

Die Bindungslängen und Bindungswinkel für das Hexobarbital und den Phenobarbitalgrundkörper wurden aus Kristallstrukturuntersuchungen<sup>19)</sup> entnommen. Für die verlängerten Seitenketten wurden Standardwerte aus<sup>20)</sup> eingesetzt.

Die Rechnungen wurden auf einem AEG-Telefunken TR 440 des Rechenzentrums der Universität des Saarlandes durchgeführt.

19 *J.P. Bideau*, Thèse L'Université de Bordeaux I 1971.

20 *Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions, Supplement 1956–1959*, The Chemical Society, London 1965.

Anschrift: Prof. Dr. H.-D. Höltje, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken.

[Ph 763]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 662–674 (1977)

Harald Hamacher und Bernhard Brecht

Potentielle Antineoplastica, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

Synthese diarylsubstituierter 2- und 3-Hexene<sup>\*)\*\*)</sup>

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen  
(Eingegangen am 7. September 1976)

Bei der Dehydratisierung von **5** entsteht vorwiegend die 2-Hexenverbindung **7** und in geringerer Menge das isomere *trans*-Stilben **6**. **6** und **7** werden über **8** bzw. **10** in die Löstderivate **9** und **11** überführt. Die genannten Verbindungen, das Nebenprodukt **12** und einige Vorstufen von **5** werden UV-, IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und zum Teil massenspektroskopisch untersucht.

Synthesis of Diaryl-2- and -3-Hexenes

Dehydration of **5** yields the 2-hexene derivative **7** as the main product and the isomeric *trans*-stilbene **6** in small amounts. **6** and **7** are converted to the mustard derivatives **9** and **11** via **8** and **10**, respectively. Compounds **5–11**, the by-product **12** and some intermediates, which occur in the synthesis of **5**, were investigated by UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR and (partially) mass spectroscopy.

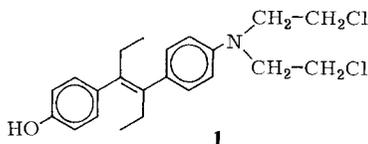
1 I. Mitt. H. Hamacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 428 (1977).

\* Auszug aus der Dissertation *B. Brecht*, Tübingen 1975.

\*\* Wir danken Herrn Professor Dr. *H. Auterhoff* für die freundliche Unterstützung dieser Arbeit.

Neoplastische Erkrankungen der weiblichen Brust machen einen hohen Prozentsatz aller bösartigen Tumoren beim Menschen aus. Das Wachstum von Mammatumoren ist, wie aus zahlreichen klinischen Untersuchungen hervorgeht, zum Teil östrogenabhängig<sup>2)</sup>.

In verschiedenen neueren Arbeiten, die auf erste Untersuchungen von *Jensen et al.*<sup>3)</sup> zurückgehen, konnten im Cytosol hormonabhängiger Mammatumorzellen mit Hilfe biochemischer Methoden Östrogenrezeptoren hoher Substratspezifität nachgewiesen werden. Nach heutiger Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Östrogene<sup>4)</sup> wird der Komplex aus Hormon und cytoplasmatischem Rezeptor zur DNA des Zellkerns transportiert, wo auf noch unbekannte Weise der eigentliche Hormonstimulus ausgelöst wird. Auf Grund dieser Vorstellung über die Hormonwirkung könnte es möglich sein, alkylierende cytotoxische Wirkgruppen durch deren Verknüpfung mit geeigneten rezeptoraffinen Trägermolekülen in rezeptorhaltigen Tumorzellen anzureichern, sie an die bevorzugten Angriffspunkte, nämlich die DNA des Zellkerns<sup>5)</sup> heranzuführen und auf diese Weise organspezifische Antineoplastica zu erhalten. Da nach *Cox et al.*<sup>6)</sup> sowie *Baulieu et al.*<sup>7)</sup> Diäthylstilböstrol die gleiche Affinität sowohl zum cytoplasmatischen als auch zum Östrogenrezeptor des Zellkerns aufweist wie Östradiol selbst, Diäthylstilböstrol bzw. dessen Derivate jedoch leichter vollsynthetisch zugänglich sind als die natürlichen Hormone, wird zunächst versucht, Verbindung **1**, in der eine Hydroxylgruppe des Diäthylstilböstrols durch die cytotoxische Lostgruppe ersetzt ist, als potentiell mammatropes Tumormittel zu synthetisieren.



Das als Zwischenprodukt bei der Synthese von **1** benötigte 4-(4-Aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-hexan-3-ol (**5**) wird ausgehend von 2-Phenylbuttersäure nach in der Literatur beschriebenen<sup>8),9)</sup> und zum Teil modifizierten Verfahren dargestellt. Für

2 Übersicht bei G. Martz, Die hormonale Therapie maligner Tumoren, Heidelberger Taschenbücher, Springer Verlag 1968.

3 E.V. Jensen und H.J. Jacobson, Recent Progr. Horm. Res. 18, 387 (1962); ref. bei P.W. Jungblut, J. Hätzl, De Sombre und E.V. Jensen, in Wirkungsmechanismus der Hormone, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

