

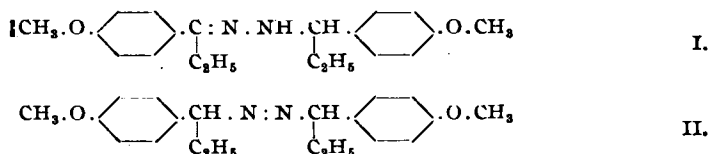
## 76. Zoltán Földi und Gábor von Fodor: Über synthetische Oestrogene der Diphenyläthan-Reihe.

[Aus d. Forschungslaborat. d. Firma Chinoin A.-G., Ujpest, Ungarn.]  
(Eingegangen am 25. Februar 1941.)

### Allgemeiner Teil.

Im folgenden wird über eine schon längere Zeit<sup>1)</sup> zurückliegende Arbeit auf dem Gebiet der  $\gamma,\delta$ -Diphenyl-hexane berichtet. Unsere Versuche stützten sich auf Arbeiten von H. Bretschneider und Mitarbeitern<sup>2)</sup>. Nachdem es diesen gelungen war, aus dem Azin des *p*-Oxy-propiofenons nach katalytischer Hydrierung durch Behandlung des damals noch nicht näher untersuchten harzigen Hydrierungsproduktes mittels Palladium-Schwamms<sup>3)</sup> zum 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenyl-hexan zu gelangen, haben wir diese interessante Reaktion am Ketazin des *p*-Methoxy-propiofenons näher untersucht und versucht, die Zwischenstufen der Reaktion durch krystallinische Zwischenprodukte festzulegen. Unsere Annahme, daß, vom *p*-Methoxypropiofenonazin ausgehend, die einzelnen Stufen in übersichtlicherer Weise als bei den freien Phenol-Derivaten verfolgbar seien, konnte durch unsere Versuche in vollem Maße bestätigt werden; es ist uns gelungen, das 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenyl-hexan über seinen Methyläther in befriedigend guten präparativen Ausbeuten zu gewinnen.

Das Ketazin des *p*-Methoxy-propiofenons nimmt beim Hydrieren in alkoholischer Aufschwemmung (Palladium-Kohle als Katalysator) etwa 2 Mol. Wasserstoff rasch auf. Die so gewonnene, vom Katalysator filtrierte Lösung reagiert schwach basisch auf Lackmus. Nach dem Eindampfen erhält man einen teilweise krystallisierten, teilweise öligen Rückstand, der durch Erhitzen unter stürmischer Gas-Entwicklung 4,4'-Dimethoxy- $\gamma,\delta$ -diphenyl-hexan liefert. Daß das Hydrierungsprodukt ohne beabsichtigte oxydative Maßnahmen in der Wärme unbeständig war und das Diphenylhexan-Derivat lieferte, erklärt sich aus der Einwirkung des Luftsauerstoffes während der einzelnen Behandlungen. Aus dem Eindampf-Rückstand nach der Hydrierung konnten wir nämlich mit Äther nicht basische Krystalle erhalten, die bei 75—77° schmolzen und die Bruttoformel  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  aufwiesen, entsprechend einer der beiden möglichen Formeln:



Diese Krystalle, die ein Dihydrid des Ketazins darstellen, zeigten sich als die Träger der beobachteten Thermolabilität, indem sie bei der thermischen Zersetzung in recht ausgiebiger Menge den bei 144° schmelzenden Methyläther des 4,4'-Dioxy- $\gamma,\delta$ -diphenyl-hexans lieferten. Bei späteren Versuchen erhielten wir aus dem Eindampf-Rückstand nach dem Hydrieren ein Gemisch von Krystallen, welches bei etwa 60—65° schmolz. Dieses lieferte durch wieder-

<sup>1)</sup> Ungar. Patentanmeldung vom 3. Januar 1939.

<sup>2)</sup> Siehe vorangehende Abhandlung von Bretschneider u. Mitarbb.

