

Gefäß Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Volumen des Einzelgefäßes	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Gesamtvolumen ccm	25	50	75	100	125	150	175	200	225
Spannung Volt	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Stromstärke									
Skalenteile	0,1	0,75	1,9	3,8	5,5	5,2	2,7	2,2	1,4
P _H	2—3	3	3—4	5	10—11	12,5	12,5	12,5	12,5
Verbrauch ccm n/10-HCl für Einzelvolumen	0	0,022	0,026	0,022	0,045	0,020	0,037	0,046	0,039
Verbrauch ccm n/10-HCl für Gesamtvolumen	0	0,022	0,048	0,070	0,115	0,135	0,172	0,218	0,257

Gefäß Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17
Volumen des Einzelgefäßes	20	50	50	50	100	100	100	250
Gesamtvolumen ccm	245	295	345	395	495	595	695	945
Spannung Volt	105	105	185	255	340	340	340	340
Stromstärke	2,5		1,7	2,0	2,1			
Skalenteile	—1,8	0,7	—0,8	—1,0	—0,5	0,3	0,2	0,1
P _H	11,5	7—8	5	5	3—4	3—4	3	2
Verbrauch ccm n/10-HCl für Einzelvolumen	0,065	0,411	0,705	0,635	0,321	0,033	0,017	0,010
Verbrauch ccm n/10-HCl für Gesamtvolumen	0,322	0,733	1,438	2,073	2,394	2,427	2,444	2,454

Berichtigung

In der 1. Mitteilung (diese Zeitschrift Seite 195—203) muß es auf Seite 196, 11. Zeile von oben statt „zwischen 500—1000 Minuten“ richtig heißen: „zwischen 500—100 Minuten“.

1395. Otto-Erich Schultz und Leo Geller

Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung der Laxantien unter besonderer Berücksichtigung von Verbindungen mit zwei p-Oxyphenyl-Gruppen an einem gemeinsamen Kohlenstoffatom

2. Mitteilung*)

Aus der Galenischen Abteilung (Leiter: Dozent Dr. O.-E. Schultz)
des Pharmazeutisch-chemischen Instituts
(Direktor: Prof. Dr. W. Hüchel) der Universität Tübingen
(Eingegangen am 29. Oktober 1954)

Chemische Untersuchungen

I. Carbonylkondensationen mit Phenol

Es wurden zur Darstellung der in der I. Mitteilung aufgeführten „Diphenolverbindungen“ aromatische Aldehyde und Ketone, aromatische Säureanhydride

*) 1. Mitteilung Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 237/59, 582 (1954).

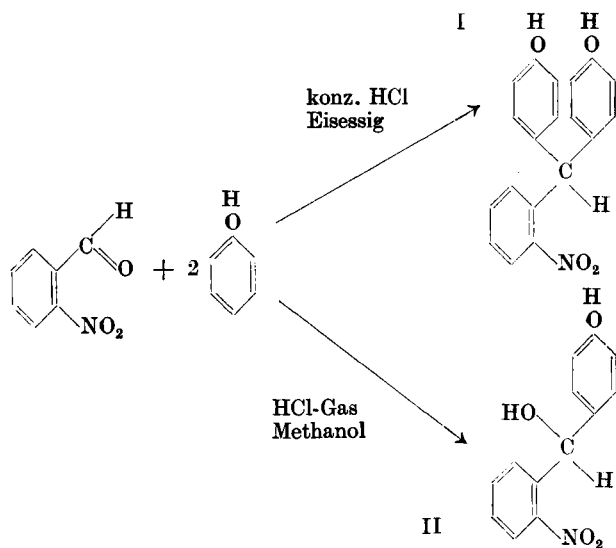
und Anthrachinonderivate mit Phenol kondensiert. Als Kondensationsmittel dienten konzentrierte Salzsäure, Salzsäuregas, konzentrierte Schwefelsäure, wasserfreies Zinkchlorid, Zinn-IV-chlorid und wasserfreies Aluminiumchlorid.

1. Kondensationen von Nitro- bzw. Aminobenzaldehyden mit Phenol

Kondensationen dieser Art zwischen o-, m- und p-Nitrobenzaldehyd und Phenol beschrieb *P. Dankwort*¹⁾. Als Lösungsmittel verwendete er Eisessig und als Kondensationsmittel konzentrierte Salzsäure. Das Reaktionsprodukt schied sich nach einiger Zeit, meistens im Verlauf von einigen Tagen, aus. Es entstanden in allen Fällen schellackartige, nicht kristallisierbare, gelbe bis rotgefärbte Harze. Sie lösten sich in schwacher Lauge mit gelber, in starker mit violetter Farbe.

Wir kamen bei der Verwendung anderer Kondensations- und Lösungsmittel ebenfalls zu keinen kristallinen Verbindungen.

In einer Lösung von o-Nitrobenzaldehyd und Phenol in absolutem Methanol fiel beim Einleiten von Salzsäuregas unter Kühlung nach 10—15 Minuten schlagartig ein hellgelber kristalliner Stoff aus. Es war o-Nitro-p'-oxydiphenylcarbinol (II). Damit war die Anlagerung von einem Molekül Phenol an den Aldehyd fixiert.



Bei der Reduktion der Nitroverbindungen zu den entsprechenden Aminoverbindungen mit den verschiedensten Reduktionsmitteln und nach verschiedensten Methoden bildeten sich immer nur rötliche, amorphe Substanzen, die keine definierten Verbindungen darstellten. Die Aminoverbindungen ließen sich auch nicht als Salze isolieren. Über ähnliche Verhältnisse berichten *C. G. King* und *A. Lowy*²⁾.