4 W.O'Malley und A.R. Means, Science 183, 610 (1974).

5 T.A. Connors, „Alkylating Agents“, Fortschr. Chem. Forsch. 52, 141 (1974).

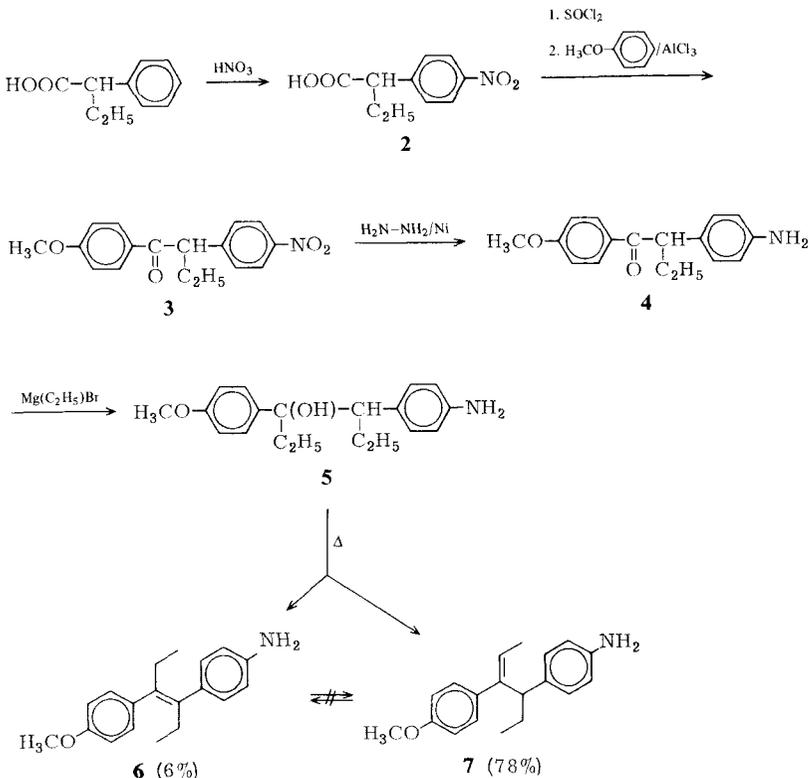
6 R.F. Cox, G.H. Catlin und N.H. Carey, Eur. J. Biochem. 22, 46 (1971).

7 E.-E. Baulieu, A. Alberga und J. Jung, C.R. Acad. Sci. 265 D, 501 (1967); ref. bei M. Hospital, B. Busetta, R. Bucourt, H. Weintraub und E.-E. Baulieu, Mol. Pharmacol. 8, 438 (1972).

8 A.L. Wilds und W.R. Biggerstaff, J. Am. Chem. Soc. 67, 789 (1945).

9 M. Rubin und H. Wishinsky, J. Am. Chem. Soc. 66, 1948 (1944).

die Reduktion der Nitroverbindung **3** zum Amin **4** wird an Stelle von Zinn und Salzsäure<sup>9)</sup> Hydrazin und Raney-Nickel verwendet.



Man sollte erwarten, daß bei der thermischen Dehydratisierung von **5** bevorzugt das wegen der Delokalisierungsmöglichkeit seiner  $\pi$ -Elektronen thermodynamisch stabile Stilbenderivat **6** entsteht, wie dies auch von *Rubin* und *Wishinsky*<sup>9)</sup> angenommen worden ist. Die spektroskopische Untersuchung des bei der Dehydratisierung erhaltenen Reaktionsgemisches zeigt jedoch überraschenderweise, daß die Eliminierung des Wasserstoffs bevorzugt an der Methylengruppe der Äthylseitenkette und nicht an der Äthylenbrücke zwischen den Aromaten erfolgt, so daß als Hauptprodukt 4-(4-Aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-hexen (**7**) an Stelle von **6** entsteht. Das UV-Spektrum des Hauptprodukts **7** aus der Dehydratisierungsreaktion zeigt sein langwelliges Absorptionsmaximum bei 239 nm, während das Maximum der entsprechenden Absorptionsbande von **6** bei 248 nm zu beobachten ist. Diese Wellenlängendifferenz der Absorptionsbanden von 9 nm stimmt gut mit den Daten in der Litera-

tur beschriebener Beispiele<sup>10)11)</sup> überein, bei denen das Maximum der Stilbenverbindung im Vergleich zum entsprechenden 2-Hexenderivat ebenfalls um 10–15 nm bathochrom verschoben ist.