<sup>3)</sup> Ungar. Patentanmeldung vom 24. Dezember 1938.

holte fraktionierte Krystallisation einerseits wieder den Stoff mit dem Schmp. von 75—77° und ein Isomeres desselben, welches bei etwa 65°, jedoch unscharf, schmolz. Dieses Isomere zeigte bei der thermischen Zersetzung dieselbe Unbeständigkeit und gab dieselben Endprodukte wie das höher schmelzende.

Das Hydrierungsprodukt des *p*-Methoxy-propiofenonazins kann in guter Ausbeute in das Gemisch der beiden isomeren thermolabilen Körper übergeführt werden, wenn man nach dem Hydrieren Oxydationsmittel einwirken läßt. Wird nämlich das Hydrierungsprodukt in dünner Schicht der Einwirkung von Luft ausgesetzt, so krystallisiert es in einigen Tagen durch. Mit eiskaltem Methanol kann man die Krystalle von den anhaftenden öligen, noch nicht oxydierten Anteilen befreien und diese einer weiteren Luftwirkung aussetzen. Hierdurch kann man etwa  $\frac{3}{4}$  des Azins als ein zur thermischen Zersetzung geeignetes Gemisch der beiden stickstoffhaltigen Isomeren erhalten. Die Oxydation mit Luft konnte auch durch eine Oxydation mit Wasserstoffperoxyd ersetzt werden<sup>4)</sup>.

Die thermische Zersetzung der beiden Dihydride oder von Gemischen derselben ist mit einer heftigen Wärme-Entwicklung verbunden, so daß die Zersetzung stürmisch verlaufen kann. Diese setzt bei etwa 120—130° ein und schreitet dann von selbst weiter fort. Die entwickelte Stickstoff-Menge entspricht praktisch der Theorie. Die nach Beendigung der Zersetzung krystalinisch erstarrende Schmelze enthält etwa zu gleichen Teilen zwei Stereoisomere, von welchen das höher schmelzende sich beim Abkühlen sofort krystallinisch ausscheidet, wogegen das niedriger schmelzende ölig ausfällt und erst nach dem Auswaschen des Gemisches mit Methanol und durch Eindampfen der methanolischen Lösung und Animpfen krystallisiert. Man erhält so den einen Methyläther mit dem Schmp. 142—144° (identisch mit dem Methyläther von Dodds<sup>5)</sup>) und den anderen, damals noch unbekannten, vor kurzem von v. Wessely und Welleba<sup>6)</sup> beschriebenen Methyläther mit dem Schmp. von etwa 55°<sup>7)</sup>. Beide zeigen dieselbe Elementar-Zusammensetzung. Der höher schmelzende gibt nach Demethylieren in praktisch quantitativer Ausbeute das freie Phenol mit dem Schmp. 185—186°, der niedriger schmelzende das freie Phenol mit dem Schmp. 126—128° (damals noch unbekannt; inzwischen beschrieben<sup>6)</sup><sup>8)</sup>). Die Menge der beiden gleichzeitig entstehenden stereoisomeren Methyläther beträgt etwa 80% der Theorie.

Ist die thermische Zersetzung in größerem Maßstabe auszuführen, so kann man hierfür ein Verdünnungsmittel verwenden, welches die Zersetzungstemperatur automatisch regulieren kann. Hierfür erwies sich — wegen seines geeigneten Siedepunkts und Lösevermögens — Anisol als sehr geeignet.

Für das Demethylieren der Methyläther konnte mit Vorteil ein Gemisch von Eisessig und wäßriger konzentrierter Bromwasserstoffsäure verwendet werden, da man mit diesem Mittel ohne Druck auskommen kann.

Die Frage, ob die bei den beiden stickstoffhaltigen Zwischenprodukten mit dem Schmp. 75—77° bzw. 65° vorliegende Isomerie einer Struktur- oder

<sup>4)</sup> Die Oxydation mit Sauerstoff wurde in diesem Laboratorium von M. Ajtai in der Schüttel-Örte (Katalysator: Kupfersulfat) ausgeführt.

