

Unter denselben Bedingungen wurde aus den Toluolsulfonestern des Phenols und Guajacols 90% der berechneten Menge des Sulfons gewonnen. Auch ein Gemisch von Essigsäure-Lignin und toluolsulfinsaurem Hydrazin, das sämtlichen Behandlungen unterworfen wurde, brachte dasselbe Ergebnis.

Zur Berechnung wurde aus dem Schwefelgehalt ermittelt, wieviel Lignin (Spalte 5) in dem toluolsulfonierten Präparat (Spalte 2) vorhanden war. Im Falle der Ligninsulfonsäure wurde der Berechnung der Methoxylgehalt zugrunde gelegt unter der Annahme, daß der Ligninanteil der Ligninsulfonsäure 15% Methoxyl enthält. Die Spalte 7 sagt aus, auf wieviel Lignineinheiten des Mol.-Gew. 178 ein Phenolhydroxyl entfällt. In Spalte 8 ist das endgültige Ergebnis angeführt, das aus den Zahlen der Spalte 7 folgt, wenn der Verlust von 10% berücksichtigt wird. Die Spalte 9 enthält das Phenolhydroxyl in Prozenten des dem Versuch zugrunde liegenden Ligninpräparates.

Tafel 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Toluolsulfonsäureester aus		S	OCH ₃	Lignin im Ester	Sulfon	Zahl der Lignineinheiten je 1 Phenol- hydroxyl		Phenol- hydroxyl- % des Lignins
	g	%	%	g	g	gef.	korr.	
Cuproxam-Lignin	3.30	6.38		2.28	0.718	5.92	6.3	1.5
Salzsäure-Lignin	3.30	7.50		2.11	0.781	6.97	5.3	1.8
Techn. Salzsäure-Lignin	3.30	4.69		2.55	1.007	5.54	5.0	1.9
Ligninsulfonsäure	1.50		7.39	0.74	0.354	4.58		
	1.50		7.39	0.74	0.407	3.98	3.9	2.5
Essigsäure-Lignin	1.50	7.48		0.96	0.624	3.37		
	1.50	7.48		0.96	0.577	3.65	3.2	3.0

47. Karl Kindler, Walter Metzendorf und Dschi-yin-Kwok: Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Carbonsäuren, V. Mittel.*): Über die Synthese von substituierten Mandelsäuren und substituierten Phenylelessigsäuren.

[Aus d. Pharmaceut.-chem. Institut d. Alpen-Universität Innsbruck.]
(Eingegangen am 10. Februar 1943.)

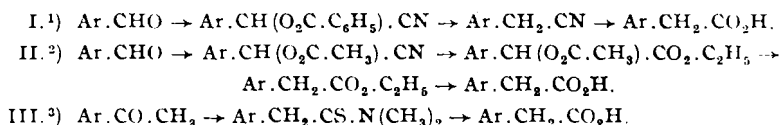
Die Mandelsäure ist ein wichtiger Ausgangsstoff bei der Bereitung wertvoller Heilmittel. So gewinnt man durch ihre Veresterung mit Tropin das viel benutzte Mydriaticum Homatropin. Ferner wird ihr Ammoniumsalz bei den meisten bakteriellen Harninfektionen mit gutem Erfolg angewandt. Noch günstiger werden sicherlich ähnliche Verbindungen wirken, in denen die Phenylgruppe des Mandelsäurerestes substituiert ist.

Noch wichtiger als die Mandelsäuren sind für den Aufbau von pharmakologisch wertvollen Verbindungen substituierte Phenylelessigsäuren. Man braucht sie zur Synthese mancher Alkaloide und vieler therapeutisch wert-

*) IV. Mittel.: B. 74, 321 [1941].

voller Isochinoline. Schließlich haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß die Phenylessigsäure und manche ihrer Derivate, ähnlich wie die β -Indolylessigsäure (Heteroauxin), als Wuchsstoffe zu wirken vermögen.

