationeller gelingt die Isolierung einiger Bromierungsprodukte, wenn die Umsetzung in essigsaurer Lösung mit der für die jeweilige Stilbenverbindung gerade notwendigen Bromid-Bromat-Menge durchgeführt und dabei die Essigsäurekonzentration so klein gehalten wird, daß der größte Teil des Reaktionsproduktes bereits während der Bromierung ausfallen kann. Die Ausbeute ist auch besser, sofern die Lösung des jeweiligen Oestrogens in Chloroform mit der mineral-sauren Bromid-Bromat-Lösung geschüttelt wird. Das Bromierungsprodukt wird dann aus der Chloroformlösung durch Eindampfen isoliert.

Bei Diaethylstilboestrol wird bei der Umsetzung in essigsaurer Lösung ein Hexabromderivat (III) erhalten, sofern als Mineralsäure Schwefelsäure verwendet wird. Wird dagegen Salzsäure benutzt, entsteht eine Verbindung (II), in der neben Brom mit der Chromylchlorid-Diphenylcarbazid-Probe<sup>3)</sup> Chlor nachweisbar ist. Bei der Umsetzung in Chloroform entsteht III, ganz gleich ob in Gegenwart von HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gearbeitet wird.

Beim Erhitzen mit verdünnter Natronlauge werden II bzw. III zersetzt unter Abspaltung von 2 Chlorid- bzw. 2 Bromid-Ionen (bestimmt durch Titration nach Volhard). Auf Grund der Elementaranalyse von II und III, des Verbrauchs von 12 Brom bei der Titration, der leichten Abspaltbarkeit von 2 Chlor- bzw. 2 Brom-Atomen und der weiter unten beschriebenen Umsetzungsprodukte wird für beide Verbindungen folgende Konstitution angenommen:

II: 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dichlor-hexen-3,

III: 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dibrom-hexen-3.

<sup>3)</sup> F. Feigl, Spot Tests, Vol. I, 243 (1954), 4. Aufl.

Aus II läßt sich mit Diazomethan der Dimethylaether (IV) in guter Ausbeute herstellen. Eine Acetylierung bzw. Benzoylierung von II oder III hat zu keinem kristallisierbarem Produkt geführt.

Aus dem Niederschlag, der beim Ansäuern der natronalkalischen Lösung von II oder III erhalten wird, ist keine kristallisierbare Verbindung zu isolieren; vermutlich erfahren beide Substanzen durch die Alkalieinwirkung eine tiefgreifende Zersetzung.

Die beiden labil gebundenen Chlor- bzw. Bromatome in II bzw. III lassen sich auch beim Erhitzen mit Methanol abspalten; es wird ein Dimethoxy-Derivat (V) erhalten, das nach der Elementaranalyse mit der Formel eines 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dimethoxy-hexen-3 gut übereinstimmt.

Versuche, in II, IV und V die aliphatische Doppelbindung durch Hydrierung (Pd/BaSO<sub>4</sub>; gewöhnlicher Druck) nachzuweisen, sind ergebnislos verlaufen, vermutlich infolge sterischer Hinderung.

Beim Erhitzen von II bzw. III mit Diaethylanilin werden 2 Mol HCl bzw. HBr abgespalten. Die dabei entstandene, nach der Umkristallisation schwach gelbgrüne Verbindung VI enthält auf Grund der Elementaranalyse nur noch 4 Bromatome. Aus den Versuchen von *M. J. Freiman*<sup>4)</sup> über die Konstitution des HBr-Abspaltproduktes aus einem zweifach bromierten Diaethylstilboestroidipropionat (siehe unten) kann gefolgert werden, daß VI ein 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-hexatrien-1,3,5 ist.

