Die Soldanellineen sind ebenso wie die Anagallidineen je nur durch eine einzige Art vertreten. Erstere (Soldanella alpina) besitzt in der Einfügung der sezernierenden Köpfchenhaare in spaltenförmigen Vertiefungen der Epidermis ein hinreichendes Merkmal zur Trennung von den übrigen Arten. Letztere (Anagallis arvensis) zeigt kleine Köpfchenhaare mit stets ungeteilter Endzelle und im Mesophyll mit rotem Sekret gefüllte Zellen, deren Inhalt jedoch schon bei geringem Erwärmen zerstört wird.

Die Lysimachieen bilden in verhältnismäßig großen Sekreträumen leuchtend rotbraune, harzartige Körper von kristallinischem Aussehen. Die Gefäßbündel sind stets ohne Sklerenchymbelag. Sämtliche besitzen sezernierende Köpfchenhaare, deren Köpfchenzellen durch eine bis mehrere stets in senkrechter Richtung verlaufende Trennungswände geteilt sind.

Die Cyclamineen sind in unserer Arbeit ebenfalls nur mit einer einzigen Art vertreten, mit Cyclamen europaeum. Köpfchenhaare fehlen letzterem; die von Kamiensky gefundenen Haare mit ovalem, einmal senkrecht geteiltem Drüsenköpfchen fanden wir nur an den Knollen dieser Pflanze, den Blatteilen scheinen sie zu fehlen. Die wenigzelligen Gliederhaare sind am Ende etwas angeschwollen, so daß mehr oder weniger keulenförmige Gebilde entstehen. Die Schwammzellen sowie die Zellen der unteren Epidermis besitzen einen aus rotem Zellsaft bestehenden Inhalt, der die schmutzig-rote Färbung der Blattunterseite bewirkt.

---

534. H. Wojahn:

Phenolketone von Diphenylmethan, -äthan, -propan und einige ihrer Reduktionsprodukte.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut in Kiel.)

Eingegangen am 4. Juni 1933.

Die Desinfektionskraft von einfachen Phenolen wird im allgemeinen durch Kernalkylierung verstärkt. Nach den Untersuchungen von Bechhold und Ehrlich[1]) können diese Alkylgruppen auch durch einen aromatischen Rest substituiert sein; besonders aber wird die antiseptische Wirkung der Phenole durch Verbindung dieser mittels einer CH_2-Gruppe erhöht. Durch Klarmann[2]) sind die Wirkungsstärken der Phenole des Diphenylmethan-, -äthan- und -propan-Typs festgestellt worden; folgende Phenolkoeffizienten werden angegeben:

4 -Oxydiphenylmethan	4.6
2,4-Dioxydiphenylmethan	22
2,4-Dioxydiphenyläthan	43
2,4-Dioxydiphenylpropan	31

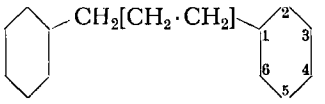
[1]) Ztschr. physiol. Chem. **47**, 173 (1906).
[2]) Chem. Ztrbl. **1926**, II, 1987, II, 2566; Journ. Americ. chem. Soc. **48**, 2358.

Beim Vergleich dieser Angaben ergibt sich einmal, daß die Wirkung des 2,4-Dioxydiphenylmethans im Gegensatz zu dem entsprechenden Monooxy-Derivat eine fast fünffache Steigerung erfährt, zum anderen, daß durch Verlängerung der aliphatischen Kette, also beim Übergang vom Diphenylmethan- zum Diphenyläthan-Derivat, eine weitere Verstärkung festzustellen ist, um dann beim analogen Propan-Derivat wieder abzufallen. Halogenderivate[3]) und Ätherverbindungen[4]) dieser Phenole sind noch wirksamer.

Nach pharmakologischen Feststellungen von P. Karrer und S. Rosenfeld[5]) ist die antihelminthische Wirkung der Filixbestandteile nicht allein im Phlorogluzinkern und dem Butyrylrest zu erblicken, da sich Resorzinketone als ebenfalls wirksam erwiesen. Da weiter das 4-Oxydiphenylmethan selbst schon im Wurmmittel Butolan Verwendung findet, wurde versucht, Ketone von folgenden Verbindungen herzustellen:

2-Oxydiphenylmethan,
4-Oxydiphenylmethan,
4-Oxydiphenyläthan,
4-Oxydiphenylpropan,
2,4-Dioxydiphenylmethan,
2,4-Dioxydiphenyläthan,
2,4-Dioxydiphenylpropan.

Da in der Literatur bei Phenolen eine stark unterschiedliche Bezeichnung besteht, wird im folgenden die Nomenklatur angegeben, die in dieser Arbeit benutzt wird:



Für die Darstellung von Phenolketonen sind folgende Methoden möglich:

1. nach Nencki und Stoeber[6]),
2. nach K. Hoesch[7]).

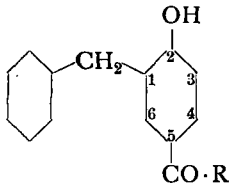
Da die genannten Verfahren, speziell die Hoeschsche Synthese, in vielen Fällen wegen der umständlichen Darstellung der Ausgangsprodukte und der ziemlich geringen Ausbeuten wenig befriedigen, wurde nach der Friesschen Methode verfahren. Diese Synthese ist von Rosenmund und Schnurr[8]) für die Darstellung einwertiger Phenolketone, von Rosenmund, Buchwald, Deligiannis[9]) für Resorzinketone ausgebaut worden.

Die Versuche von Rosenmund und Schnurr boten weiter den Vorteil, *p*- und *o*-Keton getrennt voneinander darzustellen. Die

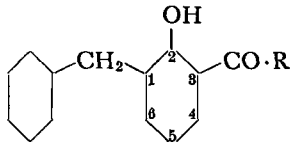
[3]) Chem. Ztrbl. **1929**, I, 1820; **1932**, II, 3231.
[4]) Ebenda **1932**, I, 664.
[5]) Helv. chim. Acta **IV**, 707 bis 717 (1921).
[6]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **30**, 1768 (1897).
[7]) Ebenda **48**, 1122 (1915); Chem. Ztrbl. **1915**, II, 568.
[8]) Liebigs Ann. **460**, 56 bis 98 (1928).
[9]) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1933**, S. 342 bis 352.