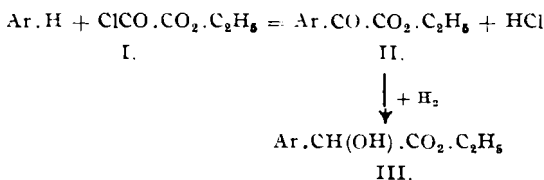
Wegen der großen Bedeutung der substituierten Phenylessigsäuren ist, besonders in neuerer Zeit, viel über ihren Aufbau gearbeitet worden. Wir selbst haben bisher folgende 3 Wege veröffentlicht:



Ein weiterer bequemer und ergiebiger Weg zur Bereitung von Phenylessigsäuren bzw. Phenylessigestern ergibt sich aus den Erkenntnissen, zu denen uns das Studium⁴⁾ der Bedeutung von Molekülverbindungen bei der katalytischen Hydrierung von Mandelsäuren bzw. Mandelsäureestern geführt hat. Danach wird sowohl die Mandelsäure als auch ihr Ester in eisessig-schwefelsaurer und in eisessig-überchlorsaurer Lösung bereits bei Zimmertemperatur rasch hydriert unter Bildung von etwa 90% Phenylessigsäure bzw. Phenylessigester. Dagegen tritt bei Abwesenheit von Schwefelsäure und Überchlorsäure entweder überhaupt keine Hydrierung ein oder die Hydrierung verläuft sehr träge und kommt zum Stillstand, nachdem etwa 15% der theoretisch notwendigen Menge Wasserstoff verbraucht worden sind.

Ähnlich günstig wie bei der Mandelsäure und ihrem Ester verläuft, wie wir fanden, die katalytische Hydrierung bei solchen Derivaten dieser Verbindungen, deren Benzolrest substituiert ist. Eine Ausnahme machen jene Substitutionsprodukte, deren aromatische Doppelbindungen aufgelockert sind, z. B. die Alkoxy-mandelsäuren und ihre Ester. Bei ihnen bilden sich in eisessig-schwefelsaurer Lösung als Nebenprodukte auch hydroaromatische Verbindungen. Ihre Bildung kann man vermeiden, entweder dadurch, daß man mit einer kleinen Menge Bromwasserstoff den Katalysator partiell vergiftet oder daß man als Reaktionsbeschleuniger statt Schwefelsäure Zinkchlorwasserstoffsäure benutzt. Mit dieser Säure haben wir bereits früher²⁾ bei der Hydrierung von Acetylmandelsäureestern gute Erfolge erzielt.

Die Tatsache, daß sich substituierte Mandelsäureester mit gutem Erfolg in die entsprechenden Phenylessigestern umwandeln lassen, ist wichtig für die präparative Chemie. Denn Mandelsäureester lassen sich aus sehr leicht zugänglichen aromatischen Verbindungen (I) wie Alkylbenzolen und Phenoläthern auf folgendem kurzen, von uns verbesserten Wege gewinnen:



¹⁾ Kindler u. Peschke, Arch. Pharmaz. **271**, 431 [1933].

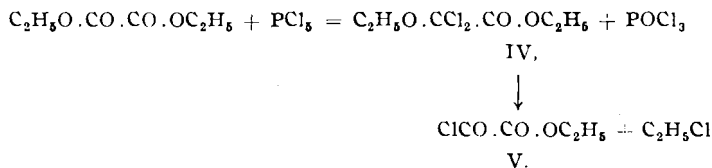
²⁾ Kindler u. Gehlhaar, Arch. Pharmaz. **274**, 377 [1936]; Kindler, B. **74**, 315 [1941].

³⁾ Kindler, A. **265**, 408 [1927]; Arch. Pharmaz. **272**, 239 [1934].

⁴⁾ Kindler u. Kwok, im Druck befindliche Annalenarbeit v. 18. 12. 42.

