

cierendes Öl über. Nach 2-maligem Umlösen aus Äther bildete die Verbindung XI farblose, bei 99—100° schmelzende Krystalle. Ausbeute 0.580 g.

4.639 mg Sbst.: 12.185 mg CO₂, 2.445 mg H₂O.

C₁₃H₁₂ON₂. Ber. C 71.96, H 6.04. Gef. C 71.64, H 5.90.

Reduktion der Verbindung XI zu den Basen IX und X.

0.190 g der Verbindung wurden in 28 ccm Eisessig gelöst, 2 g Zinkstaub und 28 ccm Wasser zugesetzt und 1 Stde. gerührt. Dann wurden 14 ccm rauchender HCl zugegeben und nun bis zur Auflösung des Zinks gerührt. Die klare Lösung wurde ätzalkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde im Hochvakuum bei 120—140° fraktioniert (0.127 g) und das Oxalat des Destillates dargestellt. Dieses wurde aus Alkohol umkrystallisiert, die Base mit KOH in Freiheit gesetzt und mit Äther extrahiert. Schmp. nach Hochvakuum-Destillation und Umlösen aus Petroläther: 82—83° im Vakuum-Röhrchen, keine Depression mit dem aus *N*-[*o*-Amino-benzyl]-piperidon gewonnenen Produkt der gleichen Konstitution IX.

0.083 g der so erhaltenen Base wurden wie oben mit Natrium und Alkohol reduziert. Schmp. im Vakuum 70—71°. Keine Depression mit Base X.

436. K. H. Slotta und A. E. Nold: Über die 2-Phenyl-4-carbonsäure des Phenols.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 23. Oktober 1935.)

Für die Lebensmittel-Konservierung haben sich in letzter Zeit zwei Phenole als besonders geeignet erwiesen: Das sind zunächst die 4-Carbonsäure-ester des Phenols (Ester der *p*-Oxy-benzoesäure), die unter den Phantasie-Namen „Nipagin“, „Nipasol“, „Sobrol“ usw. eine immer steigende Bedeutung gewonnen haben. Diese verhältnismäßig wohlfeilen Substanzen verändern Obst, Früchte, Milch usw. weder chemisch, noch im Geschmack oder Geruch, sind unschädlich für den Menschen und dabei gegen die schädlichen Bakterien genügend wirksam¹⁾. Sie haben infolge ihrer günstigen Eigenschaften die früher viel benutzte Benzoesäure schon weitgehend verdrängt.

Andererseits wird besonders in Amerika in den letzten Jahren das 2-Phenyl-phenol (*o*-Oxy-diphenyl, „Diphen“) viel angewandt²⁾, das die 38-fache Wirksamkeit von Phenol besitzt. Neuere Versuche³⁾ mit alkyl-substituierten 2-Phenyl-phenolen zeigten weiter, daß 6-Alkyl-Derivate verhältnismäßig unwirksam sind, während die 4-Alkyl-Derivate, besonders das 4-*n*-Propyl-2-phenyl-phenol, eine bemerkenswerte, spezifische Aktivität haben.

¹⁾ Th. Sabalitschka, Apoth.-Ztg. **43**, 670 [1928]; Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1929**, **1931**, **1934** u. a. Ztschr.

²⁾ Amer. Pat. 1536843, 1852787, 1870123, 1947451, 1950818 aus den Jahren 1925—1934.

³⁾ S. E. Harris u. W. G. Christiansen, Journ. Amer. pharmac. Associat. **23**, 530 [1934].

Wir haben nun für die vergleichende Untersuchung aller dieser Substanzen auf ihre bactericide Wirkung die 4-Carbonsäure-ester des 2-Phenylphenols und -anisols herzustellen unternommen, worüber deshalb hier berichtet sei, weil diese Synthese merkwürdigerweise ganz erhebliche Schwierigkeiten bereitet. Man sieht ja sofort, daß die angestrebten Verbindungen gleichsam eine Kombination der 4-Carbonsäure-ester des Phenols mit dem 2-Phenylphenol darstellen. Es ist uns schließlich geglückt, auf einem kleinen Umwege, aber mit ausgezeichneter Ausbeute, ans Ziel zu kommen. Bemerkenswert sei noch, daß die noch nicht abgeschlossene bakteriologische Untersuchung der Substanzen darum besondere Schwierigkeiten machte, weil diese Ester naturgemäß schon sehr schwer löslich sind⁴⁾.