Umlagerung der Phenolester in *p*-Keton wird durch Aluminiumchlorid in Nitrobenzol bei Zimmertemperatur vorgenommen. *o*-Keton-Bildung wird nach der ursprünglichen Friesschen Methode durch Verbacken der Ester mit Aluminiumchlorid bewirkt.

Die Ketonsynthese wurde zuerst am 2-Oxydiphenylmethan durchgeführt. Dieser Stoff ist nach Claisen[10]) aus Natriumphenolat und Benzylchlorid in guter Ausbeute herzustellen. Vom 2-Oxydiphenylmethan wäre es möglich, *p*- und *o*-Ketone zu synthetisieren:



p-Keton

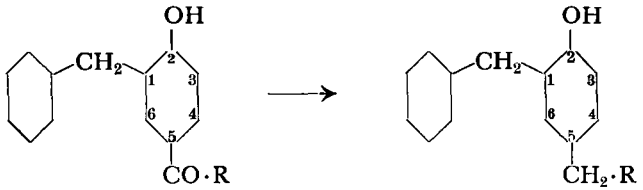


o-Keton

Bei der Herstellung der *p*-Ketone wurde so verfahren, daß 1 Mol 2-Oxydiphenylmethanester in der fünffachen Menge Nitrobenzol gelöst, durch 1.1 Mol $AlCl_3$ umgelagert wurde. Die Umlagerung wurde derart durchgeführt, daß die Mischung 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und am anderen Tage im Wasserbad drei Stunden bei 50° erwärmt wurde. Nach der Zersetzung mit Eiswasser und verdünnter Salzsäure, der anschließenden Wasserdampfdestillation zur Entfernung des Nitrobenzols wurden vom 2-Oxydiphenylmethan das Azetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Isovaleryl-Derivat zu etwa 70% erhalten. Nähere Angaben im Versuchsteil. Diese Ketone sind feste Stoffe und geben wie das 2-Oxydiphenylmethan selbst keine Farbenreaktion mit verdünnter Ferrichloridlösung.

Die so erhaltenen Phenolketone wurden durch Methylierung mit Dimethylsulfat in die betreffenden Phenolmethylätherketone übergeführt.

Da bei Phenolen in vielen Fällen durch Einführung von zwei Alkylgruppen, die unter sich wieder verschieden sind, eine Erhöhung der Desinfektionskraft eintritt, wurden die erhaltenen Ketone zu den analogen Alkylderivaten reduziert:



[10]) Liebigs Ann. **442**, 210 bis 245.

Es wurde hier das Verfahren nach Clemmensen[11]) angewandt. Diese Reduktionsmethode liefert gute Resultate, nur tritt bei den höheren Homologen mit Länge der Seitenkette eine geringe Zersetzung ein. Die entstandenen Alkylderivate sind farblose, leichtflüssige Öle, die sich an der Luft unter Oxydation gelb bis braun färben.

Versuche, aus dem 2-Oxydiphenylmethan die homologen *o*-Ketone darzustellen, schlugen fehl. Die Verbackungsmethode, die bei jeweiligen Temperaturen zwischen 110 bis 170° versucht wurde, lieferte nur das betreffende *p*-Keton. Man wird annehmen müssen, daß im 2-Oxydiphenylmethan die *o*-ständige Benzylgruppe die Komponente ist, die wahrscheinlich infolge fester einseitiger Bindung eine weitere Besetzung der anderen *o*-Stellung verhindert. Dies ist vielleicht vergleichbar mit Erscheinungen, die unter anderem von Rosenmund und Schnurr festgestellt worden sind. Danach war es wohl möglich, das 2-Azetyl-4-methylphenolazetat in das 2,6-Diazetyl-4-methylphenol umzulagern; die Umlagerung des 2 Benzoyl-4-methylphenolbenzoats in das 2,6-Dibenzoyl-4-methylphenol war dagegen undurchführbar.

Beim 4-Oxydiphenylmethan[12]) kann infolge Besetzung der *p*-Stellung nur eine *o*-Keton-Bildung eintreten. Hierfür kommt die Verbackungsmethode in Frage, die hier erst bei Temperaturen von über 90° zur Ketonbildung führt, da unterhalb dieser Temperatur eine kaum wahrnehmbare Salzsäureentwicklung festzustellen war. Da dieses Verfahren, angewandt bei Temperaturen von 100 bis 130°, stark zersetzte Produkte in geringer Ausbeute lieferte, wurde versucht, unter anderen Bedingungen zum Ziel zu kommen. Da erwies sich das Chlorbenzol vor allem bei der *o*-Keton-Bildung als äußerst wertvoll. Der Ester wird zu diesem Zweck in Chlorbenzol gelöst und mit 1.1 Mol $AlCl_3$ versetzt; ½ bis ¾ Stunde wird am Rückflußkühler zum schwachen Sieden erhitzt. Nach der Abkühlung wird mit Wasser und verdünnter Salzsäure zersetzt. Charakteristisch für die gebildeten *o*-Phenolketone ist ihre Schwerlöslichkeit in Natronlauge. Es war deshalb unmöglich, aus der Chlorbenzolschicht mit Natronlauge das entstandene Phenolketon auszuschütteln. Aus diesem Grunde wurde nach der Zersetzung mit Wasser so verfahren, daß das Chlorbenzol kurz mit Wasserdampf abgetrieben und der Rückstand durch Vakuumdestillation gereinigt wurde. Eine längere Dampfdestillation ist zu vermeiden, da das entstandene *o*-Keton ebenfalls flüchtig ist. Die Ausbeuten belaufen sich auf etwa 80%.