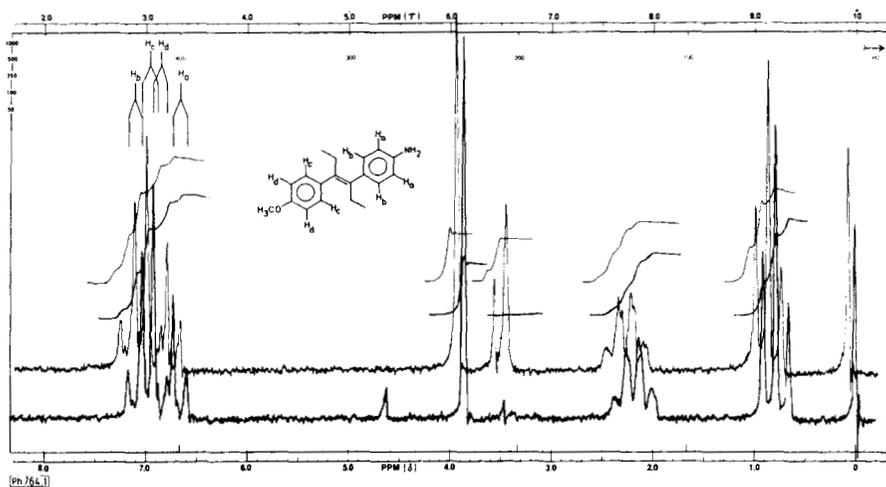


Abb. 1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 6

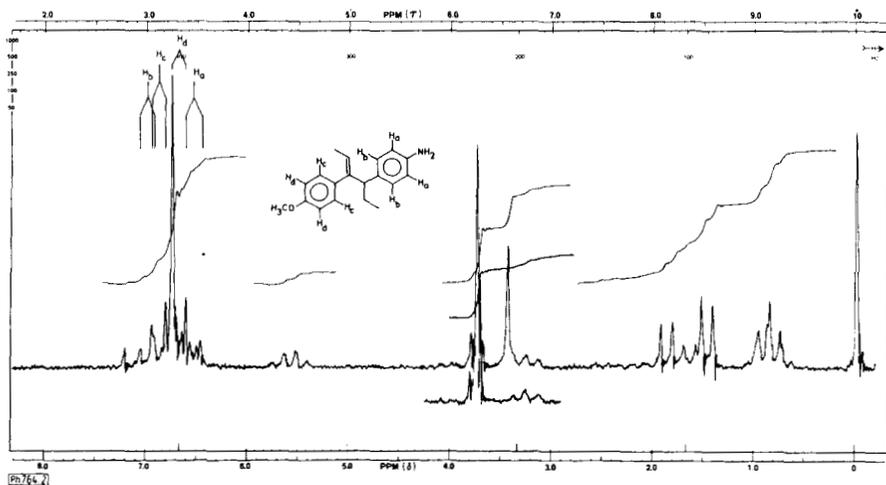


Abb. 2: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 7

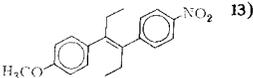
10 E.A. Braude, J. Chem. Soc. 1949, 1890.

11 J. Derkosch und G. Friedrich, Monatsh. Chem. 84, 1146 (1953).

Eine sichere Unterscheidung der isomeren Verbindungen 6 und 7 ist auf Grund der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren möglich (Abb. 1 und 2).

Während die beiden äquivalenten Methylgruppen der Äthylsubstituenten im Spektrum der Stilbenverbindung 6 ein gemeinsames Triplett bei 0,78 ppm aufweisen, zeigt das 2-Hexenderivat 7 neben einem Triplett bei 0,85 ppm ein von der olefinischen Methylgruppe stammendes Dublett bei 1,47 ppm mit einer charakteristischen Kopplungskonstante von 7 Hz. Die beiden Methylengruppen von 6 sind als gemeinsames Quartett bei 2,17 ppm zu erkennen. Die entsprechende Methylengruppe in 7 ergibt durch zusätzliche Kopplung mit dem Methinproton und zusätzliche Überlagerung mit dem Signal der olefinischen Methylgruppe in diesem Bereich ein Multiplett. Das Triplett der Methingruppe von 7 bei 3,25 ppm ist von den Protonen der Aminogruppe überlagert, tritt aber nach dem Ausschütteln mit deuteriertem Wasser deutlich in Erscheinung und fehlt wie auch das Quartett des olefinischen Protons bei 5,59 ppm erwartungsgemäß bei der Stilbenverbindung 6.

**Tabelle 1:** Chemische Verschiebungen der Methyl- und Methylenprotonen von  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diäthylstilbenen

	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	
	CH <sub>2</sub> -Gruppe	CH <sub>3</sub> -Gruppe
cis-Diäthylstilböstrol <sup>12)</sup>	2,49	0,89
trans-Diäthylstilböstrol <sup>12)</sup>	2,15	0,77
 <sup>13)</sup>	2,15/2,25	0,78
<b>6</b>	2,17	0,78

Das Protonenresonanzspektrum von 6 erlaubt gleichzeitig mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Zuordnung der Verbindung zur trans-Stilbenreihe. Die chemischen Verschiebungen der Methyl- und Methylengruppen sind mit denen von trans-Diäthylstilböstrol und dem in der Literatur beschriebenen trans-3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-3-hexen nahezu identisch (Tab. 1) und liegen bei höherem Feld als die entsprechenden Signale des cis-Diäthylstilböstrols.

12 Die Daten stammen aus nicht publizierten Untersuchungen zur cis-trans-Isomerisierung des Diäthylstilböstrols von W. Geiger und H. Hamacher.

13 H. Bartsch, M. Dworkin, J.A. Miller und E.C. Miller, J. Med. Chem. 17, 386 (1974).

Die Zuordnung von **6** und **7** zur Stilben- bzw. 2-Hexenreihe wird durch die Massenspektren der beiden Verbindungen (Abb. 3 und 4) bestätigt. **7** zeigt neben dem Molekülpeak bei  $m/e$  281 und weiteren in der Abbildung zugeordneten Bruchstücken die charakteristischen Fragmente bei  $m/e$  147 für  $[\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3]^+$  und bei 134 für  $[\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3]^+$ , von denen das letztere den Basispeak des Spektrums darstellt und die durch Spaltung von **7** zwischen den beiden Brückenkohlenstoffatomen entstehen. Die beiden zuletzt genannten Massenpeaks fehlen erwartungsgemäß im Spektrum von **6**.