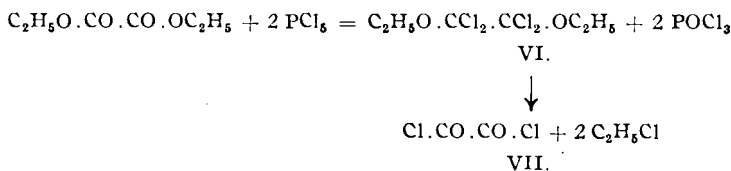
Bei der Hydrierung von Phenylglyoxylsäureestern (II) zu Mandelsäureestern (III) benutzten wir Alkohol oder Eisessig als Lösungsmittel. Wir zogen das zweite Lösungsmittel vor, wenn der Mandelsäureester zum Phenyl-essigester weiterhydriert werden sollte. In diesem Falle kann man nämlich in einem Zuge vom Phenylglyoxylsäureester zu dem zugehörigen Phenyl-essigester durchstoßen, wenn man dem Hydrierungsgemisch die reaktionsfördernde Säure H_2SO_4 , HClO_4 bzw. H_2ZnCl_4 zusetzt, sobald die für die Bildung des Mandelsäureesters berechnete Menge Wasserstoff verbraucht worden ist.

Bei der Bereitung des Oxalesterchlorids, das man zum Aufbau von Phenylglyoxylsäureestern benötigt, arbeiteten wir zunächst in Anlehnung an die Angaben von R. Barré⁵⁾. Nach ihm geht man bei der Gewinnung jenes Chlorids am besten vom Oxalester aus, der mittels Phosphorpentachlorids zunächst in Dichlor-äthoxy-essigester (IV) umgewandelt wird. Dieser Ester wird dann durch Erhitzen bei Gegenwart von Platin als Katalysator in Oxalesterchlorid (V) und Äthylchlorid gespalten:



Auf diesem Wege erhielt Barré nur dann brauchbare Ergebnisse, wenn er ein besonders reines⁶⁾ Phosphorpentachlorid benutzte, das er sich aus Phosphortrichlorid und Chlor bereitete.

Wie wir fanden, gelangt man auch mit dem Phosphorpentachlorid des Handels⁶⁾ bei fast quantitativer Ausbeute zum Oxalesterchlorid, wenn man den Oxalester im Überschuß verwendet und dadurch verhindert, daß beide Carbäthoxy-Gruppen dieses Esters angegriffen und die Nebenprodukte III und IV gebildet werden:



Ferner muß das Phosphorpentachlorid bei möglichst tiefer Temperatur (95—100°) einwirken. Andernfalls spaltet sich bereits bei dieser Einwirkung ein Teil des Dichlor-äthoxy-essigesters (IV) in Äthylchlorid und Oxalesterchlorid (V). Zweckmäßig wird diese Spaltung erst dann durchgeführt, nachdem jene Dichlorverbindung (IV) quantitativ vom Phosphoroxychlorid abgetrennt worden ist. Denn diese Trennung ist viel leichter zu erreichen als die des Phosphoroxychlorids vom Oxalesterchlorid. — Die formulierte Spaltung des vom Phosphoroxychlorid befreiten Dichlor-äthoxy-

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 41, 47 [1927].

⁶⁾ Mit einem guten Phosphorpentachlorid des Handels erhielt Barré nur 22% Oxalesterchlorid.

essigesters gelang leicht bei Verwendung einer Spur Palladium-Mohr als Katalysator.

Beim Aufbau von Phenylglyoxylsäureestern mit Hilfe des Oxalesterchlorids erzielten wir die besten Erfolge, wenn wir die aromatische Verbindung zutropfen ließen zu einer gut gekühlten und kräftig gerührten Lösung von Aluminiumchlorid und Oxalesterchlorid in Nitrobenzol.