Diese *o*-Keton-Synthese wurde weiter auf das 4-Oxydiphenyläthan und 4-Oxydiphenylpropan übertragen. Die Darstellung der Ketone erfolgt analog wie beim 4-Oxydiphenylmethan. Nach Freund und Remse[13]) wird der Methyläther des 4-Oxydiphenyläthans durch Reduktion von *α*-Phenylanisakrylsäurenitril erhalten, der dann durch Entalkylierung[14]) in das 4-Oxydiphenyläthan übergeht. Da dieses Verfahren umständlich ist und verhältnismäßig geringe Ausbeuten

[11]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 1837, **47**, 54; Chem. Ztrbl. **1913**, II, 255, **1914**, I, 655.
[12]) G. 3, 254; Liebigs Ann. **334**, 373.
[13]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **23**, 2865.
[14]) Stoermer und Kippe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 4009.

ergibt, wurde Phenolbenzylketon[15]) nach Clemmensen reduziert. Diese Methode liefert eine Ausbeute von etwa 70%. Das 4-Oxydiphenylpropan wird nach v. Braun[16]) durch Diazotierung von *p*-Aminodiphenylpropan erhalten. In diesem Falle wurde durch Umlagerung von Hydrozimtsäurephenylester das 4-[β-Phenylpropionyl-]phenol in guter Ausbeute hergestellt, das in seinen Konstanten mit dem von Tasaki[17]) benannten 4'-Oxydiphenylpropionon übereinstimmt; das erhaltene Keton wurde dann zum 4-Oxydiphenylpropan reduziert. Genauere Angaben finden sich im Versuchsteil.

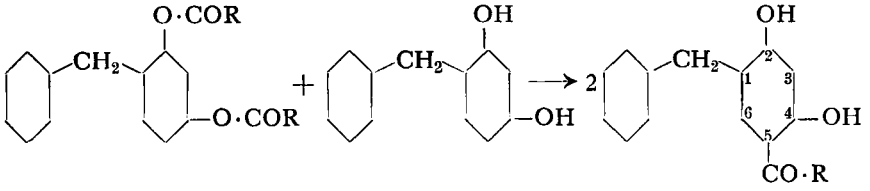
Weiter wurden aliphatische Ketone von den Resorzinhomologen: 2,4-Dioxydiphenylmethan, 2,4-Dioxydiphenyläthan, 2,4-Dioxydiphenylpropan hergestellt.

Die aromatischen Alkylresorzine wurden alle durch Clemmensen-Reduktion der betreffenden Ketone erhalten: 2,4-Dioxydiphenylmethan[18]) aus Benzoylresorzin in 35% Ausbeute, 2,4-Dioxydiphenyläthan[19]) aus Phenylazetylresorzin in 70% Ausbeute, 2,4-Dioxydiphenylpropan[20]) aus Phenylpropionylresorzin in 50% Ausbeute.

Für die Darstellung von Resorzinketonen kommen nach Rosenmund, Buchwald und Deligiannis[21]) folgende drei Methoden in Frage:

1. 1 Mol Alkylresorzin-diester und 1 Mol Alkylresorzin, in Nitrobenzol gelöst, werden mit 2.4 Mol $AlCl_3$ durch zwei- bis vierstündiges Erhitzen bei 50 bis 60° umgelagert;
2. 1 Mol Alkylresorzin-diester in Nitrobenzol wird mit 2.4 Mol $AlCl_3$ behandelt;
3. Alkylresorzin-diester wird durch Verbacken mit $AlCl_3$ in das entsprechende Keton übergeführt.

Da bei den Methoden 2 und 3 schlechte Ausbeuten bzw. Bildung von viel Diketon festzustellen ist, kommt für die Monoketonsynthese nur Verfahren 1 in Frage:



Versuche, die Ketone der Alkylresorzine derart herzustellen, daß das Alkylresorzin mit der berechneten Menge Aluminiumchlorid in Nitrobenzollösung mit dem betreffenden Säurechlorid behandelt

[15]) Monatsh. Chem. **26**, 986.
[16]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 1519.
[17]) Chem. Ztrbl. **1927**, II, 1949.
[18]) Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 791; Chem. Ztrbl. **1926**, II, 27.
[19]) Chem. Ztrbl. **1926**, II, 1987.
[20]) Ebenda **1926**, II, 2566.
[21]) Fußnote 9.

wurde, ergaben schlechte Ausbeuten und stark verunreinigte Produkte. Bessere Ergebnisse wurden erzielt, wenn der Diester isoliert hergestellt und folgendermaßen vorgegangen wurde: 1 Mol Alkylresorzindiester und 1 Mol Alkylresorzin werden in Nitrobenzol gelöst und die Lösung unter den üblichen Vorsichtsmaßregeln mit 2.4 Mol Aluminiumchlorid versetzt. Nach dem Erwärmen während zwei bis vier Stunden auf eine Temperatur von 50 bis 60° und der Aufarbeitung wurden die Monoketone in einer Ausbeute von 70 bis 85% erhalten.

Die Ketone des 2,4-Dioxydiphenylmethans wurden durch Reduktion nach Clemmensen in die analogen Alkylderivate übergeführt. Diese Stoffe sind dickflüssige, gelbe Öle, die sich innerhalb kurzer Zeit stark dunkel färben. 5-Äthyl-2,4-dioxydiphenylmethan wie 5-Propyl-2,4-dioxydiphenylmethan sind identisch mit den Reduktionsprodukten des 4-Äthyl-6-benzoyl-1,3-dioxybenzol bzw. der analogen Propylverbindung (Rosenmund, Buchwald, Deligiannis[22]). Während dort bei der Umwandlung der Benzoyl- in die Benzylgruppe Ausbeuten von etwa 50% erzielt wurden, so sind die in dieser Arbeit durch Reduktion aus dem Azetyl- und Propionylderivat hergestellten Alkylverbindungen in höherer Ausbeute zu erhalten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, zusammengefaßt, zeigen:

1. Die Friessche Verschiebung, Wanderung des am Phenolsauerstoff sitzenden Azyls in den Kern, ist beim Oxydiphenylmethan, -äthan und -propan sowohl im Sinne einer *p*- als auch *o*-Ketonbildung gut durchzuführen.
2. *o*-Ketonbildung durch Verbacken zeigt Nachteile; durch Anwendung von Chlorbenzol als Lösungsmittel kann das Verfahren bedeutend verbessert werden.
3. Resorzinmonoketone vom Diphenylmethan, -äthan und -propan werden am vorteilhaftesten durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf je 1 Mol Diester und freies Phenol in Nitrobenzol erhalten.
4. Aliphatische Ketone können nach Clemmensen gut reduziert werden; mit Verlängerung der Kette werden die Ausbeuten geringer.