Bei der Kondensation von p-Dimethylaminobenzaldehyd mit Phenol entstand ebenfalls nur ein harzartiges, nicht kristallisierbares Produkt.

¹⁾ *P. Dankwort*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 4163 (1909).

²⁾ *C. G. King* und *A. Lowy*, J. Amer. chem. Soc. **46**, 757 (1924).

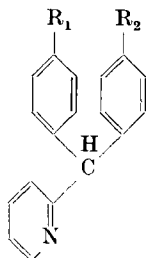
2. Kondensation von stickstoffhaltigen, heterocyklischen Aldehyden und Ketonen mit Phenol

Für die Darstellung der Pyridin- und Chinolinaldehyde, die zur Kondensation mit Phenol verwendet wurden, eignete sich die Oxydationsmethode der entsprechenden Methylderivate mit Selenioxyd als Oxydationsmittel am besten³⁾. Die Kondensationen wurden in Eisessig mit konzentrierter Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur durchgeführt. Bei einigen Aldehyden war erhöhte Temperatur notwendig. Die Lösungen wurden allmählich tiefrot. Die Kondensationsprodukte ließen sich durch Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren mit verdünnten Laugen amorph oder kristallin ausfällen.

Kondensationsversuche zwischen diesen Aldehyden und Phenol in absolutem Methanol mit Salzsäuregas führten in keinem Fall zu einem Ergebnis.

a) Phenolkondensation mit Pyridin-2-aldehyd

Pyridin-2-aldehyd und Phenol in Methanol ließen sich sowohl mit konzentrierter Salzsäure als auch mit konzentrierter Schwefelsäure zum 4,4'-(Dioxydiphenyl)-(pyridyl-2)-methan (III) kondensieren. Die oft schwache Rötung des Präparates konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren beseitigt werden⁴⁾. Azetyliertes Phenol wurde bei der Kondensation entazetyliert. Das Diazetat ließ sich nach üblicher Methode leicht wiederherstellen.



III: $R_1 = -OH$; $R_2 = -OH$

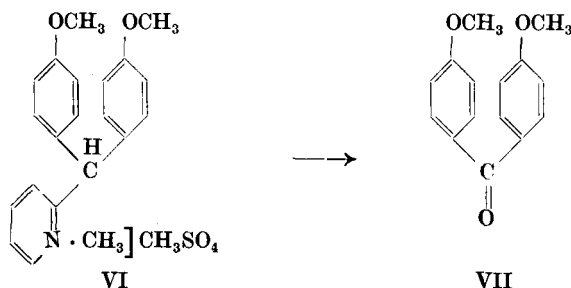
IV: $R_1 = -OCOCH_3$; $R_2 = -OCOCH_3$

V: $R_1 = -OCH_3$; $R_2 = -OCH_3$

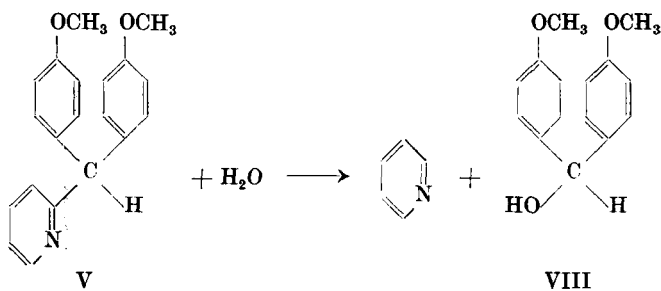
Mit Methyljodid und Dimethylsulfat in Tetrahydrofuran oder Dioxan bildete sich das entsprechende quartäre Salz, welches kristallin erhalten wurde. Es war wasserlöslich. In alkalischem Milieu dagegen trat mit Methyljodid bzw. Dimethylsulfat neben der Quarternisierung eine Verätherung der beiden phenolischen Hydroxylgruppen ein. Das quartäre Pyridiniumsalz (VI) war von ölarziger Beschaffenheit und spaltete sich in saurer oder alkalischer Lösung beim Erwärmen auf 60–70°. Als Spaltprodukt wurde 4,4'-Dimethoxybenzophenon (VII) isoliert.

³⁾ S. G. Ramsey, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit. 40, 564 (1951) gibt eine genaue Arbeitsvorschrift für die Darstellung des Chinolin-2-aldehyds. Wesentlich für eine brauchbare Ausbeute der Aldehyde ist die Beschaffenheit des Selenioxyds, wie H. Kaplan (J. Amer. chem. Soc. 63, 2654 (1941)) herausgestellt hat. Das Selenioxyd muß frisch sublimiert sein.

⁴⁾ Das 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan (IV) wurde zu Beginn des Jahres 1953 von der Firma Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riß, als „Laxans Thomae“ in den Handel gebracht.



Um den reinen Dimethyläther des (4,4'-Dioxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methans (V) zu erhalten, wurde Anisol mit Pyridin-2-aldehyd kondensiert. Er war bei gewöhnlicher Temperatur ein viskoses hellgelbes Öl, das sich nur im Hochvakuum bei einer Temperatur von 208°/0,1 mm Hg destillieren ließ. In Ampullen eingeschlossen war es ohne Zersetzung haltbar. Blieb es jedoch in einem Kölbchen an der Luft einige Wochen stehen, so traten mit der Zeit starker Pyridingeruch und starke kristallinische Abscheidungen auf, die sich als 4,4'-Dimethoxybenzhydrop (VIII) erwiesen.