Auf den beschriebenen Wegen haben wir bisher folgende Mandelsäuren und Phenylelessigsäuren bereitet:

- aus Toluol: 4-Methyl-mandelsäure und 4-Methyl-phenylelessigsäure,
- aus Äthylbenzol: 4-Äthyl-mandelsäure und 4-Äthyl-phenylelessigsäure,
- aus Propylbenzol: 4-Propyl-mandelsäure und 4-Propyl-phenylelessigsäure *,
- aus Cyclohexylbenzol: 4-Cyclohexyl-mandelsäure * und 4-Cyclohexyl-phenylelessigsäure,
- aus Anisol: 4-Methoxy-mandelsäure und 4-Methoxy-phenylelessigsäure,
- aus Brenzcatechin-dimethyläther: 3,4-Dimethoxy-phenylelessigsäure,
- aus Brenzcatechin-diäthyläther: 3,4-Diäthoxy-mandelsäure * und 3,4-Diäthoxy-phenylelessigsäure,
- aus *o*-Kresol-methyläther: 3-Methyl-4-methoxy-mandelsäure * und 3-Methyl-4-methoxy-phenylelessigsäure * und
- aus *p*-Kresol-methyläther: 5-Methyl-2-methoxy-mandelsäure * und 5-Methyl-2-methoxy-phenylelessigsäure *.

Von den genannten Säuren sind die mit * versehenen unserer Kenntnis nach noch unbekannt. Bei den aus *o*- bzw. *p*-Kresol-methyläther erhaltenen Säuren wurde die angegebene Stellung der Substituenten dadurch bewiesen, daß wir die Phenylglyoxylsäureester, von denen wir ausgingen und bei deren Hydrierung ein Stellungswechsel ausgeschlossen ist, abbauten zum 3-Methyl-4-methoxy-benzaldehyd bzw. zum 5-Methyl-2-methoxy-benzaldehyd. Die Oxydation dieser Aldehyde ergab die zugehörigen Carbonsäuren, die mit den in der Literatur beschriebenen Säuren übereinstimmten.

Außer den oben erwähnten Phenylelessigsäuren gewannen wir noch die 3-Oxy-4-methoxy-phenylelessigsäure (Homoisovanillinsäure), wobei wir vom Isovanillin ausgingen, das sich nach der Vorschrift von H. W. Bersch⁷⁾ mit gutem Erfolg in 3-[Carbäthoxy-oxy]-4-methoxy-mandelsäuremethylester umwandeln läßt. Seine Hydrierung bei Gegenwart von Überchlorsäure ergab 3-[Carbäthoxy-oxy]-4-methoxy-phenylelessigsäuremethylester, der zu Homoisovanillinsäure verseift wurde. Bei dieser Arbeitsweise umgeht man die Darstellung des 3-[Carbäthoxy-oxy]-4-methoxy-chlorphenylelessigsäuremethylesters, über den hinweg Bersch zur Homoisovanillinsäure gelangt ist.

Beschreibung der Versuche.

- 1) Phenylglyoxylsäureäthylester durch Einwirkung von Oxalesterchlorid auf aromatische Verbindungen.

Oxalesterchlorid aus Oxalester: 2 kg Phosphorpentachlorid⁸⁾, das unmittelbar vor der Benutzung (geschützt gegen feuchte Luft) pulverisiert worden war, wurde mit überschüssigem Oxalester (1.8 kg statt 1.4 kg) vermischt und unter sorgfältigem Schutz gegen feuchte Luft 4 Tage auf etwa 95—100° erhitzt. Durch Rühren läßt sich die Reaktionsdauer beträchtlich abkürzen. Dann wurde das Phosphoroxychlorid im Vak. abdestilliert.

⁷⁾ Arch. Pharmaz. **277**, 271 [1939].

⁸⁾ Schering (Berlin).