Das gegebene Ausgangsprodukt für die 4-Carbonsäure-ester des 2-Phenylphenols ist natürlich letzteres selber. Das Naheliegendste ist ja, aus ihm, dem unter dem Namen *o*-Oxy-diphenyl bekannten und technisch aus Chlorbenzol billig herzustellenden⁵⁾ Stoffe die Carbonsäure nach dem Kolbe-Schmittschen Verfahren zu gewinnen. Als wir das Kaliumsalz der 2-Phenyl-6-carbonsäure des Phenols mit Kohlensäure auf 220 bis 230° unter Druck erhitzen, trat aber keine Umlagerung des Carboxyls nach der gewünschten 4-Stellung ein. Wenn man aber auf das Kaliumsalz des 2-Phenylphenols selbst Kohlensäure unter Druck bei höherer Temperatur einwirken läßt, treten sogleich 2 Carbonsäure-Reste ein, und man erhält Dicarbonsäuren.

Ein anderer Weg zur Gewinnung der 4-Carbonsäure des 2-Phenylphenols schien sich über den entsprechenden Aldehyd zu eröffnen. Da aus 2-Methylphenol 40% der Substanz mit dem Aldehyd-Rest in 4-Stellung erhalten worden sind, hätte auch aus 2-Phenylphenol der entsprechende Aldehyd in brauchbarer Ausbeute entstehen können. Das scheint aber nicht der Fall zu sein; wir erhielten jedenfalls aus dem gewonnenen Aldehyd durch Oxydation nur die schon bekannte 2-Phenyl-6-carbonsäure des Phenols. Abgesehen davon, war die Darstellung des Aldehyds unerfreulich und verlustreich, und die Oxydation ließ sich nur über die Kalischmelze erzwingen; weder mit Permanganat, noch mit Hypobromit, noch mit Wasserstoffsuperoxyd kamen wir zum Ziele.

Wie verschieden schwer sich übrigens die substituierten Benzaldehyde durch Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung zu Säuren oxydieren lassen, haben wir bei dieser Gelegenheit einmal genauer untersucht: Während der 3,4-Methyldioxybenzaldehyd in 30 Min. quantitativ oxydiert ist, erhält man aus dem 3,4-Dimethoxybenzaldehyd bei weitaus längerer Reaktionsdauer nur 90% und aus dem 3,4-Diäthoxybenzaldehyd nur 80% der entsprechenden Säure. Es wird so verständlich, daß die Oxydation eines Benzaldehyds mit einem weiteren Phenyl-Rest am Kern offenbar auf diese Weise überhaupt kaum noch möglich ist.

Wir versuchten weiter, durch Oxydation des 2-Phenyl-4-acetophenols mit Chlorkalk zum 2-Phenyl-4-carboxylphenol zu gelangen, aber wir erhielten dabei nur eine braune, amorphe Schmiere. Außerdem ist die

⁴⁾ Wir danken Hrn. Prof. M. Gundel vom Robert-Koch-Institut, Berlin für diese Prüfungen, über die er später anderen Orts berichten wird.

⁵⁾ Amer. Pat. 1907246, 1922695 [1933 bzw. 1934].

Herstellung des 2-Phenyl-4-aceto-phenols aus 2-Phenyl-phenol-acetat⁶⁾ mittels Friesscher Verschiebung verlustreich, weil dabei neben 2-Phenyl-4-aceto-phenol noch 2-Phenyl-6-aceto-phenol entsteht, das erst mit Gasolin im Soxhlet-Apparat aus dem Umsetzungsprodukt extrahiert werden muß.

Nach all diesen Fehlschlägen fanden wir aber einen sehr gangbaren Weg: Wir methylierten 2-Phenyl-phenol mit Dimethylsulfat und Lauge und erhielten 2-Phenyl-anisol, das wir zwar sehr rein, aber nicht krystallin⁷⁾ weiter verwandten. Es wurde mit Acetylchlorid und Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff zum 2-Phenyl-4-aceto-anisol umgesetzt⁸⁾, ⁹⁾. Bei dieser Umsetzung erwies es sich für die Erreichung von fast quantitativer Ausbeute als äußerst wichtig, das Acetylchlorid in die Reaktionsmischung so langsam einzutropfen, daß der Schwefelkohlenstoff nur eben gerade siedete. Als wir das Keton weiter unter den im Versuchs-Teil angegebenen Bedingungen mit wäßriger Chlorkalk-Lösung oxydierten, konnten wir stets über 90% d. Th. an reinster 2-Phenyl-4-carbonsäure des Anisols erhalten. Das Methyl ließ sich aus ihr besser als mit Salzsäure unter Druck mit konz. Bromwasserstoffsäure in siedendem Eisessig herauspalten. Wie erhielten so fast quantitativ das bisher auf keine Weise zugängliche 2-Phenyl-4-carboxyl-phenol.