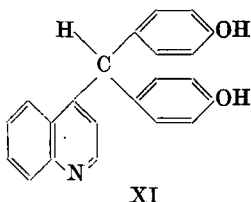
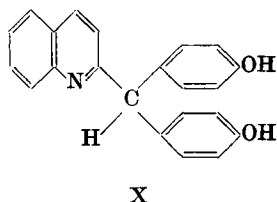
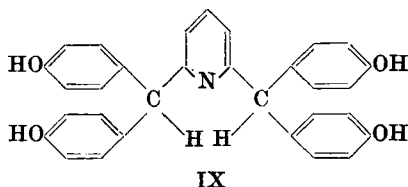


b) Phenolkondensation mit Pyridin-2,6-aldehyd

Die Phenolkondensation ließ sich an beiden Aldehydgruppen durchführen, so daß eine symmetrische Verbindung, das 2,6-Bis-[di-(p-oxyphenyl)-methyl]-pyridin (IX), entstand. Bei dem Versuch, die Verbindung mit Essigsäureanhydrid zu azetylieren, wurde nur eine grünlichgelbe Schmiere erhalten, die in organischen Lösungsmitteln stark grünlichgelb fluoreszierte und sich nicht kristallisieren ließ.

c) Phenolkondensation mit Chinolin-2-aldehyd und Chinolin-4-aldehyd

Die Kondensationsprodukte dieser Aldehyde mit Phenol fielen schon aus stark salzsaurer Lösung aus. Als Kondensationsmittel eignete sich außer konzentrierter Salzsäure auch konzentrierte Schwefelsäure. Mit Zink-II-chlorid und Zinn-IV-chlorid wurden keine definierten Produkte erhalten.

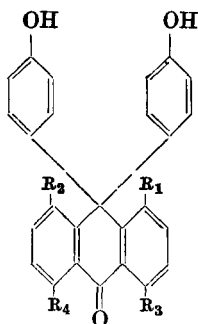


Das Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-2)-methan (X) zeigte die gleiche Fluoreszenzerscheinung beim Azetylieren wie das 2,6-Bis-[di-(p-oxyphenyl)-methyl]-pyridin (IX). Dagegen trat beim Azetylieren von Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-4)-methan (XI) keine Fluoreszenz auf. Das Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-2)-methan bildete, aus Alkohol umkristallisiert, seidig weiße Kristalle, welche mit Toluol eine gelbe kristalline Additionsverbindung gaben; das Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-4)-methan dagegen bildete keine entsprechende Additionsverbindung.

3. Kondensationen von Anthrachinonderivaten mit Phenol und Zinn-IV-chlorid als Kondensationsmittel

Aus pharmakologischen Erwägungen heraus wurde eine Kombination des 1,8-Dioxyanthrachinons mit den „Diphenolverbindungen“ versucht. Den Grundkörper dieser Klasse, das 10,10-Bis-(4-oxyphenyl)-anthron-(9) (XII), haben *W. Scharwin* und *Kusnezof*⁵⁾ durch Kondensation von Phenol und Anthrachinon mittels Zinn-IV-chlorid hergestellt. Nach diesen Autoren wird die Kondensation bei 130—140° im geschlossenen Rohr und in Stickstoffatmosphäre über eine Dauer von 4—5 Stunden durchgeführt. Bei der Einhaltung dieser Vorschrift wurden schwer zu reinigende Stoffe erhalten, die oft ein 8- bis 10faches Umkristallisieren nötig machten. Die Ausbeute war unbefriedigend. Es wurde nun gefunden, daß sich die Ausbeute stark erhöhte (65—70% der Theorie) und das Kondensationsprodukt sehr viel reiner war, wenn bei Kondensationen mit Zinn-IV-chlorid die Temperatur von 50°—60° über mehrere Tage eingehalten wurde. Unter Stickstoff zu arbeiten, war unnötig. Die Kondensation des 1,8-Dioxyanthrachinons mit Phenol auf dieselbe Art ließ sich auch mit mannigfachen Abänderungen nicht erzwingen; ebenso wenig glückte die Kondensation mit 1-Nitroanthrachinon. Dagegen ließ sich das 1,8-Dichloranthrachinon mit Phenol auf die angegebene Weise mit sehr guter Ausbeute kondensieren.

⁵⁾ *W. Scharwin* und *Kusnezof*, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2020 (1903); *W. Scharwin*, *Nau-moj* und *Sandurin*, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3616 (1904).

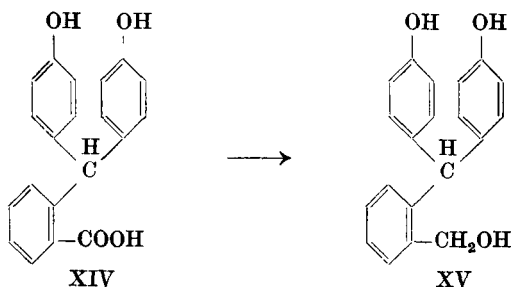


XII: R_1, R_2, R_3 und $R_4 = -H$

XIII: R_1 und R_2 oder R_3 und $R_4 = -Cl$

II. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid

Wird Phenolphthalein nach *A. v. Baeyer*⁶⁾ in alkalischem Milieu mit Zink reduziert, so entsteht Phenolphthalin (4',4''-Dioxytriphenylmethan-carbonsäure-2) (XIV). Diese Säure läßt sich wiederum nach *A. v. Baeyer*⁶⁾ mit Natriumamalgam in essigsäurem Milieu zum Phenolphthalol (Bis-(4-oxyphenyl)-(2-oxy-methylphenyl)-methan) (XV) reduzieren.