Versuchsteil.

Esterbildung.

Die Ester werden aus den betreffenden Phenolen mittels eines kleinen Überschusses an Säurechlorid oder durch Erhitzen von Phenol und Säure mit Phosphoroxychlorid und nachherige Vakuumdestillation hergestellt.

Für die Veresterung werden folgende Verbindungen verwandt:

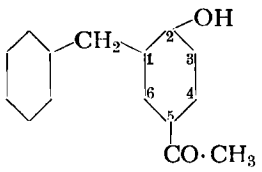
2-Oxydiphenylmethan (Fußnote 10)
4-Oxydiphenylmethan (Fußnote 12)
4-Oxydiphenyläthan
4-Oxydiphenylpropan
2,4-Dioxydiphenylmethan (Fußnote 18)
2,4-Dioxydiphenyläthan (Fußnote 19)
2,4-Dioxydiphenylpropan (Fußnote 20)

[22]) Fußnote 9.

Die Ester sind farblose bis hellgelbe Flüssigkeiten bzw. niedrig schmelzende, kristalline Substanzen; sie entstehen in fast theoretischer Ausbeute:

2-Oxydiphenylmethanazetat	Kp.$_{25}$ = 195°	
2-Oxydiphenylmethanpropionat	Kp.$_{25}$ = 203°	
2-Oxydiphenylmethanbutyrat	Kp.$_{24}$ = 213°	
2-Oxydiphenylmethanisovalerat	Kp.$_{25}$ = 217°	
4-Oxydiphenylmethanazetat	Kp.$_{19}$ = 195°	
4-Oxydiphenylmethanpropionat	Kp.$_{20}$ = 205°	
4-Oxydiphenylmethanbutyrat	Kp.$_{23}$ = 220°	
4-Oxydiphenylmethanisovalerat	Kp.$_{20}$ = 222°	
4-Oxydiphenyläthanazetat	Kp.$_{18}$ = 215°,	Fp. = 38/40°
4-Oxydiphenyläthanpropionat	Kp.$_{18}$ = 220°,	Fp. = 38/39°
4-Oxydiphenyläthanbutyrat	Kp.$_{18}$ = 227°,	Fp. = 45°
4-Oxydiphenyläthanisovalerat	Kp.$_{19}$ = 233°,	Fp. = 36°
Hydrozimtsäurephenylester	Kp.$_{17}$ = 195°	
4-Oxydiphenylpropanazetat	Kp.$_{19}$ = 217°	
2,4-Dioxydiphenylmethandiazetat	Kp.$_{16}$ = 248°,	Fp. = 48°
2,4-Dioxydiphenylmethandipropionat	Kp.$_{16}$ = 240°	
2,4-Dioxydiphenylmethandibutyrat	Kp.$_{19}$ = 245°	
2,4-Dioxydiphenylmethandiisovalerat	Kp.$_{20}$ = 250°	
2,4-Dioxydiphenyläthandiazetat	Kp.$_{17}$ = 258°,	Fp. = 82°
2,4-Dioxydiphenyläthandibutyrat	Kp.$_{21}$ = 255°	
2,4-Dioxydiphenyläthandiisovalerat	Kp.$_{20}$ = 257°	
2,4-Dioxydiphenylpropandiazetat	Kp.$_{20}$ = 255°	
2,4-Dioxydiphenylpropandibutyrat	Kp.$_{19}$ = 258°	
2,4-Dioxydiphenylpropandiisovalerat	Kp.$_{20}$ = 260°	

1. 5-Azetyl-2-oxydiphenylmethan.



11 g 2-Oxydiphenylmethanazetat werden in der fünffachen Menge Nitrobenzol gelöst, dann unter Eiskühlung 7.5 g feingepulvertes Aluminiumchlorid hinzugegeben; die Mischung wird mit einem Chlorkalziumrohr verschlossen und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Am nächsten Tage wird nach drei- bis vierstündigem Erhitzen auf 50 bis 60° vorsichtig mit Eiswasser und wenig verdünnter Salzsäure zersetzt und mit Wasserdampf das Nitrobenzol überdestilliert. Aus dem Rückstand wird das Keton nach dem Festwerden isoliert. Zur Reinigung wird es in Essigester gelöst, dann mit Petroläther gefällt. Aus heißem Wasser wird umkristallisiert. In Alkohol, Äther, Essigester ist das Keton leicht löslich, schwerer löslich in Ligroin (120°). Ausbeute 70%. Fp. 137 bis 138°.

0.1130 g Sbst.: 0.3289 g CO_2, 0.0661 g H_2O.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226). Ber.: C 79.7, H 6.2.
Gef.: C 79.4, H 6.5.

2. Phenylhydrazon vom 5-Azetyl-2-oxydiphenylmethan.

1 g 5-Azetyl-2-oxydiphenylmethan wird in wenig Alkohol gelöst nach Zugabe von 3 g frisch destilliertem Phenylhydrazin. Das Ganze wird in drei

Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt und dann mit verdünnter Essigsäure versetzt, wobei das Hydrazon ausfällt. Gelbe Nadeln nach dem Umkristallisieren aus Ligroin (120°). Fp. 122 bis 124° (unscharf).