<sup>5)</sup> Dodds u. Mitarbb., *Nature* [London] **142**, 1121 [1938].

<sup>6)</sup> *Naturwiss.* **28**, 780 [1940].

<sup>7)</sup> Derselbe Methyläther wurde erhalten in diesem Laboratorium von I. Demjén durch Hydrieren von Diäthylstilböstrol-dimethyläther (Schmp. 124°) in praktisch quantitativer Ausbeute. <sup>8)</sup> v. Wessely u. Kleedorfer, *Naturwiss.* **27**, 567 [1939]

Stereoisomerie entspricht, konnte bisher mit Sicherheit nicht beantwortet werden. Gegen eine Strukturisomerie entsprechend den Formeln I und II spricht die Tatsache, daß beide Isomere, wie auch Gemische derselben, in gleich ablaufender Reaktion gleiche Endprodukte mit praktisch gleichen Ausbeuten liefern. Eine Möglichkeit für Stereoisomerie liegt auch bei der Struktur nach Formel II vor, da hier zwei inaktive Formen (eine Racem- und eine Meso-Form) möglich sind.

Wir versuchten auf Grund einer Arbeit von Thiele<sup>9)</sup> der Frage näher zu kommen. Thiele beschreibt hier die Umlagerung des  $\omega$ -Azotoluols, wie auch des Benzolazophenylmethans in das Benzal-benzylhydrazon bzw. in das Benzal-phenylhydrazon. Eine analoge Behandlung unserer beiden stickstoffhaltigen Zwischenprodukte lieferte die Ausgangsstoffe unverändert zurück. Andererseits bewirkte eine Reduktion mit Aluminiumamalgam, welche nach Thiele das Benzolazophenylmethan teilweise zum Benzylphenylhydrazin überführen, teilweise jedoch in das Benzylphenylhydrazon umlagern konnte, eine Umwandlung der beiden Isomeren in ein nicht basisches Öl. Weitere Kupplungs-Versuche unserer stickstoffhaltigen Zwischenprodukte mit *p*-Nitrobenzol-diazoniumchlorid<sup>10)</sup> lieferten den Ausgangsstoff unverändert zurück. Alle diese Versuche sprechen eher für die Azo-Form, als für die Hydrazon-Form, obzwar einige der Ergebnisse dieser Versuche einander zu widersprechen scheinen.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung von *p*-Methoxy-propioiphenonazin.

82 g *p*-Methoxy-propioiphenon werden in 100 ccm lauwarmem 96-proz. Äthylalkohol gelöst und mit 15 ccm Hydrazinhydrat und 20 ccm Eisessig versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich und es beginnt sofort die Ausscheidung von gelben Krystallen. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wird abgekühlt, abgentscht und mit 96-proz. Äthylalkohol gewaschen. Man erhält 81 g des bei 134° schmelzenden Azins. Die Ausbeute ist quantitativ.

0.143 g Sbst.: 10.6 ccm N (20°, 757 mm).

$C_{20}H_{24}O_2N_2$ . Ber. N 8.64. Gef. N 8.6.

#### Hydrierung des *p*-Methoxy-propioiphenonazins.

a) 5 g Ketazin vom Schmp. 134° wurden in 100 ccm 96-proz. Äthanol aufgeschlämmt und in Gegenwart von Palladium-Tierkohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug binnen 100 Min. 835 ccm (nicht reduziert). Das Ketazin ging vollständig in Lösung. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol auf dem Wasserbade abdestilliert. Der Rückstand, 4.1 g eines mit Krystallen durchsetzten Öls, wurde in Äther aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich 0.6 g Krystalle aus. Schmp. etwa 67—71°, nach Umlösen aus Äthylalkohol 75—77°.

Analyse des Präparates vom Schmp. 75—77°.