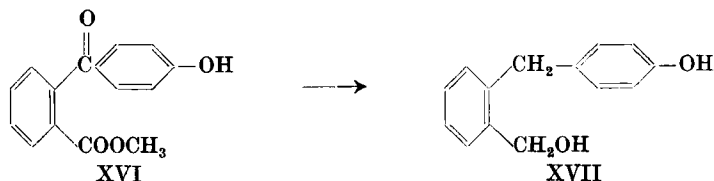
Bei der Nacharbeitung dieser Versuche wurde folgende Feststellung gemacht: Die Reduktion von Phenolphthalein zum Phenolphthalin ließ sich mit Dewardascher Legierung in kürzester Zeit durchführen. (Die in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte sind niedriger als die gefundenen.) Bei der Reduktion des Phenolphthalins nach der von *A. v. Baeyer* angegebenen Methode mit Natriumamalgam aber ergaben sich völlig unbefriedigende Resultate. Wenn dagegen das Phenolphthalin mit Salzsäuregas in abs. Methanol verestert und dann der Phenolphthalinmethylester mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wurde, so konnte eine vollständige Reduktion des Esters erreicht werden (Schmp. 201—202°, von *A. v. Baeyer* wurde 190° angegeben). Bei Reduktionsversuchen mit Phenolphthalein selbst ließ sich kein Phenolphthalol isolieren, obwohl Reduktionen von Laktone zu Alkoholen bekannt sind⁷⁾.

4'-Oxy-2-oxy-methyl-diphenylmethan (XVII) wurde durch Reduktion des Methylresters der 2-(4'-Oxybenzoyl)-benzoesäure (XVI) (die Säure wurde nach *Fried-*

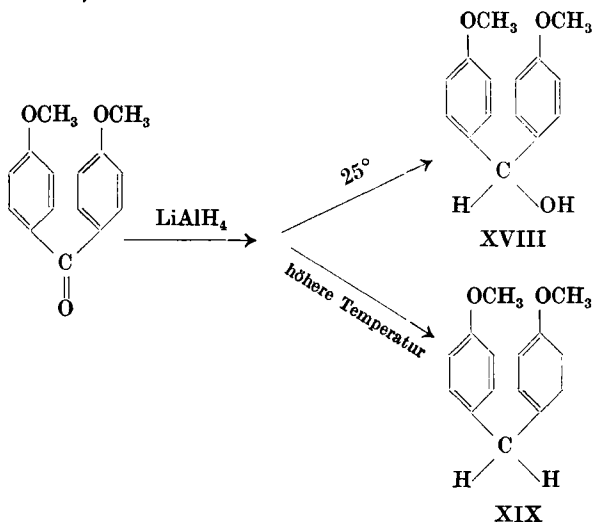
⁶⁾ *A. v. Baeyer*, Liebigs Ann. Chem. 202, 80 (1880).

⁷⁾ *P. Karrer* und *P. Portmann*, Helv. chim. Acta 32, 1034 (1949); *F. A. Hochstein* und *W. G. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 71, 305 (1949).

länder⁸⁾, der Ester in absolutem Methanol mit Salzsäuregas hergestellt) mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.



4,4'-Dimethoxybenzhydrol (XVIII) ließ sich aus 4,4'-Dimethoxybenzophenon⁹⁾ bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (ätherische Lösung) bei 25° in guter Ausbeute gewinnen, bei höherer Temperatur entstand 4,4'-Dimethoxydiphenylmethan (XIX).



Die Reduktion des 4,4'-Diacetoxybenzophenons führte zu dem gleichen undefinierten roten Lack, den schon A. v. Baeyer¹⁰⁾ als 4,4'-Dioxybenzhydrol beschrieben hat.

Beschreibung der Versuche

1. Di-(p-oxyphenyl)-(o-nitrophenyl)-methan (I)

6,0 g o-Nitrobenzaldehyd und 15,0 g Phenol wurden in 50,0 ml Eisessig gelöst und mit 150,0 ml konz. Salzsäure vermischt. Die Lösung färbte sich nach einiger Zeit rot; nach etwa 20 Minuten begann die Abscheidung des Kondensationsproduktes. Die Kondensation war nach einem Tag bei gewöhnlicher Temperatur beendet. Zur Aufarbeitung wurde die überstehende saure Lösung abgossen und das Kondensationsprodukt mehrmals mit heißem Wasser ausgekocht. Auf diese Weise entstand ein fester, amorpher gelber Stoff. Durch Auflösen in Alkohol und Behandlung mit Kohle wurde die Substanz gereinigt.

⁸⁾ P. Friedländer, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 176 (1893).

⁹⁾ M. Böslér, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 328 (1881).

¹⁰⁾ A. v. Baeyer und J. B. Burkhardt, Liebigs Ann. Chem. 202, 133 (1880).

Das gleiche Produkt bildete sich bei der langsamen Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure zu einer Lösung der Reaktionspartner in absolutem Methanol bei guter Kühlung.

Die Substanz löste sich gut in Alkohol und Äther, weniger gut in Benzol.



2. Di-(p-oxyphenyl)-(p-dimethylaminophenyl)-methan

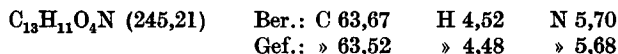
Eine Lösung von 5,9 g p-Dimethylaminobenzaldehyd und 9,4 g Phenol in Eisessig wurde wie oben beschrieben mit konz. Salzsäure versetzt.

Die Verbindung war amorph. Sie löste sich in Äthanol und Äther gut, weniger gut in Benzol und Toluol.



3. o-Nitro-p'-oxy-diphenylcarbinol (II)

In einem 250-ml-Kolben wurden 15,1 g o-Nitrobenzaldehyd und 37,6 g Phenol in 150 ml absolutem Methanol gelöst. Die Lösung wurde gekühlt und getrocknetes Salzsäuregas eingeleitet. Nach 15–20 Minuten fiel schlagartig ein gelb kristalliner Körper aus. Die Kondensation wurde unterbrochen und die kristalline Substanz abfiltriert, mit heißem Wasser mehrmals ausgekocht und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Die Verbindung hatte einen Schmp. von 228–229° und löste sich gut in Äthanol, Methanol, weniger gut in Äther und Benzol.