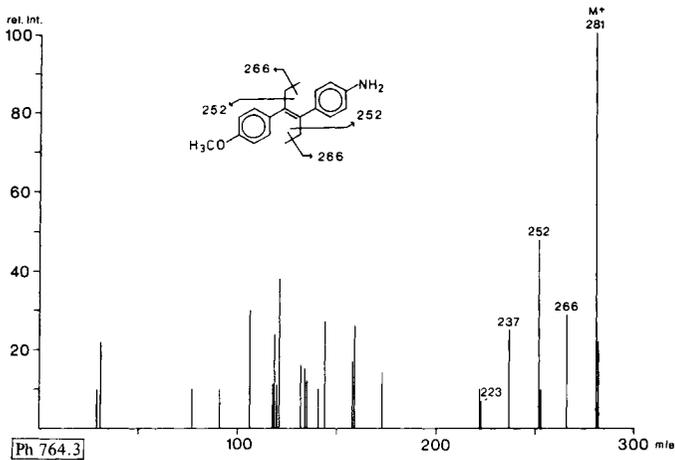


Abb. 3: Massenspektrum von **6**

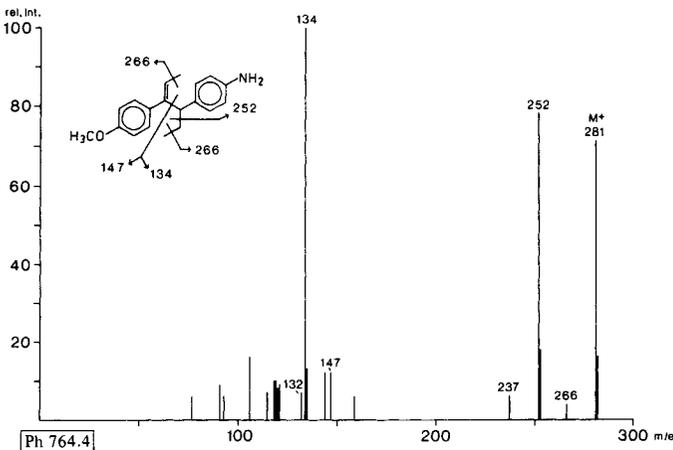
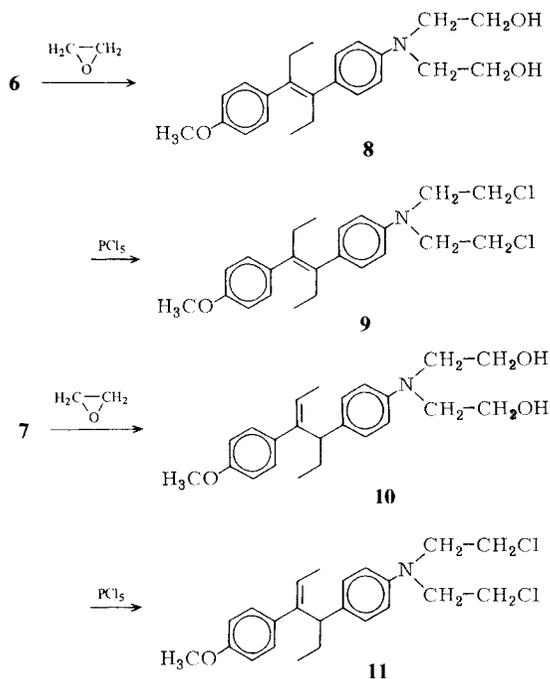


Abb. 4: Massenspektrum von **7**

Die gefundene Dehydratisierung von **5** zu **7** steht im Einklang mit neueren Ergebnissen von Clark und O'Donnell<sup>14)</sup>. Die genannten Autoren erhielten bei Versuchen zur Darstellung kernmethylierter Diäthylstilböstrolderivate aus den entsprechenden Vorstufen ebenfalls bevorzugt 2-Hexene an Stelle der gewünschten Stilbene. Im Gegensatz zu ähnlichen in der Literatur beschriebenen 2-Hexenen läßt sich das 2-Hexenderivat **7** mit Jod, Bortrifluoridätherat oder einer Kombination beider Reagenzien unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht in die Stilbenverbindung **6** umlagern. **6** kann jedoch, allerdings in einer geringen Ausbeute von nur etwa 6 Prozent, aus einer methanolischen Lösung des Dehydratisierungsgemisches zur Kristallisation gebracht werden.

Die Aminoverbindungen **6** und **7** werden durch Umsetzung mit Äthylenoxid in die Hydroxyäthylprodukte **8** und **10** und durch anschließende Chlorierung mit Phosphorpentachlorid in die entsprechenden Lostverbindungen **9** und **11** überführt. Bei der Chlorierung der 3-Hexenverbindung **8** tritt nach dc und NMR-spektroskopischen Untersuchungen eine partielle cis-trans-Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung ein, doch läßt sich die trans-Verbindung **9** durch Kristallisation in dc einheitlicher Form isolieren.



Die Darstellung der 2-Hexenverbindung **11**, die wegen der verschobenen Doppelbindung kein direktes Analoges des Diäthylstilböstrols ist, erschien insofern sinnvoll, als den von Clark und O'Donnell<sup>14)</sup> synthetisierten kernmethylierten Diäthylstilböstrolabkömmlingen mit ebenfalls verschobener Doppelbindung eine hochsignifikante antiöstrogene Wirkung zukommt. Es ist somit zu vermuten, daß allgemein die den wirksamen Diäthylstilböstrolderivaten isomeren 2-Hexene eine hohe Affinität zu den spezifischen Östrogenrezeptoren aufweisen. Wird bei der Hydroxylierung von **7** mit einem hohen Äthylenoxidüberschuß gearbeitet, so bilden sich gleichzeitig in größerer Menge höhere Homologe von **10**, die sich nach massenspektroskopischen Untersuchungen durch eine, zwei bzw. drei zusätzliche Äthylenoxideinheiten von **10** unterscheiden. Beim Versuch, dieses kompliziert zusammengesetzte Hydroxyäthylierungsgemisch zu chlorieren und anschließend **11** durch fraktionierte Vakuumdestillation zu isolieren, wird als Hauptprodukt eine neue Verbindung erhalten, der nach elementaranalytischen und spektroskopischen Untersuchungen die Morpholinstruktur **12** zukommt.

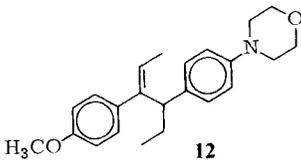


Abb. 5 zeigt das Massenspektrum der Morpholinverbindung **12** mit dem Molekülpeak bei  $m/e$  351 und weiteren charakteristischen Fragmentationen.