Bei der bromometrischen Titration von Diaethylstilboestroidipropionat (Verbrauch von 4 Bromäquivalenten) entsteht bei Gegenwart von HCl eine Verbindung, die nur Brom enthält. Sie ist identisch mit der Substanz, die nach *M. J. Freiman*<sup>4)</sup> aus dem Dipropionat durch Umsetzung mit N-Bromsuccinimid gebildet wird, dem 3,4-Di-(4'-propionoxy-phenyl)-2,5-dibrom-hexen-3. Beide Bromierungsprodukte liefern beim Erhitzen mit Diaethylanilin nach *Freiman* unter Abspaltung von 2 HBr das von ihm beschriebene 3,4-Di-(4'-propionoxy-phenyl)-hexatrien-1,3,5.

Bei der bromometrischen Bestimmung von Dienoestrol und seinem Diacetat werden 10 bzw. 2 Bromäquivalente verbraucht. Aus Dienoestrol entsteht II, wenn die Bestimmung in Gegenwart von Salzsäure durchgeführt wird, bzw. III, wenn in Chloroformlösung mit salzsaurer Bromid-Bromatlösung bromiert wird. Bei der Reaktion werden 8 Bromatome für die Substitution in beiden Benzolringen verbraucht und 2 Brom für eine Addition an die aliphatische konjugierte Doppelbindung in 1,4-Stellung.

Aus Dienoestroldiacetat entsteht bei der titrimetrischen Bestimmung und bei der Bromierung in Chloroformlösung auf Grund des Verbrauchs von 2 Brom und der Elementaranalyse ein zweifach bromiertes Diacetat. Die Bildung des 3,4-Di-(4'-propionoxy-phenyl)-2,5-dibrom-hexen-3 aus dem Dipropionat des Dienoestrols

<sup>4)</sup> J. Amer. Chem. Soc. 70, 1278 (1948).



durch 1,4-Bromaddition unter gleichen Bedingungen läßt den Schluß zu, daß das Bromierungsprodukt des Diacetats die entsprechende Acetoxyverbindung ist.

Bei der Bestimmung von Hexoestrol (Verbrauch von 8 Brom) kann nur eine Arylbromierung erfolgen. Das 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-hexan ist identisch mit der Verbindung, die nach *Ng. Ph. Buu-Hoi*<sup>5)</sup> bei der Bromierung in Essigsäure entsteht.

### Versuchsteil

#### Maßanalytische Bestimmung von

Diaethylstilboestrol: Eine Lösung von 25–30 mg genau abgewogener Substanz in 90 ml Eisessig wird mit 2 ml KBr-Lösung (25%), 2 ml HCl (25%) und 15 ml 0,1n-KBrO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Der Untersuchungsflüssigkeit werden nach dem Stehenlassen von 20 Minuten ( $\pm 1$  Min.) im Dunkeln 1 g KJ und 140 ml Wasser zugesetzt; mit 0,1n-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung wird das ausgeschiedene Jod unter Zusatz von Stärkelösung titriert.

Einwaage mg	Verbrauch 0,1 n-KBrO <sub>3</sub> ml	%
28,2	12,52	99,3
28,4	12,77	100,5
28,9	12,99	100,5
28,7	12,72	99,1
27,6	12,23	99,1
26,3	11,68	99,3
25,2	11,25	99,8
26,8	11,89	99,2
27,6	12,41	100,5

Diaethylstilboestrol-dipropionat: 75–80 mg Substanz (genau gewogen), 60 ml Eisessig, 4 ml KBr-Lösung, 4 ml HCl, 20 ml 0,1n-KBrO<sub>3</sub>-Lösung. Bromierungsdauer 50 Minuten ( $\pm 3$  Min.). Rücktitration nach Zusatz von 1 g KJ und 100 ml Wasser. Mikrobürette.

Einwaage mg	Verbrauch 0,1 n-KBrO <sub>3</sub> ml	%
76,6	8,01	99,5
75,2	7,91	100,0
73,4	7,70	99,9
73,0	7,62	99,3
73,9	7,81	100,5
76,3	8,02	100,0
75,8	8,01	100,5
73,4	7,71	99,9
75,1	7,91	100,1
75,7	7,92	99,5
77,7	8,16	99,9

<sup>5)</sup> J. Chem. Soc. [London] 1953, 2612/14.

