

Zusammenfassung.

Es werden die für einen Betrieb in Luft bestimmten Modelle eines neuen Typs von Laboratoriumszentrifugen beschrieben, deren Massiv-Rotoren als stehend angeordnete Kreisel überkritisch betrieben werden. Die Bedingungen für ein stabiles Verhalten solcher rotierender Systeme werden erörtert, und es wird auf ihre Vorteile hingewiesen, die in einer sehr einfachen Bauart, einer hervorragenden Laufruhe und einer grossen Unempfindlichkeit gegenüber Unbalancen bestehen.

Diese neuen Zentrifugen weisen verschliessbare Massiv-Rotoren von 200, 500 oder 1000 cm³ nutzbarem Inhalt auf; ihr verlustfrei regelbarer elektrischer Direktantrieb erlaubt Drehzahlen bis 20000 pro Min. und Schwerewerte bis 40000 g anzuwenden. Die Anfahrzeit beträgt nur wenige Min., die Auslaufzeit kann mittels einer neuartigen elektrischen Bremsung auf fast dieselbe Zeit reduziert werden. Eine spezielle Luftkühlung schliesst auch bei den höchsten erreichbaren Drehzahlen eine störende Erwärmung der Zentrifugate aus. Dank einer Ausstattung mit verschliessbaren Kunstharz- und V4A-Stahlbechern sind die Maschinen für Arbeiten jeder Art geeignet.

Anwendungsmöglichkeiten und Anwendungsbereich dieser Maschinen werden besprochen; an Hand zweier Beispiele wird gezeigt, wie sie auch zu quantitativen Bestimmungen verwendet werden können.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium,, *Sandoz*“
(Leitung: Prof. Dr. A. Stoll), Basel.

7. Studien über Konstitution und Wirkung von relativ apolaren, lipoidaffinen Kontaktinsektiziden.

4. Mitteilung.

Ester von substituierten Diphenyl-essig- und -propionsäuren. pK-Werte

von W. Voegli und Paul Läuger.

(10. XI. 54.)

In unserer dritten Mitteilung über Kontaktinsektizide¹⁾ haben wir auf die Salzsäureabspaltungshypothese von *Hubert Martin & Wain*²⁾ hingewiesen, die zur Erklärung des hohen insektiziden Effekts der DDT-Kontaktgifte aufgestellt wurde. Wie wir dort bereits gezeigt haben, gibt es ausgezeichnete Kontaktgifte, die überhaupt kein ab-

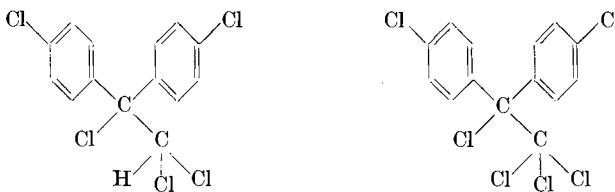
¹⁾ *V. Biro, W. Voegli & Paul Läuger, Helv.* 37, 1627 (1954).

²⁾ *Hubert Martin & R. L. Wain, Nature* 154, 512 (1944), und *Ann. Rep. Long Ashton Research Stat. Bristol* 1944, 121.

spaltbares Halogen enthalten und der DDT-Gruppe im Aufbau völlig gleichen. Diese chemische Auffassung gleicht einem Gedanken, der schon vor langer Zeit anlässlich der relativ häufigen Chloroformnarkose-Todesfälle geäussert wurde, dass nämlich die „Explosion“ der Chloroformmolekel (in Salzsäure und Phosgen) innerhalb der Zellen die Ursache der Zellschädigung sei¹⁾. Die moderne Pharmakologie jedoch weiss von weniger drastischen, doch viel verständlicheren Gründen dieser Schäden zu berichten.

Schon 1945 haben *S. Cristol*²⁾ und 1946 von *Oettingen & Sharpless*³⁾ genaue reaktionskinetische Messungen über die oben erwähnte Salzsäureabspaltung aus der Trichloräthangruppe des DDT und einer grossen Zahl seiner Analogen und Homologen publiziert, und als erster von verschiedenen Autoren⁴⁾ kommt *Busvine* zum Resultat, dass keine Zusammenhänge bestehen zwischen HCl-Abspaltung und dem Grade der insektiziden Wirksamkeit. *Busvine*, auf Grund von nur 8 Beispielen, kommt aber auch zur Ablehnung unserer Arbeitshypothese⁵⁾, indem er fälschlicherweise den Begriff der Lipoïdaffinität mit Fettlöslichkeit gleichstellt (vgl. dagegen⁶⁾) und ausserdem – wie übrigens alle nachfolgenden Untersucher – die Löslichkeiten der Insektizide in Olivenöl bestimmt, einem Lösungsmittel, das höchstens als Modell für Speicherfette (Triglyceride), aber niemals für aktive Zell-Lipoide zulässig ist. Solche Lipoide, seien es z. B. Phosphatide, Cerebroside oder Cholesterin, enthalten mindestens eine hydrophile Gruppe, weshalb auch *K. H. Meyer*⁷⁾ schon 1935 den Oleinalkohol als Modell an Stelle von Olivenöl vorgeschlagen hat. Die *Meyer-Overton*-sche Theorie der Narkotika wurde durch diese Untersuchungen auf eine klare Basis gestellt. Darüber später.

Die wohl stärkste Stütze für die HCl-Abspaltungshypothese von *Hubert Martin & R. L. Wain* dürften die beiden folgenden Verbindungen sein:



von denen die erstere mit Hydroxylionen reagiert, Chlorionen abspaltet und dabei ein gutes Insektizid ist, während die zweite bei völliger Wirkungslosigkeit keine Chlorionen in alkalischem Reaktions-

¹⁾ *H. H. Meyer*, Experimentelle Pharmakologie, 9. Auflage, p. 127. Urban und Schwarzenberg. ²⁾ *S. Cristol*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1494 (1945).

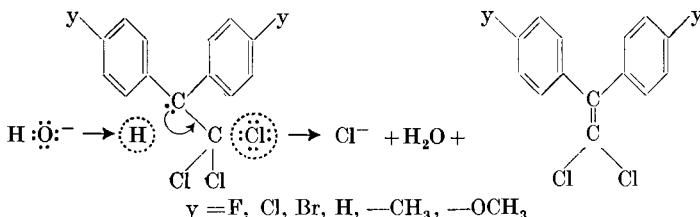
³⁾ *W. von Oettingen & N. Sharpless*, J. Pharmacol. exp. Therap. **88**, 400 (1946).

⁴⁾ *R. L. Metcalf*, The Mode of Action of Organic Insecticides, p. 54 (1948), National Research Council, Washington D.C. ⁵⁾ *V. Biro, W. Voegli & Paul Läuger*, I. c.

⁶⁾ *S. Kirkwood & P. H. Phillips*, J. Pharm. Exp. Therap. **87**, 375 (1946).

⁷⁾ *K. H. Meyer & H. Hemmi*, Bioch. Z. **277**, 39 (1935).

milieu abgibt. Durch diese Auschlorierung des aliphatischen Molekelleibs werden selbstverständlich auch die elektronischen Verhältnisse stark verändert und der Moleköl ihre mögliche „Haftstelle“¹⁾ entzogen. – Wenn man die von *S. Cristol*²⁾ bei 20° bestimmten Werte für die HCl-Abspaltungsgeschwindigkeitskonstanten $k \times 10^5$ (k = Mol pro l pro sec.) für die in Tab. 1 angeführten Strukturen betrachtet und die insektiziden Wirksamkeiten an der Fliege³⁾ vergleicht, so ist wirklich kein Zusammenhang erkennbar. Auf Grund seiner kinetischen Messungen kommt *Cristol* zum Schluss, dass es sich um eine E₂-Typ-Eliminierung handelt im folgenden Sinne:



Aus der Betrachtung dieses Mechanismus ergibt sich folgendes: die Auflockerung der Bindung zwischen zentralem Kohlenstoff und dem daransitzenden Wasserstoffatom, sowie die Ablösung des letztern als Proton (gefollgt von Bindung mit Hydroxylionen) wird verursacht durch einen Elektronenmangel an diesem Methankohlenstoffatom. Die Trichlormethylgruppe übt in diesen Molekülen (siehe Tab. 1) wegen ihrer elektronensaugenden Wirkung einen ständigen Zug auf dieses zentrale Kohlenstoffatom aus, und darüber lagert sich, viel kräftiger wirkend, aus der Richtung der Benzolringe der starke induktive $-I$ -Effekt der parasubstituierten Halogene. Ist jedoch, wie bei der Methylsubstitution, weil $+T > +I$ ist, der Einfluss auf das zentrale C-Atom negativierend (Elektronenzuschuss), so wird die Ablösung des Protons erschwert, und der k -Wert fällt dadurch sehr stark. Bei der Methoxylgruppe ist das Endresultat, da $+T \gg -I$ ist, praktisch dasselbe wie bei der Methylgruppe (vgl. in Tab. 1 die k -Werte für V und VI).

Wenn wir für die nachstehenden Verbindungen:

 II	$k \times 10^5$ 2480 (+++)	 VII	$k \times 10^5$ 567 (+++)	 VIII	$k \times 10^5$ 91 (++)
--------	----------------------------------	---------	---------------------------------	----------	-------------------------------

¹⁾ Dies wird in einer späteren Arbeit erläutert (Bildung von Additionsverbindungen).

²⁾ *S. Cristol*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1494 (1945).

³⁾ *P. Müller*, Helv. **29**, 1560 (1946).

Tabelle 1.

HCl-Abspaltungsgeschwindigkeitskonstanten $k \times 10^5$ nach Cristol.

	Verbindung	$k \times 10^5$	Insektizide Wirkung ¹⁾
I		3470	(++)
II		2480	(+++)
III		303	(++++)
IV		37	(++)
V		11	(++)
VI		9	(++)

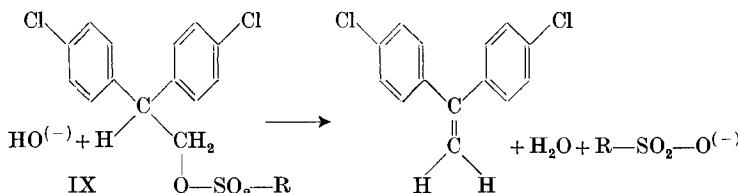
¹⁾ P. Müller, Helv. 29, 1560 (1946).

die *Cristol'schen* k-Werte vergleichen, so kann man diese Zahlenfolge kaum anders deuten, als dass sie die mit abnehmender Zahl der aliphatisch gebundenen Chloratome zurückgehende elektronensaugende Wirkung ebenfalls wiederspiegelt. Allerdings könnte in den k-Werten von II und VII auch noch der elektromere Effekt der Chloratome unter dem Einfluss des Reaktionsmilieus während der Eliminierungsreaktion enthalten sein im Sinne



Dies ist jedoch sehr unwahrscheinlich.