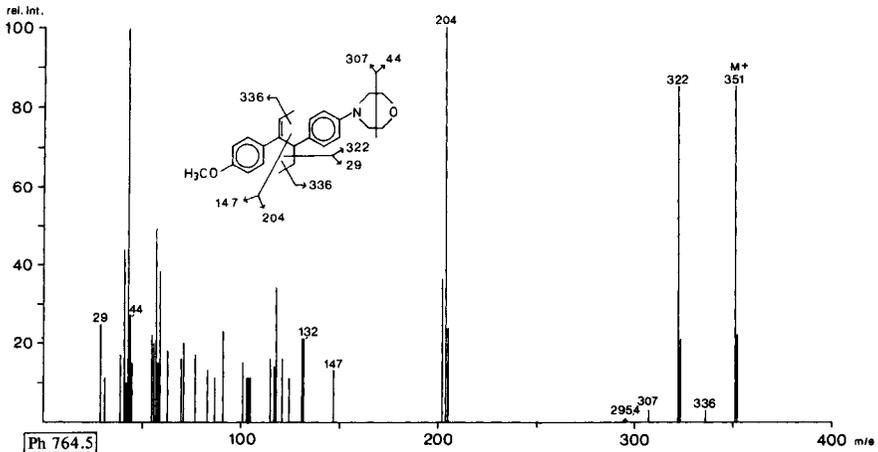


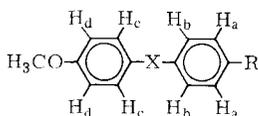
Abb. 5: Massenspektrum von **12**

Die Lostverbindungen **9** und **11** werden im *in vitro* Test ohne Enzymzusatz nicht von den Östrogenrezeptoren gebunden. Zur Zeit wird durch Präinkubation mit mischfunktionelle Oxidasen enthaltenden Lebermikrosomen geprüft, ob nach Spaltung der Methyläther zu den freien Phenolen die Rezeptoraffinität zunimmt. Erste Prüfungen der akuten Toxizität der leichter zugänglichen 2-Hexen-Lostverbindung **11** an der Maus haben ergeben, daß bis zu einer Dosis von 300 mg/kg innerhalb von 5 Tagen kein Gewichtsverlust zu beobachten ist. Auch haben alle zur Prüfung eingesetzten Tiere die Versuchsdauer von 14 Tagen überlebt. Die Toxizität der Verbindung scheint also gering zu sein. Die Prüfung der antineoplastischen Wirkung von **11** am DMBA induzierten Mammatumor der Ratte ist noch nicht abgeschlossen.\*

## Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 20 A-X. UV: Zeiss PMQ II (Äthanol).  $^1\text{H-NMR}$ : Varian A-60 ( $\text{CDCl}_3$ ), mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

Nach folgender Formel:



MS: AEI, Typ MS 9, Direkteinlaß (70 eV)\*\*. Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop unkor.

Elementaranalysen: Mikroanalytische Laboratorien Ilse Beetz, Kronach, und des pharmazeutischen Instituts der Universität Tübingen. DC: Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Glasfertigplatten Merck, Schichtdicke 0,25 mm, Kammersättigung, Detektion UV-Licht  $\lambda_{254}$ . SC: Sorbens Kieselgel 60, Korngröße 0,2–0,5 mm Merck. Das Sorbens wird mit dem Fließmittel in eine Glasröhre eingeschlämmt und das zu trennende Gemisch in möglichst wenig Fließmittel gelöst auf die Säule gebracht. Die gewünschten Fraktionen werden *in vacuo* eingedampft, der Rückstand wird durch zweimaliges Lösen in wenig Chloroform, Filtrieren durch ein G 4-Glassinterfilter und Eindampfen der Filtrate *in vacuo* von cluiertem Kieselgel befreit.

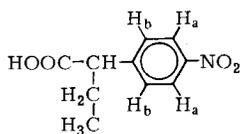
### 2-(4-Nitrophenyl)-buttersäure (**2**)

Darstellung nach 8). Schmp. 121–122°. DC: Rf 0,33 (Fließmittel: Benzol-Aceton-Essigsäure 85:10:5). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1705 (C=O), 1510, 1335 (NO). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 208 (sh), 273 (4,0).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 8,29 (d; H<sub>A</sub>), 7,59 (d; H<sub>B</sub>), 3,67 (t; –CH–), 2, 05 (Oktett; –CH<sub>2</sub>–),

0,93 (t; –CH<sub>3</sub>), 11,38 (s; COOH).

\* Die biochemischen und biologischen Prüfungen werden im Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs der Feien Universität in Brüssel, Service de Médecine interne (Professor Dr. H. Tagnon) durchgeführt. Den Drs. Heuson, Leclercq, Atassi und Devleeshouwer gilt unser besonderer Dank.

\*\* Dem Chemischen Institut der Universität Tübingen danken wir für die Aufnahme der Spektren.



$C_{10}H_{11}NO_4$  (209,2) Ber.: C 57,41 H 5,30 N 6,70 Gef.: C 57,54 H 5,39 N 6,69.

#### 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-butan-1-ol (3)

Darstellung nach 9). Gelbbraunliches Öl, Siedepunktintervall 190–230°/0,07 Torr. DC:RF 0,32 (Fließmittel: Benzol). IR ( $CCl_4$ ): 1675 (C=O), 1345 (NO). UV:  $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 220$  (sh), 278 (4,3).  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 8,15 (d;  $H_a$ ), 7,49 (d;  $H_b$ ), 7,95 (d;  $H_c$ ), 6,89 (d;  $H_d$ ), 4,58 (t;  $-CH-$ ), 2,03 (Oktett;  $-CH_2-$ ), 0,90 (t;  $C-CH_3$ ), 3,83 (s;  $OCH_3$ ).

$C_{17}H_{17}NO_4$  (299,3) Ber.: C 68,21 H 5,72 N 4,68 Gef.: C 68,20 H 5,94 N 4,96.