3. 5-Propionyl-2-oxydiphenylmethan.

Darstellung durch Umlagerung des 2-Oxydiphenylmethanpropionats. Einzelheiten wie beim Azetylderivat. Fp. 153°.

0.1175 g Sbst.: 0.3434 g CO_2, 0.0729 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240). Ber.: C 80.0, H 6.7.
Gef.: C 79.7, H 6.9.

4. 5-Butyryl-2-oxydiphenylmethan.

Farblose Nadeln aus Wasser oder Ligroin. Fp. 142°.

0.1274 g Sbst.: 0.3728 g CO_2, 0.0860 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254). Ber.: C 80.3, H 7.1.
Gef.: C 79.8, H 7.5.

5. 5-Isovaleryl-2-oxydiphenylmethan.

Umkristallisation aus verdünntem Alkohol. Fp. 121°.

0.1089 g Sbst.: 0.3221 g CO_2, 0.0736 g H_2O.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268). Ber.: C 80.6, H 7.4.
Gef.: C 80.7, H 7.5.

6. 5-Azetyl-2-methoxydiphenylmethan.

Die Lösung von 5-Azetyl-2-oxydiphenylmethan in der berechneten Menge Natronlauge wird mit etwas mehr als 1 Mol Dimethylsulfat geschüttelt und zur Vervollständigung der Reaktion später auf dem Wasserbade erwärmt. Zur Zerstörung überschüssigen Sulfats wird mit Natronlauge versetzt; beim Abkühlen der Lösung fällt der Phenoläther kristallinisch aus. Der abgesaugte Niederschlag wird aus wenig Alkohol umkristallisiert.

Rein weiße Nadeln vom Fp. 101/102°. Ausbeute fast quantitativ.

0.1372 g Sbst.: 0.4040 g CO_2, 0.0815 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240). Ber.: C 80.0, H 6.7.
Gef.: C 80.3, H 6.6.

7. 5-Propionyl-2-methoxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verbindung 3. Weiße Kristalle aus Alkohol. Fp. 119°.

0.1436 g Sbst.: 0.4223 g CO_2, 0.0930 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254). Ber.: C 80.3, H 7.1.
Gef.: C 80.2, H 7.2.

8. 5-Butyryl-2-methoxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verbindung 4. Fp. 106°.

0.1068 g Sbst.: 0.3160 g CO_2, 0.0692 g H_2O.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268). Ber.: C 80.6, H 7.4.
Gef.: C 80.7, H 7.5.

9. 5-Isovaleryl-2-methoxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verbindung 5. Fp. 66°.

0.1143 g Sbst.: 0.3395 g CO_2, 0.0813 g H_2O.

$C_{19}H_{22}O_2$ (282). Ber.: C 80.8, H 7.8.
Gef.: C 81.0, H 7.9.

10. 5-Äthyl-2-oxydiphenylmethan.

5 g 5-Azetyl-2-oxydiphenylmethan (Verbindung 1), 20 g amalgierte Zinkspäne und 200 g Salzsäure (1 : 2) werden am Rückflußkühler zwei Tage lang gekocht. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung auf dem Wasserbad verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei Kp.$_{17}$ = 197° geht ein farbloses Öl über, das sich mit der Zeit gelblichbraun färbt. Ausbeute 78%.

0.1098 g Sbst.: 0.3426 g CO_2, 0.0751 g H_2O.

$C_{15}H_{16}O$ (212). Ber.: C 84.9, H 7.5.
Gef.: C 85.1, H 7.6.

11. 5-Propyl-2-oxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verbindung 3. Farbloses Öl bei Kp.$_{17}$ = 205°. Ausbeute 73%.

0.1009 g Sbst.: 0.3137 g CO_2, 0.0708 g H_2O.

$C_{16}H_{18}O$ (226). Ber.: C 85.0, H 8.0.
Gef.: C 84.8, H 7.8.

12. 5-Butyl-2-oxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verbindung 4. Kp.$_{18}$ = 211°. Ausbeute 67%.

0.1068 g Sbst.: 0.3494 g CO_2, 0.0854 g H_2O.

$C_{17}H_{20}O$ (240). Ber.: C 85.0, H 8.3.
Gef.: C 85.2, H 8.5.

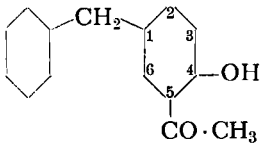
13. 5-Isoamyl-2-oxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verbindung 5. Kp.$_{18}$ = 222°. Ausbeute 63%.

0.1542 g Sbst.: 0.4811 g CO_2, 0.1221 g H_2O.

$C_{18}H_{22}O$ (254). Ber.: C 85.0, H 8.6.
Gef.: C 85.2, H 8.8.

14. 5-Azetyl-4-oxydiphenylmethan.



11 g 4-Oxydiphenylmethanazetat werden in der fünffachen Menge Chlorbenzol gelöst, dann 7.5 g feingepulvertes Aluminiumchlorid zugegeben. Das Ganze wird ½ bis ¾ Stunde im Ölbade zum Sieden (Temperatur 130°) erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Erkalten mit Eiswasser und wenig verdünnter Salzsäure zersetzt, auf dem Wasserbade zur Lösung von entstandenem $Al(OH)_3$ kurz erwärmt und mit Äther aufgenommen. Der Äther wird verdampft und das Chlorbenzol durch Wasserdampf entfernt. Diese Destillation darf nur kurze Zeit andauern, da das entstandene o-Keton ebenfalls übergehen würde. Der Destillationsrückstand wird mit Äther aufgenommen, verdampft und der Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Bis auf einen geringen Rückstand geht ein gelbes Öl über, das in der Kälte erstarrt. Umkristallisation aus verdünntem Alkohol. Fp. 56°. Ausbeute 85%.

Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Eisessig, Benzol und Ligroin, schwer löslich in kaltem und auch heißem Wasser. Mit Ferrichlorid gibt das Keton Violettfärbung. Charakteristisch ist seine Schwerlöslichkeit in Natronlauge.

0.1372 g Sbst.: 0.4019 g CO_2, 0.0815 g H_2O.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226). Ber.: C 79.7, H 6.2.
Gef.: C 79.9, H 6.6.

15. 5-Azetyl-4-methoxy-diphenylmethan.

2 g 5-Azetyl-4-oxydiphenylmethan (Verb. 14) werden in wenig Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge 2 *n* Natronlauge versetzt. Falls eine Ausfällung eintritt, wird noch etwas Alkohol hinzugegeben. Dann wird mit der berechneten Menge Dimethylsulfat kräftig geschüttelt und von Zeit zu Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Zur Entfernung des Alkohols und Zerstörung des überschüssigen Sulfats wird noch etwa ½ Stunde erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther aufgenommen und nach dem Verdampfen der Vakuumdestillation unterworfen. Gelbes Öl. $Kp._{23} = 223^0$.

0.1782 g Sbst.: 0.5234 g CO_2, 0.1091 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240). Ber.: C 80.0, H 6.7.
Gef.: C 80.2, H 6.9.

16. 5-Äthyl-4-oxydiphenylmethan.

5 g Keton (Verb. 14), 30 g amalgierte Zinkspäne, 50 g Eisessig und 100 g Salzsäure (1 : 1) werden drei Tage am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther aufgenommen und nach dem Verdampfen des Äthers der Eisessig im Vakuum überdestilliert. Bei $Kp._{23} = 212$ bis 215^0 geht ein farbloses Öl über, das mit Wasserdämpfen flüchtig ist und mit Ferrichlorid keine Färbung gibt.

Dieses Alkylphenol stimmt mit dem von Marschalk[23]) beschriebenen Produkt überein, das er erhielt durch Reduktion von Benzylkumaran. Zur näheren Identifizierung wurde der Stoff mit Dimethylsulfat in den Phenoläther übergeführt, der die gleichen Eigenschaften und die gleiche Farbreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure und Ferrichlorid zeigt wie der von Marschalk erhaltene Körper.

17. 5-Propionyl-4-oxydiphenylmethan.

Herstellung durch Umlagerung des 4-Oxydiphenylmethanpropionats. Reinigung durch Vakuumdestillation. Fp. 75 bis 76^0.

0.1516 g Sbst.: 0.4458 g CO_2, 0.0955 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240.) Ber.: C 80.0, H 6.7.
Gef.: C 80.2, H 7.0.

18. 5-Butyryl-4-oxydiphenylmethan.

Reinigung durch Vakuumdestillation. Fp. 52^0.

0.1343 g Sbst.: 0.3964 g CO_2, 0.0906 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254). Ber.: C 80.3, H 7.1.
Gef.: C 80.0, H 7.5.

19. 5-Isovaleryl-4-oxydiphenylmethan.

Gelbes Öl vom $Kp._{22} = 223^0$.

0.1678 g Sbst.: 0.4971 g CO_2, 0.1163 g H_2O.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268). Ber.: C 80.6, H 7.4.
Gef.: C 80.8, H 7.7.

---

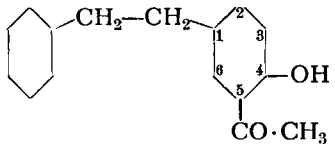
[23]) Marschalk, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 1697.

20. 4-Oxydiphenyläthan[24]).

10 g Phenolbenzylketon[25]), 25 g amalgierte Zinkspäne und 200 g Salzsäure (1 + 3) werden zwölf Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten scheidet sich das Oxydiphenyläthan aus der Lösung ab und wird nach dem Absaugen aus mittelsiedendem Ligroin umkristallisiert. Fp. 100 bis 101°. Ausbeute 70%.

Dieser Stoff stimmt überein mit dem von Stoermer und Kippe auf anderem Wege hergestellten Produkt.

21. 5-Azetyl-4-oxydiphenyläthan.



4-Oxydiphenyläthanazetat wird in der fünffachen Menge Chlorbenzol gelöst, mit 1.2 Mol Aluminiumchlorid versetzt und ½ Stunde zum Sieden erhitzt. Die Isolierung erfolgt, wie unter Verb. 14 angegeben ist. Bei $Kp._{18} = 250°$ geht ein gelbes Öl über, das nach dem Erstarren und der Umkristallisation aus verdünntem Alkohol weiße Kristalle vom Fp. 52° liefert. Ausbeute 70%. Keton zeigt auf Zusatz von Ferrichlorid Violettfärbung.

0.1623 g Sbst.: 0.4743 g CO_2, 0.1030 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_2$ (240). Ber.: C 80.0, H 6.7.
Gef.: C 79.7, H 7.1.

22. 5-Propionyl-4-oxydiphenyläthan.

Darstellung und Isolierung wie vorher. $Kp._{18} = 220°$. Fp. 47 bis 48°. Ausbeute 70%.

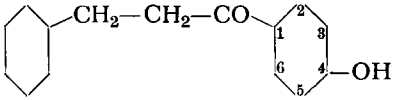
23. 5-Butyryl-4-oxydiphenyläthan.

Gelbes Öl. $Kp._{18} = 240$ bis 242°.

24. 5-Isovaleryl-4-oxydiphenyläthan.

Gelbes Öl. $Kp._{19} = 247°$.

25. 4-[β-Phenylpropionyl-]phenol[26]).



1 Mol Hydrozimtsäurephenylester wird in der fünffachen Menge Nitrobenzol gelöst und zu der Lösung unter steter Kühlung 1.2 Mol Aluminiumchlorid zugesetzt. Nach dem Aufhören der ersten Salzsäureentwicklung wird drei Stunden auf dem Wasserbad bei 60 bis 70° erwärmt. Nach der Zersetzung mit Eis und Salzsäure wird das Nitrobenzol mit Wasserdampf überdestilliert. Im Destillationsrückstand wird das Keton bei starker Abkühlung allmählich fest und wird aus Wasser oder mittelsiedendem Ligroin umkristallisiert. Fp. 65°.