Sdp.₁₈ 27°. Der Rückstand wurde mit 0.5 g Palladium-Mohr bei gewöhnlichem Druck auf 95—98° erhitzt, bis kein Äthylchlorid mehr abgespalten wurde (etwa 2 Stdn.). Das rohe Oxalesterchlorid wurde durch fraktionierte Destillation im Vak. gereinigt. Ausb. (fast quantitativ) 1150 g reines Oxalesterchlorid vom Sdp.₁₈ 39.7°. Als Nachlauf wurde der im Überschuß angewandte Oxalester erhalten. Um schon bei dieser Stufe alle Katalysatoren-gifte zu entfernen, destillierten wir das Oxalesterchlorid nochmals bei 129° (gewöhnlicher Druck) unter Zusatz von 10% Leinöl.

1) 3-Methyl-4-methoxy-phenylglyoxylsäureester.

In einem Dreihalskolben, der einen Rührer mit Rührverschluß, einen Tropftrichter sowie ein Ableitungsrohr für den entweichenden Chlorwasserstoff trug, gab man 100 ccm Nitrobenzol und unter Rühren und Kühlen mit Eis allmählich 40 g (0.3 Mol) Aluminiumchlorid. Sobald das Chlorid gelöst war, trug man 27.7 g (0.2 Mol) Oxalesterchlorid ein und ließ dann unter weiterem Rühren und Kühlen 36.6 g (0.3 Mol) *o*-Kresol-methyläther eintropfen (gelblichbraune Färbung des Reaktionsgemisches). Nach beendetem Zutropfen ließ man unter kräftigem Rühren 5 Stdn. bei Zimmertemp. weiter reagieren, fügte 200 ccm Äther hinzu und unter Umschütteln rasch viel fein zerstoßenes Eis, um Erwärmung zu vermeiden. Die äther. Lösung wurde nacheinander mehrfach mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers und Nitrobenzols verblieben 80% d. Th. farbloser reiner 3-Methyl-4-methoxy-phenylglyoxylsäureester (Sdp.₁₀ 182°). Abbau nach Bouveault gab sofort reinen 3-Methyl-4-methoxy-benzaldehyd und dessen Oxydation 3-Methyl-4-methoxy-benzoessäure:

15.4 g frisch destillierter Ester wurden mit 30 g (etwa 7% Überschuß) 10-proz. Natronlauge bei 60—70° verseift. Nach etwa 3 Min. Erwärmen (Umschütteln) war die Verseifung beendet. Man säuerte mit Salzsäure an, extrahierte mit viel Äther, wusch die vereinigten Extrakte 2-mal mit wenig konz. Kochsalzlösung, trocknete sie über Natriumsulfat, entfernte den Äther durch Abdestillieren und versetzte den Rückstand mit 7 g frisch destilliertem Anilin. Das gebildete Salz erhitzte man im Ölbad. Bei 140° bis 145° Bad-Temp. wurden Kohlendioxyd und Wasser abgespalten. Bei 155° wurde die Abspaltung sehr lebhaft. Sie war in etwa 20 Min. beendet. Es wurden 10 g Schiff-sche Base vom Sdp.₁₈ 218—219° erhalten.

Die Base wurde mit 70 ccm 25-proz. Schwefelsäure unter ständigem Schütteln etwa 30 Min. auf 100° erhitzt, die abgekühlte Reaktionsmasse ausgeäthert und die äther. Lösung nacheinander mit verd. Schwefelsäure und mit gesättigter Bicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdunsten des Äthers 5.8 g 3-Methyl-4-methoxy-benzaldehyd vom Sdp.₁₈ 135°.