#### 2-(4-Aminophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-butan-1-ol (4)

Eine Lösung von 159,5 g (0,5 Mol) 3 in 1200 ml 99 proz. Äthanol wird mit 78,2 g einer 80 proz. Hydrazinhydratlösung (1,25 Mol  $N_2H_4$ ) gemischt und bei 30–40° in kleinen Anteilen so lange mit frisch vorbereitetem neutralem Raney-Nickel versetzt, bis bei erneuter Katalysatorzugabe keine Stickstoffentwicklung mehr erfolgt. Nach 5 stdg. Erhitzen des Gemisches unter Rückfluß wird das Filtrat mit Aktivkohle entfärbt und i. Vak. eingedampft. Das Rohprodukt von 4 wird in 1200 ml wasserfreiem Äther gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt. Der Niederschlag wird mit 1200 ml Wasser digeriert. Aus dem gelösten Hydrochlorid von 4 wird die Base durch Zugabe von 40 g Natriumhydrogencarbonat freigesetzt und mit Äther (3 mal 500 ml) extrahiert. Beim Eindampfen der über  $Na_2SO_4$  getrockneten vereinigten Ätherextrakte i. Vak. erhält man 89,7 g (67 %) 4 vom Schmp. 85–88° und eine analytisch reine kristalline Probe vom Schmp. 99–100° durch wiederholtes Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther. DC:Rf 0,25 (Fließmittel: Cyclohexan-Benzol-Diäthylamin 3:6:1). IR ( $CCl_4$ ): 3470, 3380 (NH), 1670 (C=O), 1615 (sh;  $NH_2$ ). UV:  $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 220$  (4,2), 241 (sh), 273 (4,2).  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 6,60 (d;  $H_a$ ), 7,10 (d;  $H_b$ ), 7,99 (d;  $H_c$ ), 6,87 (d;  $H_d$ ), 4,30 (t;  $-CH-$ ), 1,97 (Oktett;  $-CH_2-$ ), 0,87 (t;  $C-CH_3$ ), 3,80 (s;  $OCH_3$ ), 3,53 (s;  $NH_2$ ).

$C_{17}H_{19}NO_2$  (269,3) Ber.: C 75,81 H 7,11 N 5,20 Gef.: C 75,70 H 7,21 N 5,35

#### 4-(4-Aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-hexan-3-ol (5)

Darstellung nach 9). Mit 4 Mol Äthylmagnesiumbromid (Lit. 3 Mol) pro Mol 4 kann die Ausbeute des Rohprodukts von 5 (Schmp. 103–105°) auf 92 % gesteigert werden. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Petroläther 100–125° ergibt ein kristallines Produkt vom Schmp. 114–115°. DC: Rf 0,33 (Fließmittel: Cyclohexan-Benzol-Diäthylamin 3:6:1). IR ( $CHCl_3$ ): 3555 (OH), 3445, 3375 (NH). UV:  $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 229$  (4,2), 276 (3,4), 282 (3,4).  $^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 6,54 (d;  $H_a$ ), 7,17 (d;  $H_b$ ), 6,97 (d;  $H_c$ ), 6,77 (d;  $H_d$ ), 2,67 (t;  $-CH-$ ), 1,2 bis 2,2 (m;  $-CH_2-$ ), 0,71 (t;  $C-CH_3$ ), 0,63 (t;  $C-CH_3$ ), 3,80 (s;  $OCH_3$ ), 2,95 (breit;  $NH_2$  und OH).

$C_{19}H_{25}NO_2$  (299,4) Ber.: C 76,22 H 8,41 N 4,68 Gef.: C 76,06 H 8,24 N 4,83

$^{35}Cl$ ), 376 ( $M^+ - C_2H_5$ ,  $^{35}Cl$ ), 356 ( $M^+ - CH_2Cl$ ,  $^{35}Cl$ ).

*trans*-4-(4-Aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-3-hexen (6)

14 g (0,047 Mol) 5 werden 15 Min. auf 180–200° erhitzt. Die anschließende Vakuumdestillation ergibt 11,0 g eines gelben Öls vom Sdp. 180–190°/0,01 Torr. Aus der methanolischen Lösung dieses Isomerengemisches können 0,78 g (5,9 %) als dc einheitliche farblose Nadeln vom Schmp. 103–104° zur Kristallisation gebracht werden. DC: Rf 0,35 (Fließmittel: Chloroform). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3485 sh, 3405 (NH). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 203 (4,7), 248 (4,2). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 6,62 (d; H<sub>a</sub>), 7,09 (d; H<sub>b</sub>), 6,95 (d; H<sub>c</sub>), 6,83 (d; H<sub>d</sub>), 2,17 (q; –CH<sub>2</sub>–), 0,78 (t; C–CH<sub>3</sub>), 3,85 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,35 (s; NH<sub>2</sub>). MS: <sup>m</sup>/e = 281 (M<sup>+</sup>), 266 (M<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>), 252 (M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 237 (M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>–CH<sub>3</sub>), 223 (M<sup>+</sup>–2 x C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO (281,4) Ber.: C 81,10 H 8,24 N 4,98 Gef.: C 80,60 H 8,07 N 4,89

*4*-(4-Aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-hexen (7)

Die nach der Kristallisation von 6 erhaltene Mutterlauge wird i. Vak. eingedampft. Man erhält 10,2 g (78 %) 7 als hellgelbes Öl. Für die analytischen Untersuchungen wird das Rohrprodukt in einem Gemisch aus wasserfreiem Äther und Petroläther 30–50° gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid gefällt. Nach wiederholtem Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Benzol-Petroläther wird die freie Base durch Extraktion mit Äther aus natriumhydrogencarbonatalkalischer Lösung, Trocknen der Ätherphase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i. Vak. zurückgewonnen. DC: Rf 0,28 (Fließmittel: Chloroform). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3440, 3360 (NH) UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 207 (4,5), 239 (4,3), 280 (sh). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 6,55 (d; H<sub>a</sub>), 7,00 (d; H<sub>b</sub>), 6,89 (d; H<sub>c</sub>), 6,69 (d; H<sub>d</sub>), 3,25 (t; –CH–), 1,3 bis 2,3 (m; –CH<sub>2</sub>–), 0,85 (t; CH<sub>3</sub> aliph.), 1,47 (d; CH<sub>3</sub> olef.), 5,59 (q; =CH–), 3,75 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,43 (s; NH<sub>2</sub>). MS: <sup>m</sup>/e = 281 (M<sup>+</sup>), 266 (M<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>), 252 (M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 237 (M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>–CH<sub>3</sub>), 147 ([H<sub>3</sub>CO–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C=CH–CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 134 ([H<sub>2</sub>N–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–CH–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 132 ([H<sub>3</sub>CO–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C=CH]<sup>+</sup>).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO (281,4) Ber.: C 81,10 H 8,24 N 4,98 Gef.: C 80,44 H 7,87 N 5,00