Nun hat Verbindung VIII immer noch bemerkenswerte insektizide Qualitäten. Würde zwischen Säureabspaltung und Toxizität irgendeine Beziehung bestehen, so sollte auch der Sulfoestertypus IX



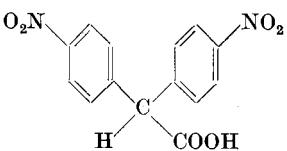
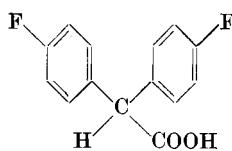
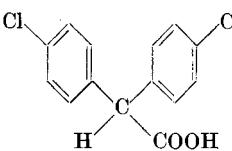
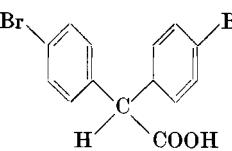
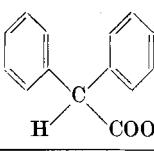
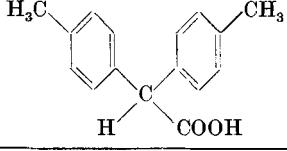
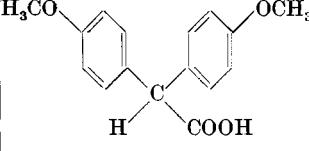
insektizid wirksam sein, da die Ester mit R = -CH₃ und mit R = --CH₃ unter dem Einfluss von Hydroxylionen mit grosser Leichtigkeit Methylsulfonsäure- bzw. p-Toluolsulfonsäure-Ionen abspalten. Im Fliegentest jedoch ist keine Andeutung einer Wirkung zu erkennen.

Noch aufschlussreicher sind aber einige Vergleiche der *Cristol*-schen k-Werte mit den pK-Werten von substituierten Diphenyl-essigsäuren. Ausgehend von einer im Jahre 1950 gemachten Beobachtung, dass die Äthylester der α,α -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure (XVIII) sowie der Di-(p-chlorphenyl)-glykolsäure (Dichlorbenzilsäure) (XXV) recht gute, wenngleich langsam wirkende Insektizide sind, haben wir vor 3 Jahren die pK-Werte einiger Serien von p,p'-substituierten Diphenyl-essig-, -propion- und -acrylsäuren bestimmt in der Hoffnung, etwas mehr über den Einfluss der Substituenten auf die Gesamt-molekel zu erfahren.

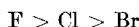
Bemerkungen zu den Tab. 2-7: Die Durchführung und Beurteilung der insektiziden Wirksamkeit ist in unserer dritten Mitteilung¹⁾ beschrieben. pK-Werte: Bei allen Verbindungen — dies gilt auch für die nachfolgenden Serien — wurden die pH-Werte, wegen der viel zu geringen Wasserlöslichkeit der Säuren, in 80-proz. Methanol mit einem Beckman-Apparat bestimmt. Für die Titrationen kam 0,1-n. NaOH zur Anwendung, und die Eichung geschah bei 20° mit gesättigter Kaliumhydrogentartratlösung auf pH 3,57. Da durchwegs in 80-proz., wässrigem Methanol gearbeitet werden musste, sind die Zahlen relative und nur unter sich vergleichbar. Benzoësäure zeigt in 80-proz. Methanol einen pK-Wert von 5,75.

¹⁾ V. Biro, W. Voegli & Paul Läuger, Helv. **37**, 1627 (1954).

Tabelle 2.
p-Substituierte Diphenylessigsäuren.

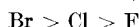
Nr.	Säure	Smp.	pK	Ester	Smp.	Insektizide Wirkung der Ester (Musca)
X		175–177° (sint. 174°)	4,88	Äthylester Methylester Vinylester	129–130° 163–165° 108–111°	(–) (–) (–)
XI		138–138,5°	5,36	Äthylester	Öl	(–)
XII		166–167°	5,48	Äthylester Vinylester Methylester	87,5–88,5° 69,5–70° Öl	(–) (–) (–)
XIII		187–188°	5,63	Äthylester	98–99°	(–)
XIV		145–145,5°	6,03	Äthylester Methylester	53–55° 56–58°	(–) (–)
XV		142–143°	6,24	Äthylester	66,5–67°	(–)
XVI		111–112°	6,22	Äthylester	Öl	(–)

Die in Tab. 2 angeführten pK-Werte von p-substituierten Diphenylessigsäuren zeigen das erwartete Bild, ganz entsprechend dem Einfluss der induktiven Effekte der Substituenten in Parastellung. Die $-I$ -Effekte der Halogene verstärken den sauren Charakter, wobei die $+T$ -Effekte nicht merklich in Erscheinung treten und folgende Reihenfolge klar zu erkennen ist:

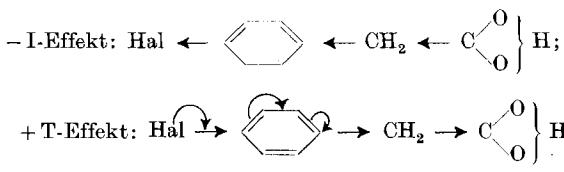


Bei XV (p-Methyl) und XVI (p-Methoxy) sind die Zahlen unter sich praktisch gleich, ein Bild, wie wir es bereits aus den k-Werten der Tab. 1 kennen (V und VI).

Wenn wir nun in Tab. 1 die k-Werte für die p-halogensubstituierten Verbindungen I, II, III betrachten, so finden wir die Sequenz



d.h. gerade umgekehrt. Und letztere Reihenfolge finden wir auch für die von *Dippy*¹⁾ angegebenen Dissoziationskonstanten $K \times 10^5$ (25°) von p-halogensubstituierten Phenyllessigsäuren. *Dippy & Lewis*²⁾ geben eine sehr einleuchtende Erklärung für die verkehrte Reihenfolge, und zwar in dem Sinne, dass dem starken $-I$ -Effekt der Halogene der $+T$ -Effekt entgegenwirkt. Letzterer kommt in der Reihenfolge gleichsinnig zur Auswirkung, d.h.:



Die Resultante aus diesen entgegengesetzt wirkenden Effekten ergibt in jedem Falle eine Acceptorwirkung der aromatisch gebundenen Halogene, eben im Sinne $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. (*Dippy & Lewis*²⁾) geben schöne graphische Darstellungen.) Wir dürfen auch im Falle der E_2 -Reaktionen in Tab. 1 prinzipiell die gleiche Erklärung benützen, da die Saugwirkung der Trichlormethylgruppe das Auftreten des $+T$ -Effekts unterstützen sollte. Nicht nur in der Diphenyl-trichloräthan-Reihe, sondern auch in der analogen Diphenyl-dichloräthan-Gruppe³⁾ (DDD-Gruppe), insofern sich dies aus den von *P. Müller* auf p. 1571 erwähnten Zahlen herauslesen lässt, gilt die Reihenfolge für die E_2 -Reaktionen $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.

In der berechtigten Annahme, dass auch im Tierkörper dieser E_2 -Reaktionstypus erfolgt (da ein E_1 -Typus fast ausgeschlossen erscheint) und die Salzsäureabspaltungshypothese von *Martin & Wain*

¹⁾ *J. F. J. Dippy*, J. chem. Soc. **1935**, 346, ebenso Chem. Rev. **25**, 151 (1939).

²⁾ *J. F. J. Dippy & R. H. Lewis*, J. chem. Soc. **1936**, 649.

³⁾ *P. Müller*, Helv. **29**, 1571, Tab. 2a (1946).

die wirklichen Verhältnisse treffen würde, sollte man erwarten, dass sich auf Grund der beobachteten Toxizitäten an Insekten die gleiche Reihenfolge Br > Cl > F ergebe, d. h. 2,2-Di-(p-bromphenyl)-1,1,1-trichloräthan (I, Tab. 1) müsste stärker wirken wie DDT (II) und letzteres stärker wie Gix (III). Auch in der DDD-Gruppe¹⁾ sollte sich diese Sequenz beobachten lassen. Nun findet man für die Toxizitäten bei den meisten Insektenarten die Reihenfolge F > Cl > Br, wenngleich sich in der entomologischen Literatur auch Fälle finden lassen, wo „Dibrom-DDT“ besser wirkt wie DDT und Gix (z.B. bei Aedes-Arten). Dieser Befund spricht nun völlig gegen die HCl-Abspaltungshypothese. Die HCl-Eliminierung wird sicher im Abwehrmechanismus des Tierkörpers gegenüber Insektiziden der DDT-Gruppe eine gewisse Rolle spielen, wenngleich diese Produkte bei Insekten teilweise in unveränderter Form in den *Malpighi*'schen Gefäßen und im Enddarm wiedererscheinen. Die HCl-Abspaltungsreaktion wurde auch zur Erklärung der Resistenz herangezogen, und es ist nicht verwunderlich, wenn dadurch eine recht verworrene Situation entstand²⁾.

Wir haben weiter oben die beiden Formeln der Halogen-substituierten Phenylessigsäuren im Sinne der *Dippy*'schen Erklärung aufgezeichnet. Wird in diesen Formeln ein Wasserstoffatom der Methylengruppe durch ein p-Halogenphenyl ersetzt, so sind wir bei den Verbindungen XI, XII, XIII der Tab. 2. Dass die pK-Werte die Reihenfolge F > Cl > Br zeigen, will besagen: der + T-Effekt ist weitgehend unterdrückt. Ein merkwürdiger Unterschied zwischen p-halogenierte Phenyl- und Diphenylessigsäuren! Über die Gründe können wir nur Vermutungen anstellen. Naheliegend ist die Annahme eines Pendelns der elektronischen Verschiebungen zwischen den beiden Phenylkernen, und damit einer Stabilisierung der statischen Effekte, da eine starke Saugwirkung von Seiten des aliphatischen Teils, wie wir dies bei den p-halogensubstituierten Diphenyltrichloräthanen (Tab. 1, Kommentar) erläutert haben, im vorliegenden Falle fehlt. Bei den Estern ist der - I-Effekt der Carbalkoxy-Gruppe gegenüber demjenigen einer Trichlormethyl-Gruppe in der DDT-Reihe viel schwächer!