---

[24]) Fußnote 14.
[25]) Fußnote 15.
[26]) Fußnote 17.

Dieses Keton stimmt in seinen Konstanten überein mit dem 4'-Oxy-diphenylpropionon von Tasaki.

26. 4-Oxydiphenylpropan[27]).

27 g 4-[β-Phenylpropionyl-]phenol, 65 g amalgiertes Zink und 500 g Salzsäure (1 + 3) werden zwölf Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Äther aufgenommen, der Äther verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Gelbes, zähes Öl vom $Kp._{19} = 215^0$. Ausbeute 45%.

v. Braun erhielt diesen Stoff durch Diazotierung von *p*-Amino-diphenylpropan.

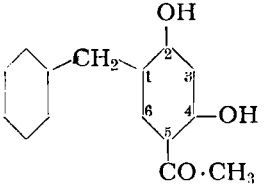
27. 5-Azetyl-4-oxydiphenylpropan.

Darstellung aus dem Ester, wie unter Azetyloxydiphenyläthan bzw. -methan angegeben ist. Gelbes Öl, das mit Ferrichlorid Violettfärbung zeigt. $Kp._{18,5} = 232^0$.

0.1294 g Sbst.: 0.3820 g CO_2, 0.0853 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_2$ (254). Ber.: C 80.3, H 7.1.
Gef.: C 80.5, H 7.4.

28. 5-Azetyl-2,4-dioxydiphenylmethan



15.5 g 2,4-Dioxydiphenylmethandiazetat, 10 g Dioxydiphenylmethan werden in Nitrobenzol gelöst, hierzu wird unter Eiskühlung 14.5 g Aluminiumchlorid allmählich zugegeben. Nach Aufhören der starken Salzsäureentwicklung, ungefähr nach zehn Minuten, wird auf dem Wasserbad bei einer Temperatur von 50° drei bis vier Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten wird vorsichtig mit Eiswasser und wenig Salzsäure zersetzt. Die Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt und diesem Äthergemisch durch Schütteln mit 2 *n* Natronlauge das Keton entzogen. Nachdem die alkalische Lösung mit Äther von den letzten Anteilen Nitrobenzol befreit ist, wird sie mit verdünnter Salzsäure versetzt. Der rötlich gefärbte Niederschlag wird nach dem Absaugen durch Umkristallisation aus viel heißem Wasser und dann aus Tetrachlorkohlenstoff gereinigt. Farblose, etwas gelblich schimmernde Kristalle vom Fp. 149°. Ausbeute 85%.

Das Keton ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Benzol und Äther, schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser. Die alkoholische Lösung nimmt mit Ferrichlorid eine intensive rötlich-violette Färbung an.

0,1439 g Sbst.: 0,3926 g CO_2, 0,0803 g H_2O.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242). Ber.: C 74.4, H 5.8.
Gef.: C 74,1, H 6,2.

29. Phenylhydrazon vom 5-Azetyl-2,4-dioxydiphenylmethan.

1 g Azetyldioxydiphenylmethan (Verb. 28) wird in wenig Alkohol gelöst nach Zugabe von 3 g frisch destilliertem Phenylhydrazin. Das Ganze wird

[27]) Fußnote 16.

3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt und dann mit verdünnter Essigsäure versetzt, wobei das Hydrazon ausfällt. Nach dem Filtrieren wird aus Ligroin (120°) umkristallisiert. Gelb gefärbte Nadeln vom Fp. 146°. Ausbeute fast quantitativ.

0,1273 g Sbst.: 8,65 ccm N (19°, 760 mm).

$C_{21}H_{20}O_2N_2$ (332). Ber.: N 8,4. Gef.: 8,0.

30. 5-Azetyl-2,4-dimethoxydiphenylmethan.

2 g Phenolketon (Verb. 28) werden in der berechneten Menge 2 *n* Natronlauge gelöst und dann mit Dimethylsulfat geschüttelt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird zeitweise kurz erwärmt. Die Lösung wird mit Äther aufgenommen und zur Entfernung von freiem Phenol mit Natronlauge ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung hinterläßt nach dem Verdampfen einen festen Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus wenig Alkohol weiße Nadeln liefert. Fp. 110°.

0,1284 g Sbst.: 0,3573 g CO_2, 0,0728 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270). Ber.: C 75,6, H 6,7.
Gef.: C 75,9, H 6,3.

31. 5-Propionyl-2,4-dioxydiphenylmethan.

Darstellung aus 2,4-Dioxydiphenylmethandipropionat, 2,4-Dioxydiphenylmethan und Aluminiumchlorid. Aufarbeitung wie bei Verb. 28. Das Keton wird durch Vakuumdestillation gereinigt. Es entsteht ein gelbes dickes Öl, das in der Kälte erstarrt. Farblose Nadeln aus Tetrachlorkohlenstoff. Fp. 92°.

0.1682 g Sbst.: 0.4644 g CO_2, 0.0969 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_3$ (256). Ber.: C 75.0, H 6.2.
Gef.: C 75.3, H 6.4.

32. 5-Butyryl-2,4-dioxydiphenylmethan.

Isolierung durch Vakuumdestillation. Ausbeute 85%. Weiße Nadeln aus Tetrachlorkohlenstoff. Fp. 72°.

0,1364 g Sbst.: 0,3791 g CO_2, 0,0835 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270). Ber.: C 75,6, H 6,7.
Gef.: C 75,8, H 6,8.

33. 5-Isovaleryl-2,4-dioxydiphenylmethan.

Ketonausbeute 78%. Gelbliche, perlmutterglänzende Nadeln aus Ligroin (120°). Fp. 115°.

0,1763 g Sbst.: 0,4926 g CO_2, 0,1158 g H_2O.