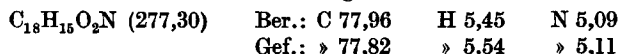


4. Di-(p-oxyphenyl)-(pyridyl-2)-methan (III)

a) In einen 2-Liter-Dreihals-Kolben, der mit einem Kühler, mechanischem Rührer und einem Tropftrichter versehen war, kamen 53,5 g frisch destillierter Pyridin-2-aldehyd, 94,0 g Phenol und 80,0 ml abs. Methanol. Die Lösung wurde mit Eis gekühlt und tropfenweise mit 150,0 konz. Schwefelsäure unter ständigem Rühren versetzt. Dabei durfte die Temperatur des Gemisches nicht über 30° steigen. Auf diese Weise wurde eine homogene gelbe viskose Flüssigkeit erhalten. Dann wurde der Reaktionskolben auf ein Wasserbad mit einer Badtemperatur von etwa 35° gebracht. Unter Rühren stieg die Reaktionstemperatur langsam auf 80° an und ging nach einiger Zeit langsam wieder zurück. Die Lösung färbte sich rot. Das Wasserbad wurde nun während einer Stunde auf 50° erwärmt. Dann blieb das Flüssigkeitsgemisch einen Tag stehen, wurde nach dieser Zeit nochmals auf einem Wasserbad von 70° während einer Stunde erwärmt und nach dem Abkühlen langsam mit 1,5 l Wasser verdünnt. Bei Eintritt einer Trübung wurde solange Methanol zugegeben, bis sie verschwand (150,0–200 ml). Anschließend wurde auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt und kamen 20,0 ml schweflige Säure hinzu. Die so erhaltene Lösung wurde während der langsamen Neutralisation mit 5%iger Kalilauge stark gekühlt. Das Kondensationsprodukt fiel in weißen Flocken aus.

b) 5,3 g Pyridin-2-aldehyd und 9,4 g Phenol wurden in 50,0 ml Eisessig gelöst und mit 150,0 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden färbte sich die Lösung rot. Die Kondensation nach dieser Vorschrift war nach zwei Tagen quantitativ beendet. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben.

Die Substanz löste sich in Alkohol, schwer in Äther und sehr schwer in aromatischen Lösungsmitteln. Sie schmolz unter Verfärbung bei 241°.



5. Di-(p-acetoxyphenyl)-(pyridyl-2)-methan (IV)

In einen Kolben mit Rückflußkühler wurden 9,8 g Di-(p-oxyphenyl)-(pyridyl-2)-methan und 40,0 g Essigsäureanhydrid sowie 10,0 g wasserfreies gepulvertes Kaliumazetat gebracht und im Ölbad bei 100° 3–4 Stunden lang erhitzt. Nach dieser Zeit wurde die ge-

samte Mischung in möglichst viel Wasser eingerührt. Dabei schied sich das azetylierte Produkt aus. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 3%ige kalte Natronlauge eingetragen. Nach 15 Minuten langem Rühren wurde es abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen, bei 60° getrocknet und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 135—136°. Die Substanz löste sich in Äthanol, schwer in aromatischen Lösungsmitteln.

$C_{22}H_{19}O_4N$ (361,38)	Ber.: C 73,10	H 5,30	N 3,87
	Gef.: » 73,06	» 5,43	» 3,88

6. 2,6-Bis-[di-(p-oxyphenyl)-methyl]-pyridin (IX)

In einem Rundkolben wurden 13,3 g Pyridin-2,6-dialdehyd mit 37,6 g Phenol in 100 ml Eisessig aufgelöst und mit 300,0 ml konz. Salzsäure versetzt. Die Farbe der Lösung war zuerst leicht gelb, später wurde sie kräftig honiggelb. Die Lösung begann sich nach 10 Minuten zu trüben und blieb 2 Tage lang bei einer Temperatur von 50—60° auf dem Wasserbad stehen. Im Eisschrank fiel aus dieser Lösung nach einiger Zeit eine kristalline Substanz aus. Sie wurde wie üblich in verd. Lauge aufgelöst, mit Kohlensäure ausgefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Die Verbindung hatte einen Schmp. von 237°. Sie löste sich leicht in Alkohol, schwer in Benzol und Toluol.

$C_{31}H_{25}O_4N$ (475,51)	Ber.: C 78,29	H 5,30	N 2,94
	Gef.: » 78,32	» 5,33	» 2,97

7. Di-(p-methoxyphenyl)-(pyridyl-2)-methan (V)

In einen mit Eis gekühlten Kolben, der mit einem mechanischen Rührer versehen war, wurden 10,7 g Pyridin-2-aldehyd, 21,6 g Anisol und 30 ml Eisessig eingefüllt. Tropfenweise, so daß die Temperatur nicht über 10° stieg, kamen 50,0 g konz. Schwefelsäure hinzu. Das Gemisch wurde sodann unter Rühren 5 Stunden auf dem Wasserbad bei 70° erwärmt und nach dem Erkalten langsam mit 200,0 ml Wasser verdünnt. Nach dem Neutralisieren mit 5%iger Natronlauge schied sich ein helles Öl ab, das mit Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers und des nicht umgesetzten Anisols im Vakuum konnte das Öl im Hochvakuum bei einer Temperatur von 206—208°/0,1 mm Hg durch mehrmalige Destillation gereinigt werden. Bei gewöhnlicher Temperatur zeigte es eine honigartige Konsistenz.