Das zentrale Diphenylmethankohlenstoffatom ist, so wie wir die physikochemischen Daten interpretieren müssen, die „Drehscheibe“ der Molekel; denn durch seine Polarisierbarkeit, geschehe dies nun durch statische oder dynamische Wirkungen, werden wichtige Eigenschaften dort konzentriert und weitergeleitet. Insbesonders sind es Affinität und eine gewisse Reaktionsfähigkeit, die dort ihren Ausgangspunkt nehmen, falls die Architektur der Molekel dies zulässt. Dies wird der Gegenstand weiterer Publikationen sein.

¹⁾ P. Müller, Helv. **29**, 1571, Tab. 2a (1946).

²⁾ J. R. Busvine, Nature **168**, 193 (1951), dort auch Lit. angegeben.

Auch aus den nächsten Tab. wird ersichtlich, dass zwischen pK-Werten und insektizider Wirkung keine direkten Zusammenhänge bestehen. Indirekt haben wir aber doch über verschiedene Effekte Auskunft erhalten, die ohne diese Zahlen unklar geblieben wären.

Die laboratoriumsmässige Beschaffung der verschiedenen Diphenylessigsäuren der Tab. 2 erfolgte in der Hauptsache nach der Methode von *White & Sweeney*¹⁾ aus den substituierten Diphenyldichloräthylenen durch Verschmelzen mit Barium- oder Natriumhydroxyd in Diäthylenglykol. Infolge der geschilderten elektronischen Verhältnisse ist es nicht verwunderlich, dass bei den p,p'-substituierten Methyl-, sowie Methoxyderivaten die Reaktionsbedingungen „härter“ sein mussten, wie bei den p,p'-substituierten Halogenderivaten, wobei stets recht schlechte Ausbeuten erhalten wurden. Die Di-(p-chlorphenyl)-essigsäure²⁾ (XII) spaltet in der Alkalischmelze (wässrig), zwischen 120–180° die Carboxylgruppe³⁾ in Form von Alkalicarbonat ab und geht in p,p'-Dichlordiphenylmethan über. Diese Reaktion lässt sich auch bei der Herstellung von Di-(p-fluorphenyl)-essigsäure (XI) beobachten, und es ist später auch bekannt geworden⁴⁾, dass die Di-(p-nitrophenyl)-essigsäure (X), mit verdünnter Natronlauge erwärmt, schon unter 100° zu p,p'-Dinitrodiphenylmethan abgebaut wird. Die Abspaltung des aliphatischen Molekelteils in Diphenylmethanderivaten ist, wie wir fanden, in alkalischem Milieu eine allgemeine Reaktion, denn p,p'-halogensubstituierte Diphenylacetaldehyde, Diphenylpropanone oder Diphenylbutanone, mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak verröhrt, gehen in p,p'-halogensubstituierte Diphenylmethane bzw. Diphenyläthane über.

Über die in Tab. 2 erwähnten Ester ist präparativ nichts zu sagen. Wir hofften vergeblich, durch Einführung ungesättigter Alkoholreste (Vinylester) doch noch eine Andeutung insektizider Wirkung zu erreichen.

In Tab. 3 ist auffallend, wie alle normalen Ester von XVII, XVIII, XIX, seien die α,α -Diphenylpropionsäuren nun unsubstituiert oder p-fluor- bzw. p-chlorsubstituiert, eine gute, aber völlig ausgeglichene insektizide Wirkung zeigen. Beim α,α -Di-(p-tolyl)-propionsäure-äthylester (XX) tritt anfangs wohl Paralyse ein, doch erholen sich die Fliegen nach einigen Std. vollständig. Dies ist (mit Ausnahme der DDT-Reihe) bei vielen Insektiziden mit p-Methylsubstitution ein Phänomen, dem wir noch oft begegnen werden, wobei die Zeiten zwischen Paralyse und Erholung sich überall recht nahe kommen. Deshalb liegt auch die Vermutung nahe, dass an diesen aromatisch gebundenen Methylgruppen ein oxydativer Entgiftungsmechanismus einsetzt und

¹⁾ *W. White & T. Sweeney*, U.S. Public Health Repts. Suppl. No. 177 (1944).

²⁾ *O. Grunmitt, A. Buck & A. Jenkins*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 156 (1945).

³⁾ *K. Gaetzi & W. Stammbach*, Helv. **29**, 563 (1946).

⁴⁾ *L. Haskelberg & D. Lavie*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2580 (1949).

die Molekel als leicht lösliche Di- eventuell Tricarbonsäure ausgeschieden werden kann. Toluol selbst wird in Kaninchen bis zu 70 %, in Hunden bis zu 90 % in Benzoesäure übergeführt¹⁾.

Tabelle 3.
p-Substituierte α,α -Diphenylpropionsäuren.

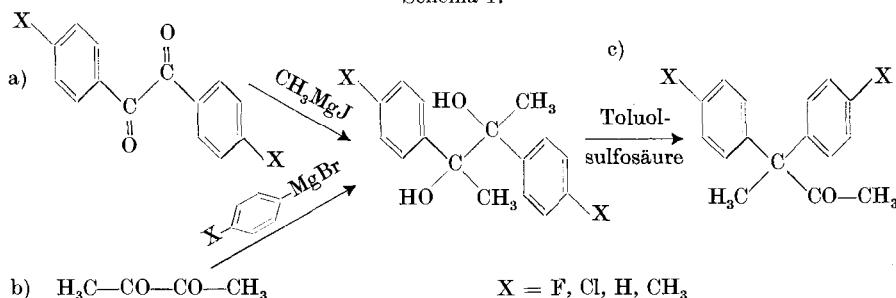
Nr.	Säure	Smp.	pK	Ester	Smp.	Insektizide Wirkung der Ester (Musca)
XVII		130–131°	6,27	Äthylester	Öl	(+ + I)
XVIII		161–162°	5,40	Äthylester Vinylester	37–38° Öl	(++) (+ + I)
XIX		175–176°	6,31	Äthylester	57–58°	(+ + I)
XX		149–150,5°	6,72	Äthylester	Öl	(+) (-) dann Erholung

Die am zentralen Kohlenstoff haftende Methylgruppe hat einschneidende Veränderungen gebracht: bei den Estern das Auftreten einer insektiziden Wirkung (hingegen vgl. Tab. 2) und dies unabhängig von der Art der Substitution in Parastellung. Bei den pK-Werten der Säuren stehen wir vor der Überraschung, dass sich der Wert für die α,α -Di-(p-fluorphenyl)-propionsäure (XVII) fast auf der gleichen Höhe bewegt wie die Werte für die unsubstituierten bzw. p,p'-methylsubstituierten Homologen (XIX, II). Die Frage, ob der pK-Wert für die fluor- oder für die chlorsubstituierte Säure die Ausnahme in dieser Serie bildet, kann bis zum Vorliegen eines grossen Materials nicht klar entschieden werden. Es hat den Anschein, dass die am zentralen C-Atom stehende Methylgruppe als Elektronendonator wirkt und damit die Acidität der Säuren verkleinert (vgl. mit Tab. 2). Ob durch das

¹⁾ R. Tecwyn Williams, Detoxication mechanisms, p. 41, Chapman & Hall 1949.

quartär substituierte zentrale C-Atom veränderte räumliche Verhältnisse entstehen (Valenzwinkelverschiebungen Phenyl-C-Phenyl im Vergleich zu den Diphenylessigsäureestern), müsste durch eine erweiterte Untersuchung klargelegt werden. – Die Herstellung der verschiedenen α,α -Diphenylpropionsäuren lässt sich am besten durch Hypochloritoxydation der entsprechenden Methylketone (3,3-Diphenyl-butanone) bewerkstelligen oder durch Kondensation von Benzol oder substituierten Benzolkohlenwasserstoffen mit Brenztraubensäure und AlCl_3 ¹⁾ (Schwefelsäure versagt vollständig bei Halogenbenzolen). Die zur Hypochloritoxydation gebrauchten Diphenylbutanone bauten wir nach dem Reaktionsschema 1 auf:

Schema 1.



Da die p-halogensubstituierten Diphenylbutanone sehr rasch polymerisieren, soll man, um gute Ausbeuten zu erhalten, die Hypochloritoxydation sehr bald durchführen. – Neu in dieser Reihe sind XVII und XVIII, sowie deren Ester.

Aus Vergleichsgründen wurden die in Tab. 4 gezeigten (bereits bekannten) β,β -Diphenylpropionsäuren und deren Äthylester hergestellt. Hier bringen, im Gegensatz zu den α,α -Isomeren, die pK-Werte der Säuren nichts Überraschendes; zwischen Carboxylgruppe und zentralem C-Atom ist die Methylengruppe eingeschoben, über welche, induktiv, Ladungsverschiebungen geleitet werden müssen. Gegenüber der α,α -Reihe (Tab. 3) sind die Unterschiede in den pK-Werten gering, obschon die gegenüber der α,α -Reihe stark abfallenden Toxizitäten der Ester auf viel grösere innere Veränderungen hindeuten. Der β,β -Di-(p-tolyl)-propionsäure-äthylester (XXIII) verhält sich, was seine Toxizität gegen Fliegen anbetrifft, gleich wie der α,α -Ester, und es gilt das dort Gesagte. Die β,β -Ditolylsäure (XXIII) hat als erster Cope²⁾ erwähnt und Bergmann³⁾ stellt sie, wie auch die Diphenylpropionsäure (XXII) durch Hydrieren der Diphenylacryl-

¹⁾ C. Böttiger, B. **14**, 1595 (1881); J. Wegmann & H. Dahn, Helv. **29**, 415 (1946).

²⁾ A. C. Cope, J. Amer. chem. Soc. **56**, 724 (1934).