*trans*-4-[4-Bis(2-hydroxyäthyl)-aminophenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-3-hexen (8)

Eine Lösung von 1,65 g (5,9 mMol) 6 in einem Gemisch aus 8 ml Benzol und 2 ml Methanol wird bei 0° mit 1 ml (ca. 0,02 Mol) Äthylenoxid versetzt und dann im Autoklaven 24 h auf 100° erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 1,95 g (90 %) eines hellgelben kristallinen Rohprodukts. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther erhält man 1,31 g (61 %) 8 in Form farbloser, dc einheitlicher Kristalle vom Schmp. 112–113°. DC: Rf 0,43 (Fließmittel: Benzol-Aceton 1:1). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400 (OH). UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 212 (sh), 268 (4,3). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 6,67 (d; H<sub>a</sub>), 7,14 (d; H<sub>b</sub>), 7,09 (d; H<sub>c</sub>), 6,87 (d; H<sub>d</sub>), 2,17 (q; –CH<sub>2</sub>–), 0,77 (t; C–CH<sub>3</sub>), 3,84 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,85 (t; N–CH<sub>2</sub>–), 3,56 (t; CH<sub>2</sub>–O), 3,4 bis 4,2 (OH). MS: <sup>m</sup>/e = 369 (M<sup>+</sup>), 338 (M<sup>+</sup>–CH<sub>2</sub>OH).

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (369,5) Ber.: C 74,76 H 8,46 N 3,79 Gef.: C 74,64 H 8,24 N 4,03

*trans*-4-[4-Bis-(2-chloräthyl)-aminophenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-3-hexen (9)

Eine Suspension von 0,9 g (4,3 mMol) Phosphorpentachlorid in 10 ml wasserfreiem Chloroform wird bei 0–5° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1,2 g (3,25 mMol) 8 in 10 ml des gleichen Lösungsmittels versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser hydrolysiert, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und das Chloroform i. Vak. entfernt. Durch anschließendes dreimaliges Extrahieren mit dem gleichen Vol. Äther, Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat und Eindampfen i. Vak. erhält man

1,22 g eines bräunlich gefärbten Öls. Die sc Trennung des Rohproduktes (100 g Sorbens, Fließmittel: Benzol) ergibt 0,4 g (30 %) eines öligen cis-trans-Isomerengemisches, aus dem 0,165 g (13 %) der trans-Verbindung **9** durch Kristallisation aus Petroläther in Form farbloser dc einheitlicher Nadeln vom Schmp. 73–74° isoliert werden können. DC: Rf 0,39 (cis-Verbindung) 0,30 Fließmittel: Benzol-Cyclohexan 1:1). UV:  $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 209(4,3), 265(4,4)$ .  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 6,68 (d; H<sub>a</sub>), 7,14 (d; H<sub>b</sub>), 7,11 (d; H<sub>c</sub>), 6,88 (d; H<sub>d</sub>), 2,17 (q; –CH<sub>2</sub>–), 0,76 (t; –CH<sub>3</sub>), 3,84 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,5 bis 3,8 (m; 8H N–CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>2</sub>–O). MS:  $m/e = 405(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl}), 390(\text{M}^+ - \text{CH}_3, ^{35}\text{Cl}), 376(\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5, ^{35}\text{Cl}), 356(\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}, ^{35}\text{Cl})$ .

#### 4-[4-Bis(2-hydroxyäthyl)-aminophenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-hexen (10)

Eine Lösung von 2,81 g (0,01 Mol) **7** in 5 ml Benzol wird bei 0° mit 1 ml (ca. 0,02 Mol) Äthylenoxid versetzt und im Autoklaven 3 Tage auf 90° erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 3,3 g (88 %) eines bräunlich gefärbten öligen Rohproduktes, aus dem sich durch SC (800 g Sorbens pro 1 g Rohprodukt, Fließmittel: Benzol-Aceton 1:1) 1,5 g (45 %) **10** in Form eines hellgelben dc einheitlichen Öls isolieren lassen. DC: Rf 0,43 (Fließmittel: Benzol-Aceton 1:1). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400 (OH). UV:  $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 210(4,4), 225(\text{sh}), 264(4,3)$ .  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 6,58 (d; H<sub>a</sub>), 7,08 (d; H<sub>b</sub>), 6,97 (d; H<sub>c</sub>), 6,73 (d; H<sub>d</sub>), 3,28 (t; –CH–), 1,2 bis 2,3 (m; –CH<sub>2</sub>–), 0,85 (t; C–CH<sub>3</sub> aliph.), 1,49 (d; C–CH<sub>3</sub> olefin.), 5,58 (q; =CH–), 3,77 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,73 (t; N–CH<sub>2</sub>–), 3,50 (t; –CH<sub>2</sub>–O), 3,1 bis 4,0 (OH). MS:  $m/e = 369(\text{M}^+) 338(\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}), 222([\text{HOC}_2\text{H}_4)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3]^+), 147([\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3]^+), 132([\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{CH}]^+)$ .