Von diesem Aldehyd wurde ein Teil mit der ber. Menge etwa 5-proz. Kallumpirananganatlösung bei Zimmertemp. unter Schütteln oxydiert (in etwa 15 Min. beendet). Zu dem Gemisch fügte man Natriumbisulfit und Schwefelsäure, sammelte die abge-schiedene Carbonsäure in Äther, entzog sie der äther. Lösung mit verd. Natronlauge und wusch die alkal. Lösung mehrfach mit Äther. Darauf wurde die wäßr.-alkal. Lösung angesäuert, mit Äther extrahiert und der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindunsten farblose Krystalle, Schmp. 193°. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht durch Umkrystallisieren aus Wasser. Schmp. der 3-Methyl-4-methoxy-benzoessäure nach C. Schall⁹⁾: 192—193°.

⁹⁾ B. 12, 825 [1879].

2) 5-Methyl-2-methoxy-phenylglyoxylsäureester.

Der Methyläther des *p*-Kresols wurde in der gleichen Weise umgesetzt wie der Methyläther der *o*-Verbindung. Ausb. an Ester 70% d. Th.; Sdp.₁₃ 186—187°. Die Konstitution dieses Esters ergab sich aus dem Abbau nach Bouveault in gleicher Weise wie bei dem voranstehenden Versuch. Ausb. an 5-Methyl-3-methoxy-benzaldehyd 70% d. Th., Sdp.₁₉ 138° bis 139°. Oxydation mit Kaliumpermanganat gab 5-Methyl-2-methoxybenzoesäure. Schmp. in Übereinstimmung mit den Angaben von J. Houben und W. Fischer¹⁰⁾ bei 67—68°.

3) 4-Methyl-phenylglyoxylsäureester.

36.8 g (0.4 Mol) reines Toluol wurden mit 27.4 g (0.2 Mol) Oxal-esterchlorid und 40 g (0.3 Mol) Aluminiumchlorid unter Verwendung von 120 ccm Nitrobenzol als Lösungsmittel gemäß den Angaben von Versuch 1 umgesetzt. Ausb. 79% d. Theorie. Sdp.₁₁ 149°.

4) 4-Äthyl-phenylglyoxylsäureester.

Es gelangten zur Umsetzung: 28.6 g Äthylbenzol, 27.4 g Oxal-esterchlorid und 40 g Aluminiumchlorid in 125 ccm Nitrobenzol. Ausb. 31.8 g (78% d. Th.). Sdp.₁₁ 161°.

5) 4-[*n*-Propyl]-phenylglyoxylsäureester.

Die Umsetzung des Propylbenzols geschah in gleicher Weise wie die des Äthylbenzols. Ausb. 76% d. Theorie. Sdp.₁₂ 172—175°.

6) 4-Methoxy-phenylglyoxylsäureester.

21.6 g (0.2 Mol) Anisol wurden mit 27.3 g (0.2 Mol) Oxal-esterchlorid und 40 g (0.3 Mol) Aluminiumchlorid in 200 ccm Nitrobenzol umgesetzt. Dabei wurde ein Teil des Nitrobenzols (50 ccm) zum Auflösen für das zutropfende Anisol benutzt. Ausb. 32.8 g (79% d. Th.); Sdp.₁₃ 178° bis 179°.

7) 3,4-Dimethoxy-phenylglyoxylsäureester aus Veratrol.

Ausb. 70% d. Theorie. Sdp.₁₀ 197°; Schmp. 44°.

8) 3,4-Diäthoxy-phenylglyoxylsäureester.

Die Umsetzung des Brenzcatechin-diäthyläthers, die wie bei dem entsprechenden Dimethyläther (Veratrol) durchgeführt wurde, ergab 81% d. Th. 3,4-Diäthoxy-phenylglyoxylsäureester. Sdp.₁₂ 201—202°; Schmp. 40—41°.

9) 4-Cyclohexyl-phenylglyoxylsäureester.

20.6 g (0.13 Mol) Cyclohexylbenzol wurden mit 13.7 g (0.1 Mol) Oxal-esterchlorid und 20 g (0.15 Mol) Aluminiumchlorid in 75 ccm Nitrobenzol umgesetzt. Ausb. 19.7 g = 76% d. Theorie. Sdp.₁₁ 214°.