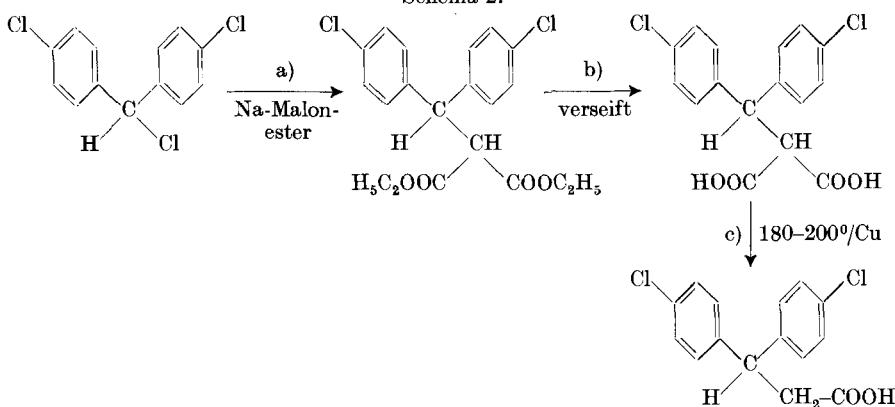
³⁾ F. Bergmann, M. Weizmann, E. Dimant, J. Patai & J. Szmukowitz, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1616 (1948).

säuren her. *Fuson* und Mitarbeiter¹⁾ addieren, um die β,β -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure (XXI) zu erhalten, Chlorbenzol an p-Chlorzimtsäure mit AlCl_3 , während wir die gleiche Säure nach Schema 2 aufbauten. (Siehe exper. Teil.)

Tabelle 4.
p-Substituierte β,β -Diphenylpropionsäuren.

Nr.	Säure	Smp.	pK	Ester	Smp.	Insektizide Wirkung der Ester (Musca)
XXI		189–191°	6,19	Äthylester	Öl	(+)
XXII		157–157,5°	6,48	Äthylester	Öl	(+)
XXIII		187–188°	6,51	Äthylester	Öl	(+) (-) dann Erholung

Schema 2.



Die Ester der p,p'-halogensubstituierten Benzilsäuren (Diphenylglykolsäuren), die in Tab. 5 aufgeführt sind, haben mit ihren isosteren Verwandten, den entsprechend substituierten α,α -Diphenyl-

¹⁾ R. C. Fuson, A. P. Kozacik & J. T. Eaton, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3799 (1933); **56**, 721 (1934).

propionsäureestern (Tab. 3) die ungefähr gleich gute insektizide Wirkung gemeinsam. Auch hier ein quartär substituiertes zentrales C-Atom, nur statt der Methylgruppe das isostere Hydroxyl. Aus unserer dritten Mitteilung¹⁾ wissen wir, dass insektizide Verbindungen,

Tabelle 5.
p,p'-Substituierte Benzilsäuren (Diphenylglykolsäuren).

Nr.	Säure	Smp.	pK	Ester	Smp.	Insektizide Wirkung der Ester (Musca)
XXIV		143°	4,15	Äthylester	Öl	(+ + I)
XXV		114–115°	4,24	Äthylester Methylester	Öl Öl	(+ + I) (+ + I)
XXVI		145–146°	4,84	Äthylester	Öl	(+)
XXVII		130–131°	5,05	Äthylester	Öl	(-)

die am zentralen C-Atom ein Wasserstoffatom stehen haben, beim Ersatz desselben durch die Hydroxylgruppe das Optimum an Toxizität erreichen können (Diphenylcyclopropylmethan-Reihe). Diese tertiäre Hydroxylgruppe zeigt sich, wegen des Einflusses der beiden Phenylreste, chemisch weitgehend inert; so lässt sie sich nur mit Phosphorhalogeniden in die Halogenwasserstoffester überführen, und auch die Verätherungen verlangen drastische Methoden, wie z. B. diejenige über das Kaliumsalz. Die freien Benzilsäuren sind viel stärker sauer wie die entsprechenden isosteren α,α -Diphenylpropionsäuren, da der Sauerstoff der tertiären Hydroxylgruppe ein kräftiger Elektronenacceptor ist, wodurch das Wasserstoffatom der Carboxylgruppe stärker gelockert wird. In diesem Sinne wirken die beiden isosteren Methyl- und Hydroxylgruppen gerade entgegengesetzt. Die pK-Werte in Tab. 5 zeigen sehr

¹⁾ V. Biro, W. Voegli & Paul Läuger, Helv. 37, 1627 (1954).

schön die, wenn auch geringen, Überlagerungen der Acceptorwirkungen von tertiärer Hydroxylgruppe und Chlor- bzw. Fluorsubstituenten.

Die Herstellung der Benzilsäuren erfolgte aus den entsprechenden Benzilen, welch letztere nach verschiedenen Methoden gewonnen werden können (vgl. ¹⁾), Beispiel 8, wo die p,p'-Dichlorbenzilherstellung nach einer von Walton²⁾ angegebenen Methode beschrieben ist). Bei der p,p'-Dimethylbenzilsäure gelang uns die Umsetzung von p,p'-Dimethylbenzophenon ins Natriumsalz, und zwar mit Natriumpulver in abs. Äther (blauviolette Lösung), worauf beim Überleiten von CO₂ der Äther ins Sieden kam, Entfärbung eintrat und schliesslich das Na-Salz der Oxysäure als helles Pulver ausfiel. Die Übertragung der gleichen Reaktion auf p,p'-Dimethoxybenzophenon scheiterte an der Unlöslichkeit des Keton-Na-Salzes in Äther.

Die nächste Tab. zeigt die Reihe der nächsten Homologen der Benzilsäuren, die p,p'-substituierten β -Oxy- β,β -Diphenylpropionsäuren, sowie deren Ester.

Tabelle 6.
p,p'-Substituierte β -Oxy- β,β -Diphenylpropionsäuren.

Nr.	Säure	Smp.	pK	Ester	Smp.	Insektizide Wirkung der Ester (Musca)
XXVIII		184–185°	5,35	Äthylester	104,5°	(–)
XXIX		203°	5,07	Äthylester	102–102,5°	(–)
XXX		200–202°	5,32	Äthylester	Öl	(–)
XXXI		164–164,5°	5,35	Äthylester	79–79,5°	(–)

¹⁾ W. Voegtli, H. Muhr & Paul Läuger, Helv. **37**, 1627 (1954).

²⁾ W. L. Walton, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1544 (1947).

Gegenüber den Benzilsäuren sind die pK-Werte stark gestiegen (die Acidität ist gesunken) und ungefähr auf gleicher Linie ausgeglichen, doch ist die Acidität dieser Säuren immer noch grösser wie diejenige der β,β -Diphenylpropionsäuren (vgl. Tab. 4). Was wir schon bei den Benzilsäuren gesehen haben, bestätigt sich hier von neuem: die tertiäre Hydroxylgruppe am zentralen C-Atom überschattet in ihrer Wirkung weitgehend die von den substituierten Benzolkernen her wirkenden Effekte. Wenn man die Toxizitäten der Ester in Tab. 4 zum Vergleich heranzieht, so bleibt unklar, warum keiner der in Tab. 6 angeführten Ester die geringste Andeutung einer insektiziden Wirkung zeigt.

Für die Synthese dieser 4 Verbindungen wurde die *Reformatski*-Methode verwendet, wobei wir stets einen Teil der erhaltenen β -Oxy- β,β -diphenylpropionsäureester durch Erwärmen mit 84-proz. Ameisensäure oder mit Acetylchlorid direkt in die β,β -Diphenylacrylsäureester und letztere durch Verseifung in die entspr. Säuren verwandelten.

Tabelle 7.
 p,p' -Substituierte β,β -Diphenylacrylsäuren.

Nr.	Säure	Smp.	pK	Ester	Smp.	Insektizide Wirkung der Ester (Musca)
XXXII		146°	6,00	Äthylester	Öl	(-)
XXXIII		175–176°	6,02	Äthylester	64,5°	(-)
XXXIV		160,5–161°	6,36	Äthylester	Öl	(-)
XXXV		175,5–176°	6,41	Äthylester	Öl	(-)

Auch diese p,p' -substituierten β,β -Diphenylacrylsäuren (Tab. 7) sind in einer grossen Arbeit von *F. Bergmann* und Mitarbei-

tern¹⁾ beschrieben und wurden nach einem von *Kharasch*²⁾ entdeckten Verfahren aus den substituierten 1,1-Diphenyläthylenen und Oxalychlorid (mit AlCl_3) bereitet. Bei der Betrachtung der pK -Werte vergleichen wir am besten die Zahlen in Tab. 4 (substituierte β,β -Diphenylpropionsäuren) und dürfen daraus wohl schliessen, dass die durch den Diphenylmethanteil verursachten Ladungsverschiebungen, welche induktiv auf die Carboxylgruppe übertragen werden, durch eine Methylengruppe nicht stärker „gedrosselt“ werden wie durch eine Äthylendoppelbindung.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*, sowie der *Haco-Gesellschaft*, Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$, die Sdp. sind unkorrigiert.

Zu Tab. 1: Alle diese Produkte sind beschrieben, siehe z.B. *S. Cristol*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1498 (1945), oder *P. Müller*, Helv. **29**, 1560 (1946), ebenso VII und VIII.

IX: β,β -Di-(p-chlorphenyl)-äthanol-toluolsulfonsäureester und β,β -Di-(p-chlorphenyl)-äthanol-methylsulfonsäureester. 4 g β,β -Di-(p-chlorphenyl)-äthanol vom Smp. 98–98,5° verröhrt man in 10 cm³ Pyridin, gibt in 4 Portionen 3,7 g p-Toluolsulfochlorid zu (leichte Erwärmung) und lässt über Nacht stehen. Dann verdünnt man mit 40 cm³ Wasser und röhrt bis sich die Kristalle gelöst haben, extrahiert mit Chloroform, wäscht mit 2-n. Salzsäure, dann mit Wasser bis zum Neutralpunkt, trocknet und destilliert das Chloroform im Vakuum bei 25° ab. Den Rückstand kristallisiert man zuerst aus Benzol/Petroläther, dann aus Äthanol. Smp. 118–118,5°. Ausbeute 5,95 g (96% d.Th.).

4,067 mg Subst. gaben 8,920 mg CO_2 und 1,642 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{SCl}_2$ (421,268) Ber. C 59,86 H 4,32% Gef. C 59,85 H 4,52%

In gleicher Weise wurde der Methylsulfonsäureester, unter Ersatz des p-Toluolsulfochlorids durch die entsprechende Menge Methansulfochlorid, hergestellt. Ausbeute 90%; Smp. 75–77°.

3,712 mg Subst. gaben 7,066 mg CO_2 und 1,360 mg H_2O

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SCl}_2$ (345,176) Ber. C 52,18 H 4,09% Gef. C 51,95 H 4,10%

Bei den Umsetzungen beider Ester mit Natronlauge oder mit Natriumäthylat in abs. Äthanol entstehen das Na-Salz der Methan- bzw. Toluolsulfosäure und p,p'-Dichlor-diphenyläthylen, Smp. 85,5–86°.