3.635 mg Sbst.: 9.720 mg CO<sub>2</sub>, 2.615 mg H<sub>2</sub>O. — 6.420 mg Sbst.: 0.49392 ccm N (22°, 754 mm).

$C_{20}H_{26}O_2N_2$ . Ber. C 73.57, H 8.03, N 8.59. Gef. C 72.93, H 8.05, N 8.83.

<sup>9)</sup> A. 376, 265 [1910].

<sup>10)</sup> Wohl u. Schiff, B. 33, 2758 [1900].

0.0220 g der Substanz vom Schmp. 75—77° wurden im Hochvak. auf etwa 120° erwärmt (es entwickelte sich Stickstoff) und destilliert; es wurden 0.0100 g bei 140° schmelzende Krystalle des 4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexans erhalten.

Die äther. Mutterlauge der obigen Krystalle vom Schmp. 67—71° wurde eingedampft, der Rückstand im Hochvakuum (0.01 mm) im Luftbad destilliert:

bei 75—90° Außentemperatur ging wenig Öl über,

bei 95—130° trat heftige Gasentwicklung ein.

Ein Destillat (1.8 g) ging über und erstarrte beim Abkühlen zum großen Teil; es lieferte, aus Chloroform umgelöst, farblose glänzende Nadeln, die, aus Methanol umgelöst, bei 144° schmolzen.

4.467, 4.811 mg Sbst.: 12.790, 13.755 mg CO<sub>2</sub>, 3.320, 3.647 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.50, H 8.70. Gef. C 78.08, 77.97, H 8.32, 8.48.

Das Produkt ist mit dem von Dodds auf anderem Wege erhaltenen (mesoiden) 4.4'-Dimethoxy- $\gamma$ . $\delta$ -diphenylhexan identisch<sup>5</sup>). Es liefert, mit absol. methylalkohol. Kalilauge entmethyliert, das Phenol vom Schmp. 184—186°<sup>5</sup>).

b) 5 g Ketazin (Schmp. 134°) wurden in 100 ccm Alkohol unter Zusatz von 1.3 ccm Eisessig und 3.5 g Palladium-Tierkohle (etwa 22-proz.) in einer Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Die Aufnahme betrug 640 ccm (nicht reduziert). Der Rückstand wog 3.7 g und erstarrte in einigen Tagen fast vollständig. Aus Methanol Krystalle vom Schmp. 75°.

0.1452 g Sbst.: 11.1 ccm N (21.5°, 754 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8.59. Gef. N 8.80.

Die Substanz, wie auch das rohe Hydrierungsprodukt gaben durch thermische Zersetzung wieder die Krystalle mit dem Schmp. 141—142°.

Dehydrierung des rohen Ketazinhydrides durch Luft.

2160 g *p*-Methoxy-propiofenonazin wurden in Alkohol, wie oben, hydriert und nach Abfiltrieren des Katalysators eingedampft. Der so erhaltene, etwa 2286 g wiegende ölige Rückstand wurde, in einer emaillierten Pfanne (mit etwa 1 qm Oberfläche) ausgebreitet, 2 Tage der Einwirkung von Luft ausgesetzt; hierbei krystallisierte die Masse teilweise durch. Man vermischte mit 1000 ccm eiskaltem Methanol und nutschte ab, wusch öfters mit insgesamt 500 ccm eiskaltem Methanol und trocknete im Vak. bei 30°: 884 g farblose Krystalle vom Schmp. 59—68°. Erstarrungspunkt: 51°.

0.1803 g Sbst.: 0.4839 g CO<sub>2</sub>, 0.1309 g H<sub>2</sub>O. --- 0.0994 g Sbst.: 8.2 ccm N (22°, 758 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 73.57, H 8.03, N 8.59. Gef. C 73.20, H 8.12, N 9.50.

Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand weitere 2 Tage wie oben der Luft ausgesetzt und aufgearbeitet. 526 g farblose Krystalle vom Schmp. 58—65°. Erstarrungspunkt: 50°.