Auf die theoretisch interessante Frage, warum gerade bei der Aluminiumchlorid-Synthese im Gegensatz zu allen anderen Reaktionen am 2-Phenyl-anisol die 4-Stellung für den Eintritt der Acetylgruppe so stark bevorzugt ist, können wir hier nicht näher eingehen.

Wir stellten aus den einleitend angedeuteten Gründen vor allem Ester der neugewonnenen Säuren des Phenyl-anisols und Phenyl-phenols her. Während die Veresterung der Säure des Phenyl-phenols gut mit dem entsprechenden Alkohol und Salzsäure durchzuführen war, gelang sie bei der Säure des Phenyl-anisols nur, wenn Schwefelsäure angewandt wurde. Wir fügen einige Beispiele im experimentellen Teil bei.

Beschreibung der Versuche.

1) Aldehyd des 2-Phenyl-phenols.

85 g (= 0.5 Mol) 2-Phenyl-phenol wurden mit 25 ccm wasser-freier Blausäure und 133 g Aluminiumchlorid in 180 ccm Benzol umgesetzt und wie üblich aufgearbeitet. Aus den erhaltenen 100 g Umsetzungsprodukt schied sich im Laufe einiger Tage 5 g Aldehyd vom Schmp. 69—71.5° ab. Das *p*-Nitrophenyl-hydrazon schmolz, nach Umlösen aus Essigester und Äthanol, bei 229°.

2.918 mg Sbst.: 0.335 ccm N (25°, 755 mm).

$C_{19}H_{16}O_3N_2$. Ber. N 12.61. Gef. N 12.90.

Ein Teil der Hauptmenge des Umsetzungsproduktes wurde bei Unterdruck destilliert. Bei 14 mm gingen zwischen 140—160° 25 g unumgesetztes 2-Phenyl-phenol über. Aus den 15 g bei 160—210° übergegangenen Anteilen

⁶⁾ K. v. Auwers u. G. Wittig, Journ. prakt. Chem. [2] **108**, 105 [1924].

⁷⁾ O. Hönigschmid, Monatsh. Chem. **22**, 570 [1901].

konnten noch 7 g unter 13 mm Druck zwischen 160° und 200° übergehender, weißer und sofort krystallisierender Aldehyd herausdestilliert werden.

30.1 mg Sbst.: 87.2 mg CO₂, 13.8 mg H₂O.

C₁₃H₁₀O₂. Ber. C 78.76, H 5.09. Gef. C 79.01, H 5.13.

2) 2-Phenyl-6-carboxyl-phenol.

Ein Gemisch von 1 g des unter 1) beschriebenen Aldehyds und 14 g Kaliumhydroxyd wurde im Nickel-Tiegel auf freier Flamme 20 Min. erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser aufgenommen und die entstandenen Säuren aus der Lösung mit Salzsäure ausgefällt. 400 mg obenauf schwimmende Substanz schmolz bei ungefähr 142°, ließ sich jedoch aus keinem organischen Lösungsmittel wieder krystallin gewinnen. Am Boden des Gefäßes lagen aber 550 mg 2-Phenyl-6-carboxyl-phenol, das schon nach 1-maligem Umlösen aus Benzol bei 181° schmolz. Vollständig rein schmolz es selbst und im Gemisch mit einem nach der Kolbeschen Synthese gewonnenen Präparat bei 184—185°.

3) 2-Phenyl-anisol.

Zu einer aus 300 g 2-Phenyl-phenol, 200 g techn. Natriumhydroxyd und 700 ccm Wasser hergestellten Lösung des 2-Phenyl-phenolats wurden innerhalb 90 Min. 300 ccm bei Unterdruck frisch destilliertes Dimethylsulfat rasch eingetropft, wobei die Temperatur zwischen 45° und 50° blieb. Es wurde noch 2 Stdn. weiter geführt, eine Lösung von 100 g techn. Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser hinzugegeben, unter fortgesetztem Rühren 30 Min. auf 90° erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach Abheben und gründlichem Waschen mit Lauge und Wasser wurde der Methyläther destilliert. Sdp.₁₁ 146—149°. Ausbeute 275 g = 85% d. Th.