X (Tab. 2): Sowohl die freie Säure, wie die Methyl- und Äthylester wurden hergestellt nach J. Amer. chem. Soc. **71**, 2580 (1949). Der Vinylester lässt sich leicht analog Org. Synth. **30**, 106, bereiten; die Ausbeute betrug nur 20%, da stets ein Teil verharzt. Umkristallisiert wurde mehrmals aus Methanol bis zur Smp.-Konstanz. Smp. 108–111°. Zur Analyse wurde 6 Std. bei 40° und 0,001 Torr getrocknet.

4,354 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N_2 bei 27°/729 mm

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}_2$ (399,170) Ber. N 8,47% Gef. N 8,53%

XI (Tab. 2): Di-(p-fluorphenyl)-essigsäure. Hergestellt sowohl nach *W. White & T. Sweeney*, US. Public Health Repts. Suppl. N° 177 (1944), wie nach *K. Gaetzi & W. Stammbach*, Helv. **29**, 563 (1946), und zwar durch Erhitzen während 70 Std. bei 125° in wässrig-alkoholischer Kalilauge. Es wurden aus 30 g 2,2-Di-(p-fluorphenyl)-1,1,1-trichloräthan vom Smp. 52–54° nie mehr wie 13 g Säure erhalten (56% d.Th. Rohaus-

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ *M. S. Kharasch, S. S. Kane & H. C. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **64**, 333 (1942).

beute), oft auch weniger wie 10% d.Th. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Pentan und schliesslich aus Benzol Smp. 138–138,5°. Die analysenreine Säure, mit 0,1-n. Natronlauge potentiometrisch titriert (für pK-Wertbestimmung), ergab den theoretischen Verbrauch an Natronlauge.

Den Di-(p-fluorphenyl)-essigsäure-äthylester stellten wir durch 24stündiges Kochen von 0,8 g reiner Säure mit 7 cm³ abs. Äthanol und 0,6 cm³ reiner Schwefelsäure her. Nach dem Verdünnen mit Wasser, Extrahieren mit Äther und der üblichen Aufarbeitung wurde destilliert. Sdp. 186–187°/15 Torr, wasserhelles Öl. Ausbeute 0,6 g (68%). Von einer Analyse wurde abgesehen, da eine Verseifung wieder die Säure mit dem Smp. 138–138,5° ergab.

XII (Tab. 2): Die Di-(p-chlorphenyl)-essigsäure und ihr Äthylester sind bekannt, siehe Helv. 29, 563 (1946). Der Vinylester, analog Org. Synth. 30, 106, bereitet (aus 11,2 g Säure XII, 0,16 g Quecksilberacetat, 30 cm³ Vinylacetat, 2 Tropfen konz. H₂SO₄), lässt sich nach der Destillation (Sdp. 144–145°/0,15 Torr (Badtemp. 165–170°)) aus Äthanol kristallisieren und schmilzt dann bei 72–73°. Für die Analyse 6 Std. bei 0,001 Torr/40° getrocknet.

3,958 mg Subst. gaben 9,035 mg CO₂ und 1,432 mg H₂O
 $C_{18}H_{12}O_4Cl_2$ (307,17) Ber. C 62,56 H 3,94% Gef. C 62,30 H 4,05%

XIII (Tab. 2): Di-(p-bromphenyl)-essigsäure. 10 g 2,2-Di-(p-bromphenyl)-1,1,1-trichloräthan, Smp. 141–142°, 90 cm³ Diäthylenglykol, 15 g Kaliumhydroxyd, 9 cm³ Wasser werden unter Rühren 5 Std. bei Ölbadtemp. 160° gehalten. Hierauf wird mit Wasser verdünnt, mit etwas Tierkohle aufgekocht und filtriert. Die Säure fällt man nun mit 20-proz. Schwefelsäure aus und saugt ab. Ausbeute 5 g (60%); Smp. 186–187° (aus Benzol).

Man vereistert, wie dies bei XI angegeben wurde, mit abs. Äthanol und erhält aus 2,85 g Säure 2,94 g Di-(p-bromphenyl)-essigsäure-äthylester vom Sdp. 146°/0,01 Torr und dem Smp. 98–99°. Durch Verseifen dieses Esters mit Kaliumhydroxyd in Methanol gewinnt man in theoretischer Ausbeute die analysenreine Säure vom Smp. 187–188°.

XIV (Tab. 2): Diphenylessigsäure, nach bekannten Vorschriften aus Benzilsäure leicht zugänglich. Auch die bekannten Methylester und Äthylester liessen sich in guter Ausbeute routinemässig gewinnen.

XV (Tab. 2): Di-(p-tolyl)-essigsäure. 25 g 2,2-Di-(p-tolyl)-1,1,1-trichloräthan, 230 cm³ Diäthylenglykol, 36 g Kaliumhydroxyd und 20 cm³ Wasser werden bei einer Ölbadttemp. von 170–180° 8 Std. gerührt. Aufarbeitung wie unter XIII. Der grosse, unlösliche Rückstand war Di-(p-tolyl)-dichloräthylen, Smp. 88–88,5° (aus Äthanol). Erhalten wurde 2 g Säure (12,7%) vom Smp. 142–143° (aus Benzol/Pentan). Den Di-(p-tolyl)-essigsäure-äthylester stellten wir aus 600 mg analysenreiner Säure, 600 mg Silberoxyd und 8 cm³ Äthyljodid her. Der fast quantitativ erhaltene Ester kristallisiert aus Äthanol in schönen Prismen vom Smp. 66,5–67°. Verseifung gibt wiederum die reine Säure vom Smp. 143° zurück.

XVI (Tab. 2): Di-(p-methoxyphenyl)-essigsäure. Da bei der alkoholischen KOH-Schmelze im Autoklaven unter 200° das 2,2-Di-(p-methoxyphenyl)-1,1,1-trichloräthan, bzw. das entsprechende Dichloräthylen, nicht angegriffen wird und über dieser Temperatur wahrscheinlich die Methoxylgruppen gespalten werden, arbeiten wir nach S. Cristol, J. Amer. chem. Soc. 67, 2223 (1945), mit 7,5 g Ausgangsmaterial, 190 cm³ Diäthylenglykol, 21 g Bariumhydroxyd und dampften soviel Lösungsmittel ab, bis wir eine InnenTemperatur von 210° erreicht hatten. Proben ergaben, dass unterhalb dieser Temp. keine Säure entstand. Nach 10stündigem Heizen wird in 100 cm³ Wasser gegossen, mit Sodalösung alkalisch gestellt und 1 Std. gekocht, dann filtriert, heiß gewaschen und mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert. Nach 2wöchigem Stehen wird abgegossen, der Rückstand nochmals mit etwas Sodalösung aufgenommen, mit Tierkohle gekocht, filtriert, die Säure mit Salzsäure gefällt, getrocknet und aus Isopropyläther, hernach aus Benzol/Pentan umkristallisiert. Smp. 111–112°. Ausbeute ca. 0,5 g (weniger wie 10%!). Für die Analyse wurde 6 Std. bei 60°/0,001 Torr getrocknet.

4,032 mg Subst. gaben 10,399 mg CO₂ und 2,160 mg H₂O
 $C_{18}H_{16}O_4$ (272,288) Ber. C 70,57 5,92% Gef. C 70,39 H 5,99%

Den Di-(p-methoxyphenyl)-essigsäure-äthylester stellten wir uns, wie denjenigen von XV, vermittels der Silberoxydmethode her. Da es sich nur um 160 mg Ausgangssäure handelte, führten wir die Destillation in einem Sublimationskolben mit einem „Wicki“-Schälchen bei Ölbadtemp. 130°/0,015 Torr durch; Ausbeute quantitativ.

XVII (Tab. 3): α,α -Di-(p-fluorphenyl)-propionsäure. In einem Rührkolben mit Kühler und Thermometer versetzt man 125 cm³ Fluorbenzol mit 6 g Brenztraubensäure und hierauf innert 15 Min. mit 11 g wasserfreiem AlCl₃. Unter starkem Rühren erhöht man die Temp. langsam, bis die Entwicklung von HCl beginnt (45°). Hierauf wird 1 Std. bei 50°, eine weitere Std. bei 60° und einige Min. bei 65° gehalten. Nach dem Giessen auf Eis extrahiert man mit Äther, wäscht mit Wasser, nimmt mehrmals in Sodalösung auf und fällt die neue Säure mit 2-n. Salzsäure. Nach dem Absaugen und Trocknen des Niederschlags wird aus verdünntem Äthanol, dann aus Benzol/Petroläther kristallisiert. Smp. 130–131°. Ausbeute 2,5 g (15%). Zur Analyse wurde 6 Std. bei 0,001 Torr und 60° getrocknet.

4,197 mg Subst. gaben 10,599 mg CO₂ und 1,811 mg H₂O

C₁₅H₁₂O₂F₂ (262,246) Ber. C 68,69 H 4,61% Gef. C 68,92 H 4,83%

Der α,α -Di-(p-fluorphenyl)-propionsäure-äthylester wird aus 70 mg obiger Säure, 60 mg Ag₂O und 3 cm³ Äthyljodid durch 4ständiges Kochen hergestellt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 55 mg (73%) wasserhelles Öl, das im Sublimierkolben bei 0,02 Torr (Badtemp. 120°) destilliert wird.

XVIII (Tab. 3): α,α -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure. a) Nach dem gleichen Verfahren wie XVII aufgebaut; die HCl-Entwicklung beginnt erst ab 62–65° Innentemp.; die Ausbeute ist etwas besser (25%).

b) Nach Reaktionsschema 1 (S. 56). 2,3-Di-(p-chlorphenyl)-2,3-butylen-glykol. In einem 3-Halsrührkolben von 250 cm³ wird aus 6,3 g Magnesiumspänen und 20 cm³ Äther durch Zutropfen von 48,5 g p-Chlorbrombenzol in 100 cm³ Äther innert 45 Min. eine Grignard-Lösung bereitet und diese noch 1 Std. gekocht. Dann lässt man bei –5° 9 g Diacetyl in 30 cm³ Äther während 2½ Std. zufließen. Hierauf noch 1½ Std. unter Rückfluss kochen, über Nacht stehenlassen und mit Eis und 200 cm³ 20-proz. Schwefelsäure zersetzen. Es folgt zweimalige Extraktion mit Äther, dreimaliges Waschen mit Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und schliesslich nach erfolgter Filtration das Abdestillieren des Lösungsmittels. Den Rückstand kristallisiert man aus Methanol, dann aus Benzol. Smp. 185,5–186,5°, rhombische Prismen. Ausbeute 20 g (61%). Für die Analyse wurde bei 0,001 Torr sublimiert.