0.1848 g Sbst.: 0.4965 g CO<sub>2</sub>, 0.1389 g H<sub>2</sub>O. --- 0.1240 g Sbst.: 9.8 ccm N (22°, 758 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 73.57, H 8.03, N 8.59. Gef. C 73.30, H 8.40, N 9.10.

Die Mutterlauge wurde wiederum eingedampft. Nach 2 Tagen Stehenlassen lieferte der Rückstand, wie oben bearbeitet, 224.5 g farblose Krystalle vom Schmp. 58—65°. Es konnten so insgesamt 1634 g eines Gemischs der beiden Dihydride erhalten werden (71% d. Th.).

Durch fraktionierte Krystallisation des obigen Gemisches aus Methanol konnte etwa ein Fünftel des Gemisches als ein einheitlich erscheinender Stoff vom Schmp. 75—77° erhalten werden, während die Mutterlauge 58—65° schmelzende Krystalle liefert.

A Schmp. 75—77°.

5.747 mg Sbst.: 15.435 mg CO<sub>2</sub>, 4.165 mg H<sub>2</sub>O. — 4.235 mg Sbst.: 0.31262 ccm N (19°, 764 mm).

B Schmp. 58—65°.

5.132 mg Sbst.: 13.795 mg CO<sub>2</sub>, 3.630 mg H<sub>2</sub>O. — 4.075 mg Sbst.: 0.30282 ccm N (20°, 767 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 73.57, H 8.03, N 8.59.

A Gef. „ 73.28, „ 8.11, „ 8.67.

B Gef. „ 73.31, „ 7.92, „ 8.73.

Beide lieferten bei der thermischen Zersetzung die beiden Dimethoxydiphenylhexane vom Schmp. 144° und 55°.

Hydrierungsversuch des Dihydrids vom Schmp. 58—65°: 1.7 g wurden in 50 ccm Alkohol (96%) in Gegenwart von 0.1 g Palladium-Tierkohle bei Zimmertemperatur in einer Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme betrug 56 ccm (Theorie für 1 Mol. 78 ccm). Das beim Eindampfen zurückgebliebene Öl, 1.7 g, war gegen Lackmus deutlich alkalisch. Es wurde in 20 ccm Äther aufgenommen, mit 15 ccm 2-n. HCl ausgeschüttelt, die wäßrige Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert: 0.23 g basisches Öl, das Fehlingsche Lösung in der Wärme sofort reduziert.

Zersetzung des rohen Hydrierungsproduktes von *p*-Methoxypropioiphenonazin unter gewöhnlichem Druck.

10 g des rohen Hydrierungsproduktes (mit Krystallen durchsetztes Öl) werden in einem Rundkolben allmählich auf 120° erwärmt; die Zersetzung tritt sofort ein, das Gemisch erwärmt sich unter starker Gas-Entwicklung auf 180°. Durch Umlösen des teilweise krystallisierten Rückstandes konnten 2.3 g des bei 144° schmelzenden 4,4'-Dimethoxy-γ,δ-diphenylhexans gewonnen werden.

#### Zersetzung des Dihydridgemisches.

1) 0.5 g Dihydrid wurden in einem mit Azotometer verbundenen Rundkolben vorsichtig erwärmt und zum Schluß bis zum Aufhören der Gas-Entwicklung erhitzt. Im Azotometer wurden 35 ccm (nicht reduziert) Stickstoff aufgefangen. Der größtenteils krystallinische Rückstand wog 0.45 g.

2) 5 g Dihydrid wurden zersetzt; nach Aufhören der Stickstoff-Entwicklung wurde das zurückgebliebene Öl durch Methanol zur Krystallisation gebracht. 1.25 g farblose Krystalle vom Schmp. 142°. Die Mutterlauge wurde mit einigen Tropfen lauwarmem Wasser versetzt; das ausgeschiedene Öl erstarrte bald: 1.05 g Krystalle vom Schmp. 58—80°. Aus Methanol öfters umkrystallisierte Krystalle vom Schmp. 54.5—55°. Stickstoff-frei.