10) Phenylglyoxylsäureester.

Zu einer Suspension von 30 g Aluminiumchlorid in 100 ccm Benzol ließ man unter kräftigem Rühren innerhalb 1 Stde. eine Lösung von 27.3 g

¹⁰⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 123, 273 [1929].

Oxalesterchlorid in 50 ccm Benzol zutropfen. Ausb. 18.7 g = 53% d. Th., ber. auf Oxalesterchlorid. Sdp.₁₈ 138—139°.

II) Mandelsäureester aus Phenylglyoxylsäureestern.

Die Umwandlung der Phenylglyoxylsäureester in Mandelsäureester geschah durch katalytische Hydrierung in alkohol. Lösung. Bei Verwendung dieses Lösungsmittels geht die Hydrierung selbst bei schwachem Erwärmen nicht über die Stufe des Mandelsäureesters hinaus. Von den Estern wurde 0.1 Mol in etwa 60 ccm Alkohol gelöst und die Lösung mit 1 g Palladium-Mohr versetzt. In den meisten Fällen war die Hydrierung (2.5 atü) auch bei Zimmertemperatur bereits in wenigen Minuten beendet. In Fällen, wo die Hydrierung träge verlief, wurde das Reaktionsgemisch auf 60—70° erhitzt. Nach beendeter Hydrierung wurde das Filtrat vom Katalysator eingedunstet und der Rückstand im Vak. abdestilliert.

Aus den erhaltenen Mandelsäureestern wurden durch Verseifen mit 10-proz. Natronlauge (etwa 10% Überschuß) die Mandelsäuren in der üblichen Weise gewonnen. Ihre Reinigung geschah durch Umkrystallisieren aus Benzol oder Wasser.

Die Tafel 1 enthält die Siedepunkte bzw. Schmelzpunkte der dargestellten Mandelsäureester und die Schmelzpunkte der zu diesen Estern gehörigen Carbonsäuren. Von den Säuren sind die unter 3, 4 und 5 angeführten noch unbekannt. Daß in ihnen die gesuchten Mandelsäuren vorliegen, ergibt sich aus der katalytischen Hydrierung ihrer Ester zu den zugehörigen Phenyl-

Tafel 1.

Ar	Ar. CH(OH).CO ₂ .C ₆ H ₅		Ar. CH(OH).CO ₂ H
	Sdp.	Schmp.	Schmp.
1) C ₆ H ₆	135° (12 mm)	29°	118°
2) 4-CH ₃ .C ₆ H ₄	144—145° (10 mm)	72°	144° ¹¹⁾
3) 4-C ₂ H ₅ .C ₆ H ₄	155° (11 mm)		141.5° ¹¹⁾
4) 4-CH ₃ .CH ₂ .CH ₂ .C ₆ H ₄ ..	163—165° (11 mm)		126° ¹²⁾
5) 4-C ₆ H ₁₁ .C ₆ H ₄	211° (11 mm)	87°	195°
C ₆ H ₁₁ = Cyclohexyl			
6) 4-CH ₃ O.C ₆ H ₄	173° (14 mm)	42°	108° ¹³⁾
7) 3.4-(CH ₃ O) ₂ .C ₆ H ₃	197—199° (18 mm)		
8) 3.4-(C ₂ H ₅ O) ₂ .C ₆ H ₃	192—193° (10 mm)		90.5° ¹⁴⁾
9) $\begin{matrix} 3\text{-CH}_3 \\ \\ 4\text{-CH}_3\text{O} \end{matrix} > \text{C}_6\text{H}_3$	174° (13 mm)		91.5° ¹⁵⁾
10) $\begin{matrix} 2\text{-CH}_3\text{O} \\ \\ 5\text{-CH}_3 \end{matrix} > \text{C}_6\text{H}_3$	174° (10 mm)		106° ¹⁶⁾

¹¹⁾ J. L. Riebsomer, J. Irvine u. R. Andrews, Journ. Amer. chem. Soc. **60** 1615 [1938].