3,871 mg Subst. gaben 8,800 mg CO₂ und 1,840 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₂Cl₂ (311,202) Ber. C 61,75 H 5,19% Gef. C 62,04 H 5,32%

20 g obigen Glykols kocht man nun in 66 cm³ Benzol mit 10 g p-Toluolsulfosäure 4 Std. am Rückflusskühler, wäscht, nach dem Zugeben von Äther, mit Wasser kongo-neutral, trocknet mit Na₂SO₄, filtriert, vertreibt die Lösungsmittel und destilliert. Sdp. 137°/0,02 Torr (Badtemp. 180–190°), dickes, etwas gelbliches Öl. Ausbeute: 17 g (89%). Dieses α,α -Di-(p-chlorphenyl)-butanon wird nun sofort aus Isopropyläther kristallisiert (Smp. 56–58°) und mit eiskaltem Pentan gewaschen. Nach dem Vakuumsublimieren und nochmaligem Umkristallisieren aus wenig Isopropyläther und Pentan schmilzt die Substanz bei 58–60°.

3,990 mg Subst. gaben 9,542 mg CO₂ und 1,740 mg H₂O

C₁₆H₁₄OCl₂ (293,2) Ber. C 65,54 H 4,81% Gef. C 65,26 H 4,88%

Das Oxim dieses Ketons, einmal aus Äthanol, dann aus Methanol kristallisiert, schmilzt bei 162°.

3,913 mg Subst. gaben 8,900 mg CO₂ und 1,655 mg H₂O

C₁₆H₁₅ONCl₂ (308,202) Ber. C 62,35 H 4,91% Gef. C 62,07 H 4,73%

Oxydation: Man löst 11 g α,α -Di-(p-chlorphenyl)-butanon, frisch dargestellt und umkristallisiert, in 25 cm³ Dioxan, versetzt mit 0,25 g Kaliumbromid und lässt diese Lösung unter Röhren langsam in 160 cm³ einer auf 60° erwärmten Hypochloritlösung

eintropfen, die 10,5% NaOCl enthält. Meist tritt plötzlich eine starke Reaktion nach ca. $\frac{1}{2}$ Std. ein, wobei die Temp. auf 93° steigt, während die Badtemp. noch 75° beträgt. Man röhrt weiter, bis die Temp. auf 60° gefallen ist, und heizt dann rasch zum Sieden. Hierauf zerstört man den Hypochloritüberschuss mit 5 cm³ Natriumhydrogensulfatlösung. Die stark alkalische Lösung wird nach dem Erkalten mit Äther extrahiert, um unangegriffenes Keton zu regenerieren (ca. 1 g), wobei der Äther nachher etwa sechsmal mit Wasser gewaschen werden muss, um darin gelöstes Natriumsalz der Säure (!) nicht zu verlieren. Aus der mit überschüssiger Schwefelsäure angesäuerten Oxydationsbrühe plus dem Waschwasser gewinnt man (am besten durch Ätherextraktion) 8,9 g Säure (80% d.Th.), die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert den Smp. 159—160° zeigt.

3,993 mg Subst. gaben 8,954 mg CO₂ und 1,372 mg H₂O

C₁₅H₁₂O₂Cl₂ (295,161) Ber. C 61,03 H 4,09% Gef. C 61,20 H 3,84%

α,α -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure-äthylester: 4 g Säure XVIII werden mit 4 cm³ Thionylchlorid 2 Std. erwärmt, worauf überschüssiges Chlorierungsmittel im Vakuum abdestilliert wird. Das Säurechlorid löst man in 10 cm³ Benzol abs., versetzt mit einem Tropfen Pyridin, dann mit 5 cm³ abs. Äthanol, erwärmt 3 Std. auf dem Wasserbad und arbeitet wie üblich auf. Sdp. 126—127°/0,01 Torr, dickes Öl, das nach Monaten kristallisiert. Smp. 37—38° (HV.-sublimiert). Ausbeute 3,7 g (86%).

4,818 mg Subst. gaben 11,158 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O

C₁₇H₁₆O₂Cl₂ (323,213) Ber. C 63,17 H 4,99% Gef. C 63,20 H 5,16%

Der α,α -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure-vinylester wurde nach dem gleichen Schema, wie bei XII beschrieben, aufgebaut. Sdp. 129°/0,04 Torr, Badtemp. 160—165°; Ausbeute 2,4 g aus 4 g Säure (55% d.Th.).

5,120 mg Subst. gaben 11,940 mg CO₂ und 2,070 mg H₂O

C₁₇H₁₄O₂Cl₂ (321,197) Ber. C 63,56 H 4,39% Gef. C 63,64 H 4,52%

XIX (Tab. 3): α,α -Diphenylpropionsäure. Reaktion nach Schema 1a: 12,1 g Magnesiumspäne werden im 1000-cm³-3-Halsrührkolben mit 20 cm³ abs. Äther bedeckt und mit 67,5 g Methyljodid in 100 cm³ Äther in die Grignard-Verbindung übergeführt. Dann lässt man 40 g Benzil in 50 cm³ Toluol und 500 cm³ Äther bei —5° bis 0° langsam in die Grignard-Lösung eintropfen (2½ Std.). Hierauf kocht man noch 1 Std. Bei 0° wird das Gemisch mit 20-proz. Schwefelsäure und Eis zersetzt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösungsmittel verjagt. Nach Abdestillieren der leicht flüchtigen Produkte unter 12 Torr geht der Ester bei 146—151°/0,5 Torr (Badtemp. 180—190°) über; Ausbeute 31 g (68% d.Th.).

Reaktion nach Schema 1c: 20 g des obigen Glykols, 9 g Toluolsulfosäure und 60 cm³ Benzol kocht man 4 Std. unter Rückfluss. Dann folgt die Aufarbeitung wie bei XVIII. Sdp. 100—110°/0,01 Torr, Ausbeute 15 g (81%) gelb-rötliches Öl. Eine Probe dieses α,α -Diphenylbutanons wurde ins Oxim verwandelt; zweimal aus Methanol kristallisiert, Smp. 152,5—153°. Für die Analyse wurde im HV. sublimiert.

3,658 mg Subst. gaben 10,740 mg CO₂ und 2,300 mg H₂O

C₁₆H₁₇ON (239,296) Ber. C 80,30 H 7,16% Gef. C 80,12 H 7,04%

Oxydation des Diphenylbutanons, wie bei der Säure XVIII beschrieben: Man tropft 8 g Keton, in 25 cm³ Dioxan gelöst, bei 60—70° in 120 cm³ 10-proz. NaOCl-Lösung, röhrt 7 Std. bei 70° und kocht kurz auf. Beim zweimaligen Ätherextrahieren bildet sich stets eine Zwischenschicht, die mit der untern Zone abgelassen wird und aus welcher durch Ansäuern die Carbonsäure ausfällt. Die aus verdünntem Alkohol umkristallisierte Säure schmilzt bei 175—176°. Ausbeute 4,2 g (52% d.Th.); 2 g Keton werden regeneriert. Für die Analyse wurde bei 0,01 Torr und 130° Badtemp. sublimiert.

3,667 mg Subst. gaben 10,708 mg CO₂ und 2,082 mg H₂O

C₁₅H₁₄O₂ (226,262) Ber. C 79,62 H 6,24% Gef. C 79,69 H 6,35%

Der α,α -Diphenylpropionsäure-äthylester wurde über das Säurechlorid erhalten wie der Ester von XVIII. 3,2 g Säure gaben 2,3 g Ester (65% d.Th.) als farbloses, dünn-

flüssiges Öl, Sdp. 100–102°/0,01 Torr (Badtemp. 135–140°). Das Öl kristallisiert nach einigen Monaten und zeigt den Smp. 57–58°.

4,875 mg Subst. gaben 14,328 mg CO₂ und 3,080 mg H₂O

C₁₇H₁₈O₂ (254,314) Ber. C 80,28 H 7,13% Gef. C 80,50 H 7,10%

XX (Tab. 3): α,α -Di-(p-tolyl)-propionsäure. Hergestellt wie Carbonsäure XVII, ausgehend von 6 g Brenztraubensäure. Die HCl-Entwicklung beginnt schon bei 40°. Ausbeute an aus Benzol umkristallisierter Säure 2,6 g (15%); Smp. 149–150,5°.

4,340 mg Subst. gaben 12,771 mg CO₂ und 2,840 mg H₂O

C₁₇H₁₈O₂ (254,314) Ber. C 80,28 H 7,13% Gef. C 80,30 H 7,32%

α,α -Di-(p-tolyl)-propionsäure-äthylester. Aus 600 mg reiner Säure durch 4 Std. Kochen mit 0,5 g Silberoxyd und 8 cm³ Äthyljodid; das farblose Öl wird im Sublimierapparat in ein Wicki-Schälchen destilliert bei 120° Badtemp./0,01 Torr. Ausbeute 550 mg (84%).

XXI (Tab. 4): β,β -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure. Reaktion nach Schema 2: a) 1,7 g Natrium werden in 70 cm³ Xylolepulvert und mit 11,9 g Malonsäure-diäthylester in 20 cm³ Xylolepulvert versetzt. Ist das Natriumsalz fertig gebildet, so gibt man 20 g Di-(p-chlorphenyl)-methylchlorid in 80 cm³ Xylolepulvert dazu, erhitzt langsam bis zum Sdp. und hält 3 Std. unter schwachem Rückfluss. Dann wird dampfdestilliert, der Kolbenrückstand in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und destilliert. Sdp. 203–205°/0,4 Torr (Badtemp. 225–230°), fast farbloses, hochviskoses Öl, das langsam erstarrt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol und Sublimation bei 0,01 Torr bleibt der Smp. bei 88–88,5° konstant. Ausbeute 16 g (54%).