0.1738 g Sbst.: 0.5094 g CO<sub>2</sub>, 0.1360 g H<sub>2</sub>O. — 4.927 mg Sbst.: 6.15 ccm *n*<sub>30</sub>-Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. — 1.005 mg Sbst. in 10.275 mg Campher: Δ = 15.00.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.50, H 8.80, OCH<sub>3</sub> 20.80, Mol.-Gew. 298.

Gef. „ 79.94, „ 8.76, „ 21.46, „ 260.

Das Produkt ist also isomer mit dem bei 144° schmelzenden 4,4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenyl-hexan. Entmethylierung gab das damals noch unbekannte, bei 126—128° schmelzende racemoide Dioxydiphenylhexan.

3) 35 g Dihydrid vom Schmp. 65° wurden wie oben thermisch zersetzt. Der Rückstand betrug 30 g. Dieser, mit 30 ccm Methanol versetzt, lieferte 12.35 g farblose Krystalle vom Schmp. 142—144°. Aus der Mutterlauge konnten durch Zusatz von Wasser 11.9 g, aus dessen Mutterlauge weitere 0.3 g des bei 50—55° schmelzenden racemoiden Dimethoxydiphenylhexans erhalten werden. Ausb. 80% d. Th. an 4,4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenylhexanen.

4) 100 g des bei 58—65° schmelzenden Dihydrids wurden in 100 g Anisol gelöst und die Lösung in einem mit Kühler und Tropftrichter versehenen 2-l-Kolben im Glycerinbade vorsichtig auf 120° erwärmt. Die Gas-Entwicklung trat sofort ein, das Gemisch erwärmte sich so, daß das Anisol zu sieden begann. Als die Gas-Entwicklung etwas schwächer wurde, wurde die Lösung von 324 g Dihydrid in 324 ccm Anisol allmählich eintropfen gelassen und zum Schluß 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Anisol wurde bei etwa 1 mm größtenteils abdestilliert. Der krystallisierte Rückstand (etwa 465 g) wurde mit 250 ccm Methanol erwärmt und abgenutscht. Ausb. 195 g Dimethyläther mit dem Schmp. 118—128°. Aus der Mutterlauge schieden sich beim Abkühlen 76 g des niedrig schmelzenden Dimethyläthers vom Schmp. 54—55° aus. Der Dimethyläther vom Schmp. 118—128° gab nach Ausziehen mit 500 ccm warmem Methanol und nochmals mit 300 ccm warmem Methanol 150 g des reinen höher schmelzenden Dimethyläthers (Schmp. 144°). Die methylalkohol. Mutterlaugen lieferten nach Einengen noch rund 18 g des niedriger schmelzenden Dimethyläthers.

#### Entmethylierung des 4,4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenyl-hexans.

1) 0.5 g des bei 144° schmelzenden mesoiden 4,4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenyl-hexans wurden in 5 ccm 30-proz. absol. methylalkohol. Kalilauge suspendiert und in einer Stahlbombe 4 Stdn. bei 200° gehalten. Der Inhalt der Bombe wurde mit 25 ccm Wasser ausgelaugt, danach mit 3 ccm Essigsäure angesäuert und ausgeäthert. Der Äther-Rückstand bestand aus 0.45 g eines weißen krystallisierten Stoffes, der bei 182—186° schmolz. Mischschmelzpunkt mit dem von Bretschneider<sup>2)</sup> dargestellten mesoiden 4,4'-Dioxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenyl-hexan zeigte keine Erniedrigung.

2) 0.5 g des bei 55° schmelzenden racemoiden 4,4'-Dimethoxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenyl-hexans wurden in 5 ccm 30-proz. absol. methylalkohol. Kalilauge suspendiert und in einer Stahlbombe 4 Stdn. auf 200° erhitzt. Die alkalische Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Eisessig angesäuert, ausgeäthert und der Äther-Rückstand im Vak. der Quecksilberdampfstrahlpumpe bei ungefähr 140—160° Luftbadtemperatur destilliert. Es gingen 0.45 g eines schwach gelbstichigen Öls über, das, aus wäßrigem Methanol umgelöst, 0.35 g bei 126—128° schmelzendes racemoides 4,4'-Dioxy- $\gamma$ , $\delta$ -diphenyl-hexan gab.