4) 2-Phenyl-4-aceto-anisol.

Unter öfterem Umschwenken wurden in ungefähr 30 Min. zu einer Mischung von 150 g 2-Phenyl-anisol, 120 g Aluminiumchlorid und 600 ccm Schwefelkohlenstoff 60 g = 66 ccm Acetylchlorid zugetropft. Es wurde noch 90 Min. auf dem Wasserbade erwärmt, der Schwefelkohlenstoff abgedampft und der Rückstand durch Eis-Salzsäure-Mischung zersetzt. Die Masse wurde durch Wasserdampf-Destillation gereinigt, bis etwa 4 l Destillat übergegangen waren. Das zähfeste, rote Öl im Rückstand krystallisierte, als mit 150 ccm Äther durchgeschüttelt wurde. Rötlichgelbe Kryställchen. Ausbeute 190 g Rohprodukt. Durch 3-maliges Ausziehen mit je 3 l Gasolin wurden 170 g = 92% d. Th. 2-Phenyl-4-aceto-anisol vom Schmp. 91.5—92° (wie Literatur-Angabe ³⁾, ⁶⁾) erhalten.

5) 2-Phenyl-4-carboxyl-anisol.

Unter kräftigem Rühren wurden 50 g 2-Phenyl-4-aceto-anisol in einer Lösung von 500 g Chlorkalk in 2500 ccm Wasser oxydiert. Nach Beendigung der Hauptreaktion und Nachlassen der Chloroform-Bildung wurde noch 2 Stdn. erwärmt, dann abgekühlt und 1 l 5-proz. schweflige Säure eingegossen. Nach einiger Zeit wurde das Reaktionsprodukt in 10 l Wasser, die 500 ccm konz. Salzsäure enthielten, einlaufen gelassen. Aus der

dabei ausfallenden, abgesogenen und getrockneten Roh-säure (80—100 g) wurden durch 3-maliges Auskochen mit je 31 Benzol 45—48 g schneeweiße Säure vom Schmp. 215—217° erhalten. Die Ausbeute übersteigt also 95% d. Th. und ist unter Einhaltung der Bedingungen als praktisch quantitativ anzusprechen. Beim weiteren Umlösen stieg der Schmp. auf 217.5—218°.

5.013 mg Sbst.: 13.545 mg CO₂, 2.430 mg H₂O, 0.005 mg Rückstand. — 3.743 mg Sbst.: 5.10 ccm *n*₁₆-Thiosulfat (log Titer 98709).

C₁₄H₁₂O₃. Ber. C 73.65, H 5.30, CH₃ 6.59.
Gef. „ 73.76, „ 5.43, „ 6.61.

6) 2-Phenyl-4-carboxyl-phenol.

Eine Lösung von 50 g 2-Phenyl-4-carboxyl-anisol in 350 ccm siedendem Eisessig wurde im Laufe von 5 Stdn. mit 300 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure (*d* = 1.49) versetzt. Es wurde noch 1 Stde. weiter erhitzt, über Nacht stehen gelassen und durch Absaugen und Aufarbeiten der Mutterlauge 49 g Roh-säure erhalten, die nach 2-maligem Umlösen aus je 450 ccm Benzol bei 143—145° schmolz. Schmp. der ganz reinen Säure 148—149° (Sintern von 142° an).

4.979 mg Sbst.: 13.170 mg CO₂, 2.190 mg H₂O.

C₁₃H₁₀O₃. Ber. C 72.87, H 4.71. Gef. C 72.14, H 4.92.

2-Phenyl-4-carboxyl-phenol gibt mit 1-proz. alkohol. 1.2-Nitroso-naphthol-Lösung und konz. Salpetersäure bei Siedetemperatur keine Purpur-Färbung⁸⁾, da die *o*-Stellung zum Hydroxyl durch einen Phenyl-Rest substituiert ist. Auch mit Eisen(III)-chlorid tritt keine charakteristische Farbreaktion ein, während sich 2-Phenyl-6-carboxyl-phenol mit Ferrichlorid blau-violett färbt⁹⁾.