4,000 mg Subst. gaben 8,905 mg CO₂ und 1,858 mg H₂O

C₂₀H₂₀O₄Cl₂ (395,274) Ber. C 60,77 H 5,10% Gef. C 60,75 H 5,20%

b) 13,5 g des Diäthylesters gibt man unter Schütteln portionenweise zu 6,9 g Kaliumhydroxyd in 55 cm³ Methanol. Man erwärmt 3 Std., verdünnt mit 200 cm³ Wasser, kocht mit etwas Tierkohle auf, filtriert und fällt durch Ansäuern mit Salzsäure bei 0° (Kongo). Nach dem Absaugen, Auswaschen und Trocknen hinterbleibt in quantitativer Ausbeute ein weisses Pulver; zweimal aus Isopropyläther kristallisiert, Smp. 175–178° (Zers.).

4,210 mg Subst. gaben 8,778 mg CO₂ und 1,380 mg H₂O

C₁₈H₁₂O₄Cl₂ (339,170) Ber. C 56,65 H 3,57% Gef. C 56,9 H 3,67%

c) Zu 10 g Dicarbonsäure gibt man eine Mikrospatelspitze Kupferpulver und senkt den Kolben in ein Ölbad von 180–185°. Sofort beginnt die CO₂-Entwicklung, welche bei Badtemp. 205° beendet ist. Man löst den Kolbeninhalt in kochender 2-n. Soda, filtriert, wäscht aus und fällt mit Salzsäure. Eine Probe, aus Benzol umkristallisiert, zeigte den Smp. 189–189,5° und war identisch mit der nach *Fusion*, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3799 (1933), aus p-Chlorzimtsäure aufgebauten Säure. Ausbeute 8 g (92%).

Der β,β -Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure-äthylester wird durch 22ständiges Kochen von 30 g obiger Säure, 100 cm³ abs. Äthanol und 70 cm³ konz. Schwefelsäure mit üblicher Aufarbeitung gewonnen. Ausbeute 30 g (95%). Farbloses Öl vom Sdp. 161–163°/0,2 Torr (Badtemp. 185°).

XXII (Tab. 4): β,β -Diphenylpropionsäure wurde nach *Eijkmann*, Chem. Weekblad **4**, 727 (1907), sowie nach J. Amer. chem. Soc. **70**, 1616 (1948), synthetisiert. Smp. 157–157,5° (aus Benzol).

Der β,β -Diphenylpropionsäure-äthylester wurde nach den üblichen Veresterungsmethoden dargestellt. Sdp. 95–96°/0,01 Torr (Badtemp. 110–120°).

XXIII (Tab. 4): β,β -Di-(p-tolyl)-propionsäure nach gleichem Verfahren aufgebaut wie XXII. Smp. 187–188°. (*A. C. Cope*, J. Amer. chem. Soc. **56**, 724 (1934), gibt Smp. 183–185° an.)

Die Säure kann mit Äthanol und Schwefelsäure leicht verestert werden. Merkwürdigerweise ist der β,β -Di-(p-tolyl)-propionsäure-äthylester ein gelbliches, stark blau fluoreszierendes Öl. Sdp. 109–110°/0,02 Torr.

XXIV (Tab. 5): Di-(p-fluorphenyl)-glykolsäure (p,p'-Difluorbenzilsäure).

p,p'-Difluor-benzil: a) 24 g 2,2-Di-(p-fluorphenyl)-1,1,1-trichloräthan werden in CCl_4 unter Belichtung chloriert analog der Vorschrift^{1,2)}. Da das 2-Chlor-2,2-di-(p-fluorphenyl)-1,1,1-trichloräthan (25,5 g) ölig blieb, wurde seine Umlagerung direkt durchgeführt.

b) Die in einem weiten Rohr sich befindliche Substanz taucht man in ein auf 180° vorgeheiztes Ölbad und fügt bei einer Innentemp. von 160° unter Röhren 200 mg wasserfreies Eisen(III)-chlorid hinzu. Die Masse schäumt auf und entwickelt etwas HCl. Man hält 2 Min. auf $160-170^\circ$ und kühlt dann rasch ab. Nun wird heiss in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Ein Teil des ölichen Rückstands kristallisiert bei Zugabe von Petroläther. Umkristallisieren aus wenig Benzol und viel Petroläther liefert 8 g 1,2-Di-(p-fluorphenyl)-tetrachloräthan; nach Vakuumsublimation Smp. $132,5-133,5^\circ$. Ausbeute 32%.

3,861 mg Subst. gaben 6,684 mg CO_2 und 0,845 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{F}_2$ (356,032) Ber. C 47,23 H 2,26% Gef. C 47,24 H 2,45%

c) 6 g 1,2-Di-(p-fluorphenyl)-tetrachloräthan werden mit 40 cm^3 Eisessig und 10 cm^3 Wasser im Bombenrohr 36 Std. auf 160° erhitzt. Nach dem Abkühlen spült man das gebildete p,p'-Difluor-benzil in eine Nutsche und wäscht mit Wasser säurefrei. Smp. $123-123,5^\circ$ (aus Benzol). Für die Analyse wird bei 0,001 Torr sublimiert. Ausbeute 3,2 g (74%).

3,930 mg Subst. gaben 9,858 mg CO_2 und 1,240 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_2\text{F}_2$ (246,204) Ber. C 68,29 H 3,28% Gef. C 68,45 H 3,53%

Di-(p-fluorphenyl)-glykolsäure. Man versetzt 1,6 g p,p'-Difluor-benzil mit 4,2 cm^3 95-proz. Äthanol, dann mit einer Lösung von 1,38 g Kaliumhydroxyd in 2,7 cm^3 Wasser, erhitzt, hält 2½ Min. zum Sieden unter Rückfluss und giesst sofort auf wenig Eis. Es scheidet sich etwas Öl ab, das rasch kristallisiert und sich gut abfiltrieren lässt. Das Filtrat säuert man mit 20-proz. Schwefelsäure auf Kongo an und extrahiert mit Äther, welch letzterer dreimal mit wenig Wasser durchgeschüttelt wird. Nach dem Trocknen und Vertreiben des Äthers verreibt man den Rückstand mit wenig Pentan und kristallisiert hierauf zweimal aus Benzol. Smp. 143° , derbe Prismen. Ausbeute 1 g (58%).

4,009 mg Subst. gaben 9,360 mg CO_2 und 1,400 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{F}_2$ (264,120) Ber. C 63,64 H 3,82% Gef. C 63,72 H 3,91%

Di-(p-fluorphenyl)-glykolsäure-äthylester: 0,75 g Di-(p-fluorphenyl)-glykolsäure, 2 g Silberoxyd und 4 cm^3 Äthyljodid werden 1 Std. am Rückfluss gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Sdp. $103-105^\circ/0,06$ Torr; farbloses, dünnes Öl. Ausbeute 0,67 g (81%). Eine Probe dieses Esters, mit methanolischem KOH verseift, ergibt die ursprüngliche Säure vom Smp. $142-143^\circ$, während die Chromsäure-Oxydation in Eisessig den Ester in p,p'-Difluor-benzophenon vom Smp. $102-102,5^\circ$ überführt (Misch-Smp. mit authentischen Mustern ohne Depressionen). Es hat sich demnach, trotz Überschuss an Silberoxyd und Äthyljodid, kein Äther-Ester gebildet!

XXV (Tab. 5): Di-(p-chlorphenyl)-glykolsäure (p,p'-Dichlorbenzilsäure). Aus 20 g p,p'-Dichlorbenzil^{1,2)} in 46 cm^3 Äthanol und 15,2 g Kaliumhydroxyd in 30 cm^3 Wasser, 5 Min. am Rückfluss gekocht, dann wie XXIV aufgearbeitet. Ausbeute 16 g (74%). Man löst die Säure in möglichst wenig siedendem Benzol und giesst in viel Petroläther $45/60^\circ$. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation bleibt der Smp. bei $114-115^\circ$ konstant.

Di-(p-chlorphenyl)-glykolsäure-äthylester: Es werden durch 24ständiges Kochen von 5 g Säure in 33 cm^3 abs. Äthanol und 3,3 cm^3 konz. Schwefelsäure 4,8 g Äthylester erhalten. Sdp. $131^\circ/0,015$ Torr; wasserhelles, mittelviskoses Öl. Die Verseifung gibt die Ausgangssäure vom Smp. $114-115^\circ$.

4,051 mg Subst. gaben 8,850 mg CO_2 und 1,670 mg H_2O

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Cl}_2$ (325,186) Ber. C 59,09 H 4,34% Gef. C 59,62 H 4,61%

¹⁾ W. Voegtli, H. Muhr & Paul Läuger, Helv. **37**, 1627 (1954).

²⁾ W. L. Walton, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1544 (1947).

XXVI (Tab. 5): Sowohl Säure wie Äthylester sind längst bekannt.

XXVII (Tab. 5): Di-(p-tolyl)-glykolsäure (p,p'-Dimethylbenzolsäure). Man löst 3 g p,p'-Dimethylbenzophenon in 80 cm³ abs. Äther, versetzt mit 2 g gepulvertem Natrium (Xylo) mit Äther weggewaschen und erwärmt bis zum Sieden. Nach einigen Min. wird die Ätherlösung tief kornblumenblau. Nachdem noch ½ Std. unter Rückfluss gehalten worden ist, entfernt man das Heizbad und leitet langsam trockenes CO₂ unter starkem Rühren über die Oberfläche, derart, dass die Lösung nur im schwachen Sieden bleibt. Dauer 2 Std. Das Verschwinden der Farbe und das Fallen der Temperatur zeigt das Ende der Reaktion an. Das Natriumsalz der Oxsäure beginnt als weisses Pulver auszufallen, deshalb giesst man vom Natriumpulver ab und wäscht letzteres mit Äther. Die Ätherlösung wird dreimal mit verdünnter Sodalösung durchgeschüttelt und aus der wässriger alkalischen Lösung die Säure mit Salzsäure als weisses Pulver gefällt. Nach dem Abnutschen, Waschen (wenig Wasser) und Trocknen nimmt man in ganz wenig Benzol auf und versetzt mit Pentan. Hierauf wird noch zweimal aus Äther/Pantan umkristallisiert. Smp. 130–131°. Ausbeute 1,6 g (47%). Die potentiometrische Titration mit 0,1-n. Natronlauge ergab den theoretischen Verbrauch.

Der Di-(p-tolyl)-glykolsäure-äthylester wurde nach der schon mehrmals beschriebenen Silberoxyd/Jodäthyl-Methode hergestellt. 0,5 g reine Säure gaben 0,45 g Ester (82%); Destillation im Sublimierkolben mit Wicki-Schälchen bei Badtemp. 100–105°/0,01 Torr.