$C_{18}H_{20}O_3$ (284). Ber.: C 76,1, H 7,0.
Gef.: C 76,2, H 7,3.

34. 5-Äthyl-2,4-dioxydiphenylmethan.

5 g Methylketon (Verb. 28), 20 g amalgierte Zinkspäne und 200 g Salzsäure (1+2) werden 2 Tage am Rückflußkühler gekocht. Nach der Ausätherung wird der Äther verdampft und der Rückstand in Vakuum destilliert. Ausbeute 65%. $Kp._{11} = 237/240°$.

Dieses Alkylphenol stimmt mit dem von Rosenmund, Buchwald, Deligiannis[28]) durch Reduktion von 5-Äthyl-1-benzoyl-2,4-dioxybenzol erhaltenen Produkt überein.

[28]) Fußnote 9.

35. 5-Propyl-2,4-dioxydiphenylmethan.

5 g Keton (Verb. 31) nach Clemmensen 2 Tage reduziert. Farbloses, dickes Öl vom $Kp._{12} = 225^0$. Ausbeute 67%.

Identisch mit dem Reduktionsprodukt von 5-Propyl-1-benzoyl-2,4-dioxy-benzol[28]).

36. 5-Butyl-2,4-dioxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verb. 32. Ausbeute 60%. Gelbes Öl, an der Luft leicht oxydierbar. $Kp._{15} = 238/240^0$. Zum Teil findet Zersetzung statt.

0,1439 g Sbst.: 0,3181 g CO_2, 0,1023 g H_2O.

$C_{17}H_{20}O_2$ (256). Ber.: C 79,7, H 7,8.
Gef.: C 80,1, H 7,9.

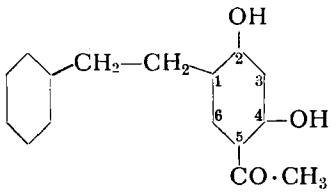
37. 5-Isoamyl-2,4-dioxydiphenylmethan.

Darstellung aus Verb. 33. Ausbeute 60%. Gelbes Öl. $Kp._{16} = 241^0$.

0.1273 g Sbst.: 0.3743 g CO_2, 0.0951 g H_2O.

$C_{18}H_{22}O_2$ (270). Ber.: C 80.0, H 8.1.
Gef.: C 80,3, H 8,3.

38. 5-Azetyl-2,4-dioxydiphenyläthan.



Darstellung erfolgt, wie unter dem entsprechenden Diphenylmethan-derivat (Verb. 28) angegeben ist, derart, daß 1 Mol Dioxydiphenyläthandiazetat und 1 Mol Dioxydiphenyläthan mit 2,4 Mol Aluminiumchlorid zur Reaktion gebracht werden. Nach der üblichen Isolierung wird das Rohprodukt mehrmals aus Tetrachlorkohlenstoff und dann aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Fp. 136°.

0,1339 g Sbst.: 0,3640 g CO_2, 0,0784 g H_2O.

$C_{16}H_{16}O_3$ (256). Ber.: C 75,0, H 6,2.
Gef.: C 74,7, H 6,6.

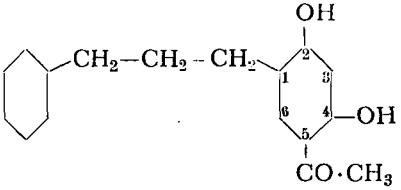
39. 5-Butyryl-2,4-dioxydiphenyläthan.

Darstellung analog wie vorher; Reinigung des Rohproduktes durch Vakuumdestillation. Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff und mittelsiedendem Ligroin. Fp. 85/86°.

40. 5-Isovaleryl-2,4-dioxydiphenyläthan.

Vakuumdestillation. Weiße Kristalle aus Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin. Fp. 102°.

41. 5-Azetyl-2,4-dioxydiphenylpropan.



Darstellung aus dem Diester des Dioxydiphenylpropans und dem freien Phenol mittels Aluminiumchlorid. Weiße Kristalle aus Tetrachlorkohlenstoff vom Fp. 106°.

0.1284 g Sbst.: 0.3573 g CO_2, 0.0746 g H_2O.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270). Ber.: C 75,6, H 6,7.
Gef.: C 75,9, H 6,5.

42. 5-Butyryl-2,4-dioxydiphenylpropan.

Reinigung durch Vakuumdestillation. Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin. Fp. 78°.

43. 5-Isovaleryl-2,4-dioxydiphenylpropan.

Weiße Kristalle aus mittelsiedendem Ligroin. Fp. 105°.

---

535. Karl Kindler und Wilhelm Peschke:

Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Karbonsäuren. I.

Über den Aufbau von Aryl-essigsäuren aus aromatischen Aldehyden und von Aryl-propionsäuren aus aromatischen Karbonsäuren.

Eingegangen am 18. Juli 1933.

Bei Versuchen, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung aufzuzeigen, muß man die Reaktionsfähigkeit berücksichtigen. Auf Grund dieser Erkenntnis hat Kindler[1]) versucht, Gesetze aufzufinden, nach denen man die Reaktionsfähigkeit von Verbindungen beurteilen kann. Hierfür waren zahlreiche Karbonsäuren darzustellen, zum Teil mit Hilfe von neuen oder mit verbesserten Methoden. Sie werden in der vorliegenden und in späteren Arbeiten beschrieben.

In denselben Arbeiten wird auch auf diejenigen neuen Wege zur Bereitung von Karbonsäuren eingegangen, die sich als praktische Nutzanwendung aus der Beschäftigung mit dem Mechanismus chemischer Reaktionen[2]) ergeben haben.

---

[1]) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1928**, 19, 394; **1929**, 541; s. auch **450**, 1 (1926); Liebigs Ann. **45**, 2, 90 (1926); ebenda **464**, 278 (1928).

[2]) K. Kindler und W. Peschke, Liebigs Ann. **497**, 193 (1932); **501**, 191 (1933); s. auch **431**, 187 (1923).