Dienoestrol: 25—30 mg Substanz (genau gewogen), 90 ml Eisessig, 2 ml KBr-Lösung, 2 ml HCl, 15 ml 0,1n-KBrO<sub>3</sub>-Lösung. Bromierungsdauer 15 Minuten ( $\pm 1$  Min.). Rücktitration nach Zusatz von 1 g KJ und 120 ml Wasser.

Einwaage mg	Verbrauch 0,1 n-KBrO <sub>3</sub> ml	%
27,0	10,04	99,1
27,0	10,04	99,1
25,9	9,74	100,1
27,5	10,33	100,0
26,6	9,84	100,0
25,7	9,70	100,5
26,0	9,74	99,8
28,1	10,54	99,9
28,3	10,70	100,6
29,4	11,15	100,8

Dienoestrol-diacetat: 67—72 mg Substanz (genau gewogen), 100 ml Eisessig, 4 ml KBr-Lösung, 4 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15%), 20 ml 0,1n-KBrO<sub>3</sub>-Lösung. Bromierungszeit 10 Minuten ( $\pm 1$  Min.). Rücktitration nach Zusatz von 1 g KJ und 100 ml Wasser. Mikrobürette.

Einwaage mg	Verbrauch 0,1 n-KBrO <sub>3</sub> ml	%
69,6	3,98	100,2
71,5	4,05	99,3
70,2	4,02	100,2
70,7	4,06	100,4
69,0	3,95	100,2
67,9	3,90	100,5
69,7	3,98	100,0
70,3	4,00	99,8
70,7	4,02	99,5
69,6	3,99	100,5

Hexoestrol: 25—30 mg Substanz (genau gewogen), 50 ml Eisessig, 2 ml KBr-Lösung, 2 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20 ml 0,1n-KBrO<sub>3</sub>-Lösung. Bromierungszeit 10 Minuten. Rücktitration nach Zusatz von 1 g KJ und 100 ml Wasser. Mikrobürette.

Einwaage mg	Verbrauch 0,1 n-KBrO <sub>3</sub> ml	%
27,4	8,14	100,3
26,6	7,88	100,1
26,4	7,81	100,0
26,3	7,80	100,2
28,3	8,38	100,0
27,3	8,06	99,8
26,9	7,94	99,8
26,6	7,87	100,0
28,3	8,38	100,0
25,9	7,66	99,9

## 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dichlor-hexen-3 (II):

1. Gesammelte Titrationsansätze mit insgesamt 268 mg Diaethylstilboestrol wurden mit Wasser versetzt, bis keine Ausfällung mehr eintrat. Das abgesaugte, mit Wasser gewaschene und im Vak.-Exsikkator getrocknete Rohprodukt (500 mg) lieferte nach dem Umkristallisieren aus  $\text{CHCl}_3$  120 mg farblose Kristalle (17%) mit Schmp. 216/217° (Zers.). Chromylchloridprobe auf Cl neben Br positiv.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Br}_4\text{Cl}_2$ (652,9)	Ber.: C 33,11 H 2,16 Br 48,96 Cl 10,86
	Gef.: „ 33,36 „ 2,27 „ 49,71 „ 10,91

2. Zu der Lösung von 268 mg Diaethylstilboestrol in 900 ml Eisessig wurden 20 ml KBr-Lösung (25%), 20 ml HCl (25%) und 150 ml 0,1n-KBrO<sub>3</sub>-Lösung (15 Bromäquivalente) gegeben. Nach 20 Min. wurden 1,4 l Wasser, etwa 10 g KJ, 0,1n-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung bis zur Entfärbung (etwa 30 ml) und erneut 1,5 l Wasser zugesetzt. Das isolierte Rohprodukt wurde nach Digerieren mit wenig Eisessig und nach dem Trocknen aus  $\text{CHCl}_3$  umgelöst. Ausb. 221 mg (34%) mit Schmp. 215—217° (Zers.).
3. Die Lösung von 8 g Diaethylstilboestrol in 3 l Eisessig wurde mit 480 ml Salzsäure und einer Lösung von 39 g KBr und 10 g KBrO<sub>3</sub> (12 Br-Äquiv.) in 810 ml Wasser versetzt. Nach einigen Minuten schieden sich Kristalle ab, die nach einigen Stunden von der farblosen Lösung abgetrennt, gewaschen, getrocknet und aus  $\text{CHCl}_3$  umkristallisiert wurden. Ausb. 9,8 g (50%) mit Schmp. 216—217° (Zers.). Misch-Schmp. mit II von Vers. 1 keine Depression.