$C_{22}H_{19}O_4N$ (297,35)	Ber.: C 80,78	H 6,44	N 4,70
	Gef.: » 80,56	» 6,40	» 4,75

8. 2-[Di-(p-oxyphenyl)-methyl]-N-methyl-pyridinium-methylsulfat (VI)

Zu einer Lösung von 2,7 g Di-(p-oxyphenyl)-(pyridyl-2)-methan in 20,0 ml Tetrahydrofuran kamen 9,5 g Dimethylsulfat. Nach einiger Zeit schieden sich aus der Lösung weiße Flocken aus, die durch schwaches Erwärmen der Lösung wieder in Lösung gebracht wurden. Beim Stehen der Lösung in der Kälte kristallisierte das Salz aus, das beim Trocknen über Phosphorpentoxyd violett wurde. Es zersetzte sich bei schwachem Erwärmen.

$C_{20}H_{21}O_6NS$ (403,43)	Ber.: C 59,53	H 5,24
	Gef.: » 59,32	» 5,30

9. 4,4'-Dimethoxybenzophenon aus 2-[Di-(p-oxyphenyl)-methyl]-N-methyl-pyridinium-methylsulfat (VII)

Zu einer Lösung von 2,27 g Di-(p-oxyphenyl)-(pyridyl-2)-methan in 30,0 ml 8%iger Natronlauge wurden 11,1 g Dimethylsulfat hinzugefügt. Die Lösung erwärmte sich dabei etwas und wurde anschließend 15 Minuten auf 70—80° erhitzt. Beim Stehen in der Kälte bildete sich ein Kristallkuchen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren ließ sich reines 4,4'-Dimethoxybenzophenon mit einem Schmp. von 114° gewinnen.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,26)	Ber.: C 74,36	H 5,82	O 19,81
	Gef.: » 74,42	» 5,95	» 19,72

10. Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-2)-methan (X)

Zu einer Lösung von 10,0 g Chinolin-2-aldehyd und 14,0 g Phenol in 50,0 ml Eisessig kamen 300,0 ml konz. Salzsäure. Nach 2tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde ein rotes Öl, das sich gebildet hatte, von der überstehenden Lösung getrennt und mit 200,0 ml 5%iger Kalilauge in Lösung gebracht. In die alkalische Lösung wurde nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser Kohlensäure eingeleitet. Es fiel eine schwach rötlich gefärbte Substanz aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol in Form feiner seidig glänzender Nadelchen erhalten wurde. Nach sorgfältigem Trocknen Schmelzpunkt 247°. Die Verbindung löste sich in Lauge und in Alkohol leicht, schwer dagegen in Benzol und Toluol. Wurde sie einige Zeit mit Toluol gekocht, so erhielt man eine gelb kristalline Substanz, welche bei 251° schmolz.

$C_{22}H_{17}O_2N$ (327,36)	Ber.: C 80,71	H 5,23	N 4,27
	Gef.: » 80,76	» 5,15	» 4,29

11. Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-4)-methan (XI)

Die Kondensation wurde mit Chinolin-4-aldehyd mit den oben genannten Mengen und nach der gleichen Vorschrift durchgeführt. Die durch öfteres Umkristallisieren aus Alkohol erhaltenen weißen Kristalle schmolzen unter Schwarzfärbung bei 296°. Die Verbindung löste sich leicht in Alkohol, schwer in Äther, Benzol und Toluol.

$C_{22}H_{17}O_2N$ (327,36)	Ber.: C 80,71	H 5,23	N 4,27
	Gef.: » 80,46	» 5,28	» 4,25

12. 10,10-Bis-(4-oxyphenyl)-anthron-(9) (XII)

In einem Schliffkolben wurden 30,0 g Phenol und 30,0 g Anthrachinon erwärmt, bis eine homogene Lösung entstanden war. Dann wurde die Lösung auf 50° abgekühlt und kamen unter Umschwenken des Reaktionskolbens 20,0 g Zinn-IV-chlorid hinzu. Der verschlossene Kolben blieb 2—3 Tage im Ölbad bei 50—60° stehen. Nach Zugabe von 50,0 ml konz. Salzsäure zu dem Reaktionsprodukt wurde eine Wasserdampfdestillation durchgeführt, das Produkt auf einer Fritte abgesaugt und mit konz. Salzsäure sowie mit Wasser nachgewaschen. Nachdem das Produkt getrocknet war, wurde es in einem Liter 4%iger Natronlauge aufgelöst, vom nicht umgesetzten Anthrachinon durch Abfiltrieren befreit und mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol konnte auf diese Weise ein reines Produkt erhalten werden. Die Ausbeute betrug 70% der Theorie. Die Verbindung hatte den in der Literatur angegebenen Schmp. von 308—309°.

13. Di-(p-oxyphenyl)-dichlor-anthron (XIII)

In einem Schliffkolben wurden 30,0 g Phenol und 28,0 g 1,8-Dichloranthrachinon erwärmt, bis eine homogene Lösung entstanden war. Die Lösung wurde dann auf 60° abgekühlt und 20,0 g Zinn-IV-chlorid zugefügt. Der verschlossene Kolben blieb im Ölbad bei einer Temperatur von 60° 2—3 Tage stehen. Nach dieser Zeit kamen 50 ml konz. Salzsäure zum Reaktionsgemisch und wurde eine Wasserdampfdestillation durchgeführt. Das auf einer Fritte abgesaugte, mit konz. Salzsäure sowie mit Wasser ausgewaschene, bei 80° getrocknete Reaktionsprodukt wurde in einem Liter 4%iger Natronlauge gelöst und vom nicht umgesetzten Dichloranthrachinon durch Filtration befreit. Beim Ansäuern der Lösung mit verd. Salzsäure fiel ein weißes, kristallines Produkt aus, das sich leicht aus verd. Alkohol umkristallisieren ließ. Die Ausbeute betrug 70% der Theorie. Die Substanz hatte einen Schmp. von 334°.