XXVIII (Tab. 6): β -Oxy- β , β -di-(p-fluorphenyl)-propionsäure. Äthylester: 10,9 g p,p'-Difluorbenzophenon, 10 g frisch destillierter Bromessigester, 5,3 g Zink, 35 cm³ Benzol und 15 cm³ Toluol werden langsam aufgeheizt, bis die Reaktion einsetzt. Diese verläuft während 10 Min. recht stürmisch (nicht kühlen!). Man erhitzt nachher noch 3 Std. unter Rückfluss und giesst hernach auf Eis plus Essigsäure. Abtrennen, zweimal mit Wasser, dreimal mit Natriumcarbonatlösung und wiederum mit Wasser bis zur neutralen Reaktion waschen. Nach dem Trocknen werden die Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum verjagt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 104,5–105°, weisse Nadeln. Ausbeute 9,7 g (64%). Der Misch-Smp. mit dem Ausgangsketon (Smp. 102°) gibt eine starke Depression. Zur Analyse wurde bei 0,001 Torr sublimiert.

4,065 mg Subst. gaben 9,930 mg CO₂ und 1,980 mg H₂O
 $C_{17}H_{16}O_3F_2$ (306,298) Ber. C 66,66 H 5,27% Gef. C 66,66 H 5,45%

Freie Carbonsäure: 4 g Ester werden kalt mit 3 g Kaliumhydroxyd in 40 cm³ 95-proz. Äthanol während 24 Std. verseift. Nach Vertreiben des Alkohols im Vakuum gibt man Wasser zu, filtriert und fällt mit reiner Salzsäure. Nach dem Abnutschen und Auswaschen kristallisiert man zweimal aus Methanol um. Smp. 184–185°. Ausbeute 3,5 g (97%).

XXIX (Tab. 6): β -Oxy- β , β -di-(p-chlorphenyl)-propionsäure. Äthylester: nach Vorschrift XXVIII, wobei das p,p'-Difluorbenzophenon durch die entspr. Menge p,p'-Dichlorbenzophenon ersetzt wird. Der Ester, einmal aus Äthanol, dann aus Methanol kristallisiert, zeigt den Smp. 102–102,5°. Ausbeute 21,5 g aus 25 g Keton (76%).

3,882 mg Subst. gaben 8,590 mg CO₂ und 1,645 mg H₂O
 $C_{17}H_{16}O_3Cl_2$ (339,212) Ber. C 60,19 H 4,75% Gef. C 60,39 H 4,74%

Säure: eine Probe des Esters verseift man wie bei XXVIII angegeben und kristallisiert aus Methanol: Smp. 203°.

XXX (Tab. 6): β -Oxy- β , β -Diphenylpropionsäure. Äthylester: gleiche Vorschrift wie bei XXVIII, unter Ersatz des p,p'-Difluorbenzophenons durch die entspr. Menge Benzophenon. Sdp. 198–202°/14 mm. Ausbeute: aus 18,2 g Benzophenon 22,5 g Ester (86%). Die Säure wird erhalten durch Verseifung des Esters, analog XXVIII, Smp. 200–202°.

XXXI (Tab. 6): β -Oxy- β , β -di-(p-tolyl)-propionsäure. Äthylester: gleiche Vorschrift wie bei XXVIII, unter Ersatz des p,p'-Difluorbenzophenons durch p,p'-Dimethylbenzophenon. Sdp. 142–143°/0,09 Torr (Badtemp. 170°). Ausbeute: aus 21 g p,p'-

Dimethylbenzophenon 25 g Ester (71%). Zweimal aus Methanol, einmal aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 79—79,5°. Zur Analyse bei 60°/0,001 Torr getrocknet.

4,110 mg Subst. gaben 11,509 mg CO₂ und 2,710 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₃ (298,366) Ber. C 76,48 H 7,43% Gef. C 76,42 H 7,38%

Säure: erhalten durch alkalische Verseifung des Esters, analog XXVIII. Smp. 164—164,5°.

4,208 mg Subst. gaben 11,625 mg CO₂ und 2,540 mg H₂O

C₁₇H₁₈O₃ (270,314) Ber. C 75,53 H 6,71% Gef. C 75,39 H 6,75%

XXXII (Tab. 7): β,β -Di-(p-fluorphenyl)-acrylsäure. Äthylester: 4,2 g des Oxyesters XXVIII und 8 cm³ 80-proz. Ameisensäure kocht man 4 Std., giesst in Wasser, extrahiert mit Äther und wäscht neutral. Sdp. 112—113°/0,06 Torr (Badtemp. 150°), farloses Öl, das in Äthanol aufgenommen kristallisiert und bei 62—62,5° schmilzt. Ausbeute 3,55 g (91%).

Säure: durch laugenalkalische Verseifung gewonnen. Zweimal aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, Smp. 146—147°. (Burger und Mitarbeiter geben Smp. 147° an J. Amer. chem. Soc. **70**, 1613 (1948)).

XXXIII (Tab. 7): β,β -Di-(p-chlorphenyl)-acrylsäure. Der Äthylester von XXIX vom Smp. 102—102,5° wird mit der doppelten Menge Acetylchlorid 6 Std. im kochenden Wasserbad erwärmt, auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Neutralwaschen, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Äthanol und Methanol um. Smp. 64,5°. Vgl. J. Amer. chem. Soc. **70**, 1612 (1948).

4,361 mg Subst. gaben 10,185 mg CO₂ und 1,705 mg H₂O

C₁₇H₁₄O₂Cl₂ (311,196) Ber. C 63,74 H 4,37% Gef. C 63,56 H 4,39%

Die Carbonsäure, durch Verseifung mit Kaliumhydroxyd in Methanol gewonnen, zeigt den Smp. 175—176° (aus Benzol). (Vgl. auch J. Amer. chem. Soc. **70**, 1616 (1948)).

XXXIV (Tab. 7): β,β -Diphenylacrylsäure. Der Ester, aus dem Äthylester von XXX durch 2½ständiges Kochen mit der dreifachen Menge Ameisensäure und übliche Aufarbeitung erhalten (siehe unter XXXIII), zeigt Sdp. 186—187°/10 mm; dünnflüssiges, farbloses Öl. Durch alkalische Verseifung gewinnt man daraus die Säure (Ausbeute 92%), Smp. 161,5—162°. (M. S. Kharasch, J. Amer. chem. Soc. **64**, 324 (1943), gibt Smp. 160—162° an, F. Bergmann, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1616 (1948), einen solchen von 167°.)

XXXV (Tab. 7): β,β -Di-(p-tolyl)-acrylsäure. Auch hier liess sich der Ester durch Wasserabspaltung aus dem entsprechend substituierten β -Oxy- β,β -diphenyl-propionsäureester XXXI gewinnen (eine Probe von 350 mg bei 0,01 Torr und einer Badtemp. von 125° destilliert), der dann kalt während 24 Std. mit Kaliumhydroxyd in Methanol verseift wird. Die Säure zeigt den Smp. 175,5—176° (aus Benzol); F. Bergmann, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1616 (1948), gibt Smp. 174° an. Die Ausbeuten bei der Wasserabspaltung und Verseifung sind 90—92%.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolaboratorium des Org.-chemischen Instituts (Leitung E. Thommen) durchgeführt.

Herrn Dr. S. Fallab danken wir für seine Hilfe und wertvolle Beratung während der Bestimmung der pK-Werte.

Zusammenfassung.

Von jeweils vergleichbaren Serien von p,p'-substituierten Diphenyl-essigsäuren, α,α -Diphenyl- und β,β -Diphenyl-propionsäuren, Diphenylglykol- und β -Oxy- β,β -diphenylpropionsäuren, sowie Diphenyl-acrylsäuren wurden die pK-Werte bestimmt.

Der Versuch, Zusammenhänge zwischen diesen physikalischen Daten und den insektiziden Eigenschaften der entsprechenden Äthylester zu finden, liess keine direkten Beziehungen erkennen.

Diese Zahlen sind jedoch aufschlussreich; wenn man nämlich für die Halogensubstituenten die Reihenfolgen der Intensitäten der Beeinflussung der pK-Werte bei den obigen Serien vergleicht, einerseits mit den Dissoziationskonstanten von Phenylsäuren und andererseits mit den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der E2-Typ-HCl-Eliminierung bei Diphenyl-trichloräthanen, so erhält man ein klareres Bild über die in derartigen relativ apolaren Molekülen wirkenden dynamischen und tautomeren Effekte. Daraus werden weitere theoretische Folgerungen sichtbar.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

8. Über aktivierte Ester.

I. Aktivierte Ester der Hippursäure und ihre Umsetzungen mit Benzylamin

von R. Schwyzer, B. Iselin und M. Feurer.

(19. XI. 54.)

Wohl die beliebtesten Reagenzien für die Acylierung von Aminen und von Aminosäure- und Peptidestern sind säureanhydridartige Carbonsäurederivate. Die Säurechloride, Säureazide, Säureanhydride und gemischte Carbonsäure-Kohlensäureanhydride sind die gebräuchlichsten Verbindungen dieser Art. Ihre grosse Reaktionsfähigkeit ermöglicht im allgemeinen einen raschen Verlauf der Umsetzungen unter milden Bedingungen. Gewisse Nachteile, mit denen sie immerhin behaftet sind, erweisen sich besonders in der Peptidchemie als störend. Anhydridartige Derivate der Aminosäure- und Peptidreihe¹⁾ sind oft unbeständige, in reiner Form nicht oder nur schwierig zugängliche Verbindungen, welche beim Aufbewahren leicht hydrolysiert oder sonstwie verändert werden. Die in neuester Zeit viel bearbeiteten Thiosäureester sind wesentlich stabiler, doch können sie nur auf dem Umwege über Säurechloride oder -anhydride hergestellt werden²⁾.

¹⁾ Über ihre Verwendung zu Peptidsynthesen vgl. die ausgezeichneten Zusammenfassungen von J. S. Fruton, Advances in Protein Chemistry 5, 1 (1949), und Th. Wieland, Angew. Chem. 63, 7 (1951), 66, 507 (1954).

²⁾ Vgl. z. B. R. Schwyzer, Helv. 36, 414 (1953), wo sich weitere Literaturangaben befinden, und Th. Wieland & H. Köppe, Liebigs Ann. Chem. 581, 1 (1953); Th. Wieland & H. Bernhard, ibid. 582, 218 (1953); Th. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. U. Lang & H. Lau, ibid. 583, 129 (1953).