4. Aus gesammelten Titrationsansätzen mit insgesamt 392 mg Dienoestrol konnten durch Ausfällen mit Wasser und Umkristallisation 410 mg II (43%) mit Schmp. 214—216° (Zers.) erhalten werden. Misch-Schmp. mit II von Vers. 1 keine Depression.

5. Zur Bestimmung des locker gebundenen Cl in II wurden 655 mg Substanz in 10 ml 1n-NaOH 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Ansäuern mit  $\text{HNO}_3$ , Abfiltrieren und Waschen des Niederschlags wurde im Filtrat die gebildete Salzsäure nach *Volhard* bestimmt.

Abspaltbares Cl	Ber.: 10,86	Gef.: 10,83
-----------------	-------------	-------------

## 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dibrom-hexen-3 (III):

1. Die Lösung von 1,34 g Diaethylstilboestrol in 500 ml Eisessig wurde mit 190 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15%) und einer Lösung von 6,5 g KBr und 1,67 g KBrO<sub>3</sub> (12 Br-Äquiv.) in 140 ml Wasser versetzt. Die Probe blieb unter Lichtausschluß bis zum völligen Verschwinden der Bromfarbe stehen. Das isolierte Rohprodukt wurde durch Umlösen aus  $\text{CHCl}_3$  gereinigt. Ausb. 0,18 g farblose Kristalle (5%) mit Schmp. 202—203° (Zers.). Chromylchloridprobe auf Cl negativ.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Br}_6$ (741,8)	Ber.: C 29,14 H 1,90 Br 64,64
	Gef.: „ 29,43 „ 1,75 „ 65,36

2. Die Lösung von 2,68 g Diaethylstilboestrol in 500 ml Chloroform wurde mit einer Lösung von 13 g KBr und 3,34 g KBrO<sub>3</sub> (12 Br-Äquiv.) in 200 ml Wasser und mit 200 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15%) bis zum Verschwinden der Bromfarbe geschüttelt. Der abgetrennte, mit Wasser gewaschene und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Chloroformauszug wurde eingedampft und der Eindampfrückstand aus  $\text{CHCl}_3$  umgelöst. Ausb. 3,1 g (41%) mit Schmp. 202—203° (Zers.).
3. Die Lösung von 537 mg Diaethylstilboestrol in 200 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde mit einer Lösung von 2,6 g KBr und 0,668 g KBrO<sub>3</sub> (12 Br-Äquiv.) in 60 ml Wasser und 30 ml HCl bis zum völligen Bromverbrauch geschüttelt. Ausb. 765 mg (52%) mit Schmp. 201—203° (Zers.). Misch-Schmp. mit III von Vers. 1 keine Depression.

4. Die Lösung von 533 mg Dienoestrol in 200 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde mit einer Lösung von 2,1 g  $\text{KBr}$  und 585 mg  $\text{KBrO}_3$  (10 Br-Äquiv.) in 50 ml Wasser und mit 30 ml  $\text{HCl}$  geschüttelt. Ausb. 913 mg (62%) mit Schmp. 202—203° (Zers.).
5. Zur Bestimmung des locker gebundenen Br in III wurde wie bei II verfahren (200 mg Substanz in 10 ml 1n-NaOH).