Zur Kondensation wurde ein technisches 1,8-Dichlor-anthrachinon verwendet, das sich durch Umkristallisieren nicht weiter reinigen ließ. Aus diesem Umstand läßt sich vielleicht das nicht einwandfreie Analysenergebnis erklären.

$C_{24}H_{16}O_3Cl_2$ (447,30)	Ber.: C 69,81	H 3,60	Cl 15,95
	Gef.: » 68,99	» 3,91	» 14,18

Es bliebe noch zu diskutieren und zu untersuchen, ob die Kondensation der beiden Phenole in 9- oder 10-Stellung zu den beiden Chloratomen, die in 1,8-Stellung am Anthrachinonkern substituiert sind, erfolgt ist. Der experimentelle Beweis wurde für diese Fragestellung nicht erbracht. Die Verbindung zeigte sich im Tierversuch als völlig wirkungslos.

14. 4',4''-Dioxy-triphenylmethan-carbonsäure-2 (Phenolphthalin) (XIV)

Eine Lösung von 50 g Phenolphthalein in 75,0 g Natriumhydroxyd in 1500 ml Wasser in einem 2-Liter-Kolben, der mit einem mechanischen Rührer und einem Kühler versehen war, wurde auf dem Wasserbad auf 70° erwärmt und solange mit *Dewardascher* Legierung in kleinen Portionen versetzt, bis sich die Lösung aufhellte und farblos wurde. Dazu wurden etwa 35,0 g *Dewardasche* Legierung während einer Dauer von 15 Minuten zugegeben. Die farblose erkaltete Lösung wurde in einen 5-Liter-Kolben langsam eingegossen, in dem sich 1000 ml konz. Salzsäure befanden, die ausgefallene Säure auf einer Fritte abgesaugt und mit kaltem Wasser ausgewaschen. Nach Umkristallisation der Verbindung aus verd. Äthanol hatte sie Schmp. 234° (Lit. Schmp. 229—232°).

15. Bis-(4-oxyphenyl)-(2-oxymethylphenyl)-methan (Phenolphthalol) (XV)

In einen 1-Liter-Kolben, der mit einem Rückflußkühler, einem Rührer und einem Tropftrichter versehen war, wurden 100 ml ätherische Lithiumaluminiumhydridlösung sowie 200,0 ml abs. Äther gebracht. Calciumchlorid-Röhrchen dienten zum Schutz der Apparatur gegen Luftfeuchtigkeit. In den Tropftrichter kam eine Lösung von 10,0 g Phenolphthalinmethylester in 150,0 ml abs. Äther. Sie wurde nun so langsam unter Rühren zu der Lithiumaluminiumhydridlösung zugetropft, daß der Äther in langsamem Strom vom Rückflußkühler floß. Die Zugabe dauerte etwa 20 Minuten. Anschließend wurde noch 2 Stunden lang auf dem Wasserbad bei 30° gerührt. Unter Kühlung kamen dann langsam 100 ml Wasser, danach 150,0 ml 10%ige Schwefelsäure hinzu. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit 100,0 ml Äther extrahiert. Der Äther wurde sodann nahezu ganz abdestilliert, der Rest mit etwas Alkohol versetzt, mit 200,0 ml 10%iger Natronlauge eine Stunde verseift, auf ein Liter verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die ausgefallenen, ausgewaschenen Kristalle wurden mit 250,0 ml 5%iger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, abermals abfiltriert und gewaschen. Die Ausbeute betrug 98% Phenolphthalol. Die Substanz wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 201—202°.

$C_{20}H_{18}O_3$ (306,34)	Ber.: C 78,42	H 5,92
	Gef.: » 78,48	» 5,96

16. 4'-Oxy-2-oxymethyl-diphenylmethan (XVII)

Ein dreifach tubulierter Rundkolben wurde mit einem Tropftrichter, einem Rührwerk und einem Soxhlet-Aufsatz, der an einen Intensivkühler angeschlossen war, versehen. In den Kolben selbst kamen 300,0 ml abs. Äther und 100 ml ätherische Lithiumaluminiumhydrid-Lösung. Der Soxhlet wurde mit 7,6 g 2-(4-Oxy-benzoyl)-benzoesäure-methylester gefüllt. Der in Äther schwer lösliche Methylester wurde auf diese Weise durch den im leichten Sieden gehaltenen Äther im Laufe der Reaktionsdauer von 2 Stunden herausgelöst. Die Lösung wurde dann langsam mit 150,0 ml Wasser, anschließend mit der gleichen Menge 10%iger Schwefelsäure versetzt. Nach Abtrennen der ätherischen Schicht wurde der Äther nahezu abdestilliert, der Rest mit etwas Alkohol versetzt und mit 200,0 ml 10%iger Natronlauge eine Stunde lang behandelt. Sodann wurde die Lösung auf etwa einen Liter aufgefüllt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert, die ausgefallene Substanz abgetrennt, mit 250,0 ml Natriumbicarbonat-Lösung mehrmals geschüttelt, danach mit dest. Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Benzol und Petroläther Schmp. 131—132°.