3) 5 g Dimethyläther vom Schmp. 144° wurden in 40 ccm Eisessig und 40 ccm Bromwasserstoffsäure (66%) etwa 2½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Substanz ging vollständig in Lösung. Nach Abkühlen erstarrte das Reaktionsgemisch. Es wurde mit Wasser verdünnt, digeriert, abgekühlt

und abgenutscht. Die Mutterlauge wurde ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser und sodann mit Bicarbonat-Lösung gewaschen. In dieser äther. Lösung wurden die abgenutschten Krystalle aufgenommen, nochmals mit Bicarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen erhielt man 4.8 g des freien Phenols vom Schmp. 181—183°. Mit Chloroform ausgekocht und kalt abgenutscht, erhöhte sich der Schmp. auf 184°.

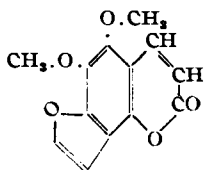
4) Aus 0.5 g Methyläther vom Schmp. 54—55° erhält man nach der obigen Arbeitsweise und Verdampfen des Äthers 0.5 g Rückstand, welcher bei 158—164°/0.01 mm destilliert. Man erhält 0.4 g eines bald erstarrenden Öls, welches aus wäßrigem Methanol umgelöst, 0.3 g des freien Phenols gibt. Schmp. 107—114°. Aus wäßrigem Methanol umkrystallisiert, erhöht sich der Schmp. auf 126—128°.

## 77. Ernst Späth und Hans Schmid: Die Konstitution des Sphondins (LVI. Mitteil. über natürliche Cumarine).

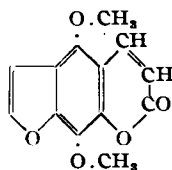
[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 17. März 1941.)

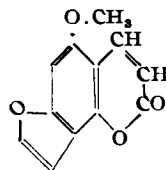
In einer früheren Arbeit haben E. Späth und A. F. J. Simon<sup>1)</sup> über die Cumarine der Wurzel von *Heracleum Sphondylium* L. berichtet und als charakteristische Inhaltsstoffe dieses Pflanzenmaterials mehrere, bereits als Furocumarine erkannte Verbindungen isolieren können, und zwar das Pimpinellin (I), das Isopimpinellin (II) und das Isobergapten (III). Als weitere Bestandteile dieser Pflanze erhielten diese Autoren das Sphondylin und das Sphondin, die bisher im Pflanzenreich noch nicht aufgefunden worden waren. Beide Stoffe sind nach ihrem chemischen Verhalten Cumarine, besitzen die Bruttoformel  $C_{12}H_8O_4$  und enthalten je eine Methoxygruppe. Durch die Wasserstoffperoxyd-Oxydation wurde in beiden Fällen Furan-dicarbonsäure-(2,3) und daraus der charakteristische Dimethylester gewonnen, wodurch die Zugehörigkeit der beiden Naturstoffe zur Gruppe der Furocumarine festgestellt wurde. Eine genauere Konstitutionsermittlung konnte infolge der geringen zur Verfügung stehenden Mengen von Sphondin und Sphondylin nicht durchgeführt werden.



I.



II.



III.

Die vorliegende Veröffentlichung behandelt die Strukturermittlung des Sphondins. Dieses natürliche Cumarin schmilzt bei 189—191°. Nach diesem Schmelzpunkt könnte es mit einem der isomeren Cumarine Bergapten (Schmp. 191—192°) oder unter Umständen Allobergapten (Schmp. 207°) identisch sein.

<sup>1)</sup> Monatsh. Chem. **67**, 344 [1936].