Aspaltbares Br                      Ber.: 21,55                      Gef.: 22,41

3,4-Di-(4'-methoxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dichlor-hexen-3 (IV):

Die Lösung von 2,64 g II in etwa 300 ml Aether wurde mit einem Überschuß von ätherischer Diazomethanlösung versetzt und bis zum völligen Verdunsten des Aethers stehengelassen. Aus dem Rückstand konnten durch Umkristallisation aus  $\text{CCl}_4$  2,26 g farblose Kristalle (82%) mit Schmp. 213—214° (Zers.) erhalten werden.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}_4\text{Cl}_2$  (680,9)                      Ber.: C 35,27    H 2,66    Br 46,94    Cl 10,41  
Gef.: „ 35,40    „ 2,73    „ 46,41    „ 10,63

3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-2,5-dimethoxy-hexen-3 (V):

1. 3 g II wurden mit 300 ml Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Köhlen mit Eiswasser wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. 1,28 g farblose Kristalle (46%; Schmp. 256—259° Zers.). Nach Umlösen aus Tetrahydrofuran Schmp. 281—283° (Zers.). Chromylchloridprobe auf Cl negativ.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Br}_4$  (644,04)                      Ber.: C 37,31    H 3,13    Br 49,63  
Gef.: „ 37,34    „ 3,11    „ 49,75

2. Umsetzung von 3 g III mit Methanol und Aufarbeitung wie bei II. Ausb. 0,56 g (22%) mit Schmp. 282—283° (Zers.). Misch-Schmp. mit V von Vers. 1 keine Depression.

3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-hexatrien-1,3,5 (VI):

1. Das Gemisch von 3 g II mit 30 ml Diaethylanilin wurde in etwa 10 Minuten auf etwa 150° erhitzt und die entstandene tiefdunkle Lösung nochmals 10 Minuten lang auf gleicher Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde mit Eiswasser versetzt, mit konz. Salzsäure angesäuert und die Ausfällung in Aether aufgenommen. Aus dem gewaschenen und getrockneten Aetherauszug wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein schmieriger, grünschwarzer Rückstand erhalten, aus dem nach dem Anreiben mit wenig Aether und längerem Köhlen ein größtenteils festes, braunes Rohprodukt isoliert wurde. Dieses wurde auf Ton aufgestrichen und durch Umkristallisation aus  $\text{CCl}_4$  und aus Cyclohexan gereinigt. Ausb. 603 mg schwach gelbgrüne Kristalle (23%) mit Schmp. 166—167°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Br}_4$  (579,96)                      Ber.: Br 55,12                      Gef.: 55,43

2. 4 g III wurden mit 40 ml Diaethylanilin wie unter Vers. 1 behandelt. Schmp. des gereinigten Triens 164—165°. Misch-Schmp. mit VI von Vers. 1 = 164,5—166° (keine Depression).

3,4-Di-(4'-propionoxy-phenyl)-2,5-dibrom-hexen-3:

1. Aus gesammelten Titrationsansätzen von Diaethylstilboestroidipropionat (1,05 g) wurde mit Wasser ein Produkt ausgefällt, das abfiltriert und in Aether aufgenommen wurde. Der Aetherauszug wurde nach dem Waschen mit Bikarbonatlösung und Wasser getrocknet und bis auf etwa 5 ml vorsichtig eingedampft. Nach dem Verdunsten der letzten Reste des Lösungsmittels bei Raumtemperatur blieb ein braunes Öl mit einer darüberstehenden fast farblosen Flüssigkeit zurück. Das abgetrennte Öl wurde mit wenig Aether digeriert und die dabei ausgefallene Substanz abgesaugt, mit wenig eiskaltem Aether gewaschen und getrocknet. Ausb. 40 mg farblose Kristalle (2,7%) mit