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (369,5) Ber.: C 74,76 H 8,46 N 3,79 Gef.: C 74,66 H 8,25 N 3,74

#### 4-[4-Bis(2-chloräthyl)-aminophenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-hexen (11)

Eine Lösung von 1,78 g (4,8 mMol bezogen auf **10**) des bei der Umsetzung von **7** mit Äthylenoxid erhaltenen Rohproduktes in 5 ml wasserfreiem Chloroform wird bei 0–5° langsam zu einer Suspension von 1,3 g (6,3 mMol) Phosphorpentachlorid in 10 ml wasserfreiem Chloroform gegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse des Reaktionsgemisches und Extraktion mit Äther wie bei der Darstellung von **9** werden 1,86 g (95 %) eines bräunlich gefärbten Öls erhalten. Aus diesem Rohprodukt lassen sich durch SC (100 g Sorbens, Fließmittel: Benzol) 0,92 g (47 %) **11** in Form eines hellgelben und dc einheitlichen Öls isolieren. DC: Rf 0,56 (Fließmittel: Benzol). UV:  $\lambda_{\max}(\log \epsilon) = 204(4,6), 229(\text{sh}), 261(4,4)$ .  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 6,52 (d; H<sub>a</sub>), 7,06 (d; H<sub>b</sub>), 6,95 (d; H<sub>c</sub>), 6,66 (d; H<sub>d</sub>), 3,27 (t; –CH–), 1,1 bis 2,2 (m; –CH<sub>2</sub>–Äthylgruppe), 0,85 (t; C–CH<sub>3</sub> aliph.), 1,47 (d; C–CH<sub>3</sub> olef.), 5,53 (q; =CH–), 3,76 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,62 (t; N–CH<sub>2</sub>– und –CH<sub>2</sub>Cl). MS:  $m/e = 405(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl}), 376(\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5, ^{35}\text{Cl}), 356(\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}), 258([\text{C}^{35}\text{ClC}_2\text{H}_4)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3]^+), 147([\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3]^+), 132([\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{CH}]^+)$ .

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NO (406,4) Ber.: C 67,98 H 7,19 Cl 17,45 N 3,45 Gef.: C 68,34 H 7,12 Cl 17,20 N 3,43.

#### 3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-morpholinophenyl)-2-hexen (12)

Eine Lösung von 29,8 g (0,11 Mol) **7** in 35 ml Methanol wird bei –15° mit einer Lösung von 44 g (ca. 1 Mol !) Äthylenoxid in 15 ml Methanol versetzt. Das Gemisch bleibt zunächst 48 h bei Raumtemp. stehen und wird anschließend 72 h auf 70° erwärmt. Das überschüssige Äthylenoxid wird mit dem Lösungsmittel i. Vak. entfernt. 39,6 g des öligen Rückstands (insgesamt

48,6 g) werden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 100 g (0,65 Mol) Phosphor(V)-oxid-trichlorid 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird wie bei der Darstellung von 9 beschrieben hydrolysiert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des Ätherextrakts (30 g) wird i. Vak. destilliert. Man erhält 15,6 g eines bräunlich gefärbten Öls vom Siedepunkt 220–225° (0,05 Torr), aus dem sich das Hauptprodukt 12 durch präp. DC wie folgt isolieren läßt. Eine Lösung von 2,0 g des Rohprodukts in Aceton wird bandförmig auf 10 PSC-Kieselgel F<sub>254</sub>-Glasfertigplatten Merck, 20 x 20 cm, Schichtdicke 2 mm, aufgetragen. Nach dem Entwickeln mit Cyclohexan-Aceton 9:1 wird die Hauptzone (Rf 0,32) mit Aceton eluiert, das Acetonextrakt i. Vak. eingedampft und durch Umlösen aus wenig Chloroform von eluiertem Kieselgel befreit. Man erhält 680 mg 12 als dc einheitliches hellgelb gefärbtes Öl. UV:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 204 (4,6), 252 (4,2). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 6,5–7,3 (m; 8 H arom.), 3,33 (t; –CH–), 1,2–2,2 (m; –CH<sub>2</sub>– Äthylgruppe), 0,87 (t; C–CH<sub>3</sub> aliph.), 1,50 (d; C–CH<sub>3</sub> olef.), 5,63 (q; =CH–), 3,78 (s; OCH<sub>3</sub>), 3,88 (t; N–CH<sub>2</sub>), 3,13 (t; –CH<sub>2</sub>–O). MS:  $m/e$  = 351 (M<sup>+</sup>), 336 (M<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>), 322 (M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 307 (M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O), 204 ([C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O]N–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–CH–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 147 ([H<sub>3</sub>CO–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C=CH–CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>), 132 ([H<sub>3</sub>CO–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–C=CH]<sup>+</sup>).

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> (351,5) Ber.: C 78,60 H 8,32 N 3,98 Gef.: C 78,14 H 8,52 N 4,16.

Anschrift: Priv. Doz. Dr. H. Hamacher, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen

[Ph 764]

## Kurzmitteilungen

Paul Messinger und Harald Greve

### Cyclische Sulfone aus Mannich-Basen und Natrium-hydroxymethansulfinat

Normalerweise entstehen durch Kondensationsreaktion von Natrium-hydroxymethansulfinat (3) mit Salzen von Mannich-Basen acyclische symmetrische Dialkylsulfone<sup>1)</sup>. Wir berichten hier über zwei Ausnahmen.

Durch Umsetzung von 4-Dimethylamino-1,3-diphenyl-butanon-(2)-hydrochlorid (2) mit 3 erhielten wir ein Produkt, dessen Analysenergebnisse die erwartete acyclische Struktur 1 ausschlossen. Mit dem osmometrisch bestimmten Molekulargewicht um 300 und den elementar-analytischen Werten ließ sich am ehesten ein symmetrisches Sulfon mit cyclischer Struktur 7 vereinbaren. Zum Vergleich haben wir 7 auf bekanntem Weg<sup>2)</sup> dargestellt; beide Verbindungen sind aufgrund der IR-Spektren miteinander identisch.

1 P. Messinger und H. Greve, Synthesis (im Druck).

2 M. D. Brown, M. J. Cook, B. J. Hutchinson und A. R. Katritzky, Tetrahedron 27, 593 (1971).