$C_{14}H_{14}O_2$ (214,11)	Ber.: C 79,26	H 5,69	O 15,08
	Gef.: » 79,54	» 5,76	» 15,09

Ultraviolett-Spektren

Die U.-V.-Absorptionsspektren wurden mit dem *Beckman-Quarz-Spektrophotometer*, Modell DU, aufgenommen*). Die Absorptionsgebiete konnten den Teil-Oszillatoren zugeordnet werden. Ein Zusammenhang zwischen Arzneimittelwirkung und spektraler Absorption konnte nicht erbracht werden.

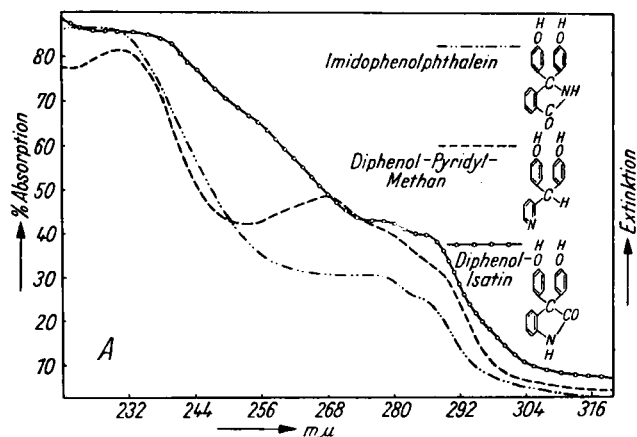


Tabelle A enthält die U.-V.-Spektren von Imidophenolphthalein, Diphenolisatin und Diphenol-pyridyl-2-methan.

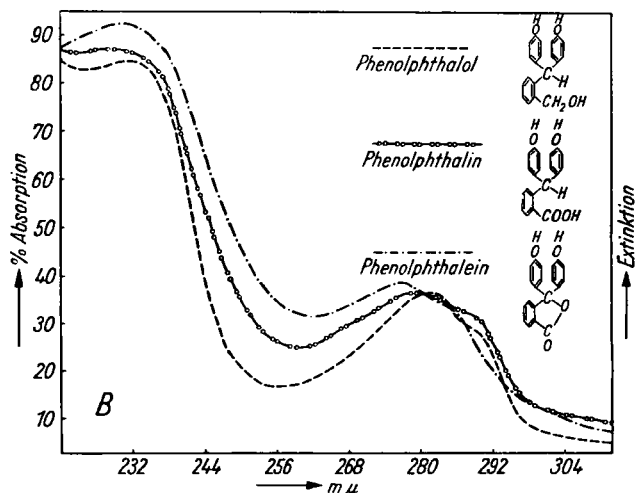


Tabelle B enthält Phenolphthalol, Phenolphthalin und Phenolphthalein.

*) Herrn Prof. Dr. P. Ohlmeyer sei an dieser Stelle für das Entgegenkommen gedankt, durch das es möglich wurde, die aufgezeichneten Spektren aufzunehmen.

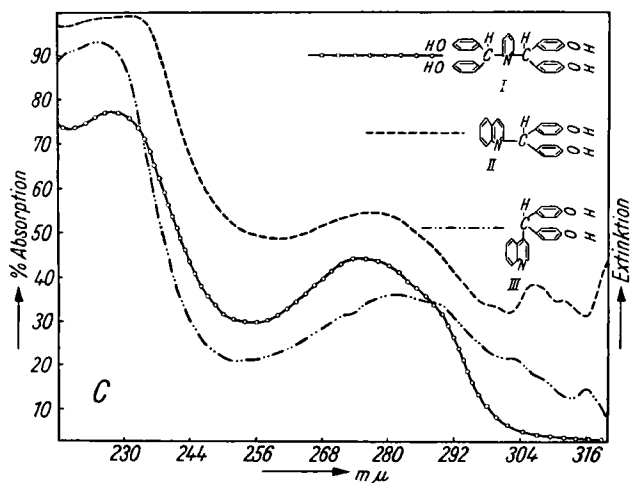


Tabelle C enthält 2,6-Bis-[di-(p-oxyphenyl)-methyl]-pyridin (I), Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-2)-methan (II), Di-(p-oxyphenyl)-(chinolyl-4)-methan (III).

Die pharmakologischen Versuche wurden am Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen (Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. W. Schmid) durch Prof. Schmid und seine Mitarbeiter durchgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank sagen möchten.

1396. Josef Klosa

Beitrag zur Reaktionsfähigkeit des Halogens in den α,α -Diphenyl- α -halogen-essigsäuren und ihren Estern

12. Mitt. über Synthese spasmolytischer Substanzen

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL

(Eingegangen am 29. Oktober 1954)

Während die Ester der α,α -Diphenyl- α -halogen-essigsäure bereits durch Kochen in Alkoholen ohne Gegenwart von Chemikalien, die begünstigend auf die Abspaltung von Halogenwasserstoff wirken, sich glatt zu den erwarteten α,α -Diphenyl- α -alkoxy-essigsäureestern umsetzen, ist dies bei den unveresterten Säuren nicht mehr der Fall. Es treten bereits bei Versuchen, das Halogen in den α,α -Diphenyl- α -halogen-essigsäure-(β -dialkylaminoäthyl)-estern durch eine β -Dialkylaminoäthoxy-Gruppe zu ersetzen, erhebliche Schwierigkeiten auf, die bei den unveresterten Säuren noch größer sind; so konnte z. B. α,α -Diphenyl- α -brom-essigsäure zwar zu α,α -Diphenyl- α -dialkylaminoäthoxy-essigsäure umgesetzt werden, nicht aber die entsprechende α,α -Diphenyl- α -chloroessigsäure¹⁾. Es wurde gefunden, daß

¹⁾ Vgl. H. S. Mosher, M. B. Frankel und M. Gregory, J. Amer. chem. Soc. 75, 5326 (1953).