- Schmp. 147—149° (Zers. und Grünschwartzfärbung). Chromylchloridprobe auf Cl negativ. Misch-Schmp. mit einem nach *Freiman* hergestellten Dibrom-diaethylstilboestrodipropionat mit Schmp. 148—149° (Zers. und Grünschwartzfärbung) keine Depression.
- Die Lösung von 762 mg Diaethylstilboestrodipropionat in 160 ml Eisessig wurde mit 8 ml Salzsäure (25%) und mit einer Lösung von 0,8 g KBr und 0,22 g  $\text{KBrO}_3$  (4 Br-Äquiv.) in 90 ml Wasser versetzt und bis zur Entfärbung unter Lichtausschluß stehen gelassen. Das mit 300 ml Wasser verdünnte Gemisch wurde ausgeäthert und der Aetherextrakt wie bei Vers. 1 aufgearbeitet. 35,4 mg farblose Kristalle (3,3%; Schmp. 140—146° Zers.). Nach Umlösen aus  $\text{CCl}_4$  Schmp. 146—148° (Zers. und Grünschwartzfärbung). Misch-Schmp. mit dem Dibromdipropionat nach *Freiman* keine Depression.
  - Die Lösung von 1,143 g Diaethylstilboestrodipropionat in 300 ml  $\text{CHCl}_3$  wurde mit 13 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15%) und mit einer Lösung von 1,2 g KBr und 0,33 g  $\text{KBrO}_3$  (4 Br-Äquiv.) in 90 ml Wasser bis zur Farblosigkeit geschüttelt. Behandeln des  $\text{CHCl}_3$ -Eindampfrückstandes mit Aether erbrachte 0,92 g farblose Kristalle (57%, Schmp. 146—148° Zers.). Schmp. nach Umlösen aus  $\text{CCl}_4$  148—149° (Zers. und Grünschwartzfärbung).
  - Die Lösung von 757 mg Dienoestrodipropionat in 800 ml Eisessig wurde mit 40 ml KBr-Lösung, 40 ml HCl und 200 ml 0,1n-K $\text{BrO}_3$ -Lösung gut durchgeschüttelt, nach 1 Minute mit etwa 10 g KJ, 1,5 Ltr. Wasser und 170 ml 0,1n-Na $_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (bis zur Entfärbung) und erneut mit 1 Ltr. Wasser versetzt. Das ausgefällte farblose Rohprodukt (97 mg; 9%) wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 147—149° (Zers. und Grünschwartzfärbung). Misch-Schmp. mit der Substanz nach *Freiman* keine Depression.
  - Aus 757 mg Dienoestrodipropionat, deren Chloroformlösung mit 417 mg KBr und 117 mg  $\text{KBrO}_3$  (2 Br-Äquiv.) in 30 ml Wasser und 10 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15%) geschüttelt wurde, konnten 0,64 g Reinprodukt (80%) mit Schmp. 148—149° (Zers. und Grünschwartzfärbung) erhalten werden.

### 3,4-Di-(4'-acetoxy-phenyl)-2,5-dibrom-hexen-3:

- Das aus Titrationsansätzen von Dienoestrodiiacetat (1,06 g) gewonnene Rohprodukt wurde aus  $\text{CCl}_4$  und Benzol umkristallisiert. Ausb. 0,21 g farblose Kristalle (14%) mit Schmp. 159—160° (Zers. und Grünschwartzfärbung).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Br}_2$  (510,25)

Ber.: Br 31,32

Gef.: 31,34

- Die Lösung von 701 mg Dienoestrodiiacetat in 100 ml Chloroform wurde mit einer Lösung von 417 mg KBr und 117 mg  $\text{KBrO}_3$  (2 Br-Äquiv.) in 30 ml Wasser und mit 10 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15%) geschüttelt. Ausb. 0,34 g farblose Kristalle (38,2%) mit Schmp. 159—160° (Zers. und Grünschwartzfärbung). Misch-Schmp. mit Produkt von Vers. 1 keine Depression.

### 3,4-Di-(4'-hydroxy-3',5'-dibrom-phenyl)-hexan:

- Aus Titrationsansätzen von 270 mg Hexoestrol wurden 310 mg farbloses 3,3'-5,5'-tetrabromhexoestrol gefällt (53%; Schmp. 227,5—229,5°). Schmp. 229—230° (aus  $\text{CHCl}_3$ ).