7) 2-Phenyl-4-carboxmethyl-anisol.

120 ccm trocknes Methanol wurden unter Eis-Kühlung mit 10 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, 10 g 2-Phenyl-4-carboxyl-anisol eingetragen und die Mischung 15 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Zugabe von 300 ccm Wasser wurde ausgeäthert; die mit Natronlauge und Wasser gewaschene und mit Chlorcalcium getrocknete Lösung hinterließ beim Abdampfen des Äthers 10 g Roh-ester. Nach Umlösen aus 200 ccm Gasolin wurden 9.5 g = 90% d. Th. Methylester vom Schmp. 91—92° erhalten.

4.613 mg Sbst.: 12.560 mg CO₂, 2.420 mg H₂O.

C₁₅H₁₄O₃. Ber. C 74.32, H 5.83. Gef. C 74.26, H 5.87.

8) 2-Phenyl-4-carboxäthyl-anisol.

In gleicher Weise und Ausbeute wie der Methylester wurde der Äthylester vom Schmp. 62—63° erhalten.

4.774 mg Sbst.: 13.095 mg CO₂, 2.740 mg H₂O, 0.010 mg Rückstand.

C₁₆H₁₆O₃. Ber. C 74.96, H 6.30. Gef. C 74.97, H 6.43.

⁸⁾ O. Gerngroß, K. Voss u. H. Herfeld, B. 66, 435 [1933].

⁹⁾ s. dazu auch H. Meyer, Konstitutions-Ermittlung, S. 301ff.

9) 2-Phenyl-4-carboxäthyl-phenol.

In eine Lösung von 8 g noch nicht ganz reinem 2-Phenyl-4-carboxyl-phenol vom Schmp. 126—140° in 80 ccm absol. Äthanol wurde 2 Stdn. lang gasförmige Salzsäure eingeleitet. Am nächsten Tage wurde das Lösungsmittel bei Unterdruck verdampft; der aus Gasolin öfters umgelöste Ester schmolz bei 112—114°. Ausbeute 6.5 g = 72% d. Th.

5.101 mg Sbst.: 13.845 mg CO₂, 2.630 mg H₂O, 0.009 mg Rückstand.
C₁₆H₁₄O₃. Ber. C 74.32, H 5.83. Gef. C 74.16, H 5.78.

10) 2-Phenyl-4-carboxpropyl-phenol.

In einer Lösung von 20 g fast reinem 2-Phenyl-4-carboxyl-phenol vom Schmp. 139—144° in 400 ccm Propanol wurde erst bei 15—20° 5 Stdn. und dann auf dem Wasserbade 1 Stde. HCl-Gas eingeleitet. Nach Abkühlen und der üblichen Aufarbeitung am nächsten Tage wurden 25 g Roh-ester erhalten, die nach Ausziehen im Durchfluß-Extraktor¹⁰⁾ mit Gasolin 20.5 g derbe, gut ausgebildete Prismen vom Schmp. 89—101° gaben. Die Ausbeute beträgt 86% d. Th. Nach mehrmaligem Umlösen aus Gasolin schmilzt dieser Ester größtenteils bei 92—93°, ein kleiner Rest feinsten, langer Nadeln jedoch erst bei 104°. Die beiden allotropen Formen des Esters sind unter dem Mikroskop auf dem Schmelzpunkts-Tisch¹¹⁾ deutlich zu unterscheiden; jede schmilzt scharf bei den genannten Temperaturen. Die gesamte Schmelze krystallisiert aber beim Erkalten in der höher schmelzenden Form aus.

5.035 mg Sbst.: 13.790 mg CO₂, 2.860 mg H₂O, 0.004 mg Rückstand.
C₁₆H₁₆O₃. Ber. C 74.96, H 6.30. Gef. C 74.76, H 6.36.

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft, die uns mit Chemikalien und Apparaten unterstützt hat, sowie der Chemischen Fabrik von Heyden, Dresden-Radebeul, die uns größere Mengen 2-Oxy-phenyl-phenol und 4-Oxy-phenyl-phenol zur Verfügung stellte, auch an dieser Stelle bestens.

¹⁰⁾ E. Thielepape, Chem. Fabrik 4, 293, 302 [1931].

¹¹⁾ L. Kofler u. H. Hilbek, Mikro-chemie 9, 38 [1931].