¹²⁾ J. L. Riebsomer, R. Baldwin, J. Buchanan u. H. Burkett, Journ. Amer. chem. Soc. **60**, 2974 [1938].

¹³⁾ E. Knorr, B. **37**, 3174 [1904].

¹⁴⁾ 4.792 mg Sbst.: 10.495 mg CO₂, 2.94 mg H₂O.

C₁₂H₁₆O₃ (240.1). Ber. C 59.97, H 6.71. Gef. C 59.73, H 6.86.

¹⁵⁾ 4.948 mg Sbst.: 11.065 mg CO₂, 2.76 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₄ (196.1). Ber. C 61.19, H 6.17. Gef. C 60.99, H 6.24.

¹⁶⁾ 5.44 mg Sbst.: 12.205 mg CO₂, 3.01 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₄ (196.1). Ber. C 61.19, H 6.17. Gef. C 61.19, H 6.19.

essigestern. Die Schmelzpunkte der bekannten Mandelsäuren stimmten mit den Angaben der zitierten Literaturstellen überein.

III) Phenylessigester bzw. Phenylessigsäuren aus Phenylglyoxylsäureestern.

Bei der Bereitung von Phenylessigestern bzw. von Phenylessigsäuren aus Phenylglyoxylsäureestern konnte man die Isolierung der intermediär auftretenden Mandelsäureester durch folgende Arbeitsweise umgehen: Man hydrierte die Phenylglyoxylsäureester in Eisessig-Lösung zu Mandelsäureestern und setzte ihrer Lösung reaktionsfördernde Stoffe zu, wodurch die Hydrierung der Mandelsäureester zu Phenylessigester ermöglicht wurde.

Hydrierungen mit Schwefelsäure als Reaktionsförderer.

Im Hydriergefäß versetzte man 1 g Palladium-Mohr mit einer Lösung von $\frac{1}{20}$ Mol des jeweiligen Phenylglyoxylsäureesters in 70 ccm Eisessig. Hierauf schüttelte man die Lösung bei Zimmertemp. und etwa 2.5 atü, bis $\frac{1}{20}$ Mol Wasserstoff aufgenommen worden war. Das war in der Regel nach 5-10 Min. der Fall. Nunmehr fügte man zu dem Reaktionsgemisch $\frac{1}{20}$ Mol 98-proz. Schwefelsäure. Bei den meisten Umsetzungen gab man außerdem noch $\frac{1}{100}$ Mol Bromwasserstoff (gelöst in Eisessig) hinzu. Wir kennzeichnen in der folgenden Tafel die Umsetzungen, bei denen auch Bromwasserstoff hinzugesetzt wurde, durch +.

Nach diesen Zusätzen ließen sich die Hydrierungen bei Zimmertemp. (Druck etwa 2.5 atü) fortsetzen. Hierbei wurde der Wasserstoff in den Fällen, wo im aromatischen Rest als Substituenten nur Alkoxy-Gruppen vorlagen, rascher verbraucht als in Fällen, wo außer den Alkoxy-Gruppen Kohlenwasserstoff-Reste, z. B. Methylgruppen, vorhanden waren. Am trägsten reagierten Ester, die als Substituenten nur Kohlenwasserstoff-Reste enthielten. Die Hydrierungen wurden unterbrochen, nachdem insgesamt $\frac{1}{10}$ Mol Wasserstoff verbraucht worden war.

Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator mit so viel Pottasche versetzt, wie zur Neutralisation der Schwefelsäure und des Bromwasserstoffs benötigt wird. Darauf wurde der Eisessig möglichst vollständig abdestilliert. Der Rückstand wurde in etwa 100 ccm 4-proz. alkohol. Salzsäure gelöst und die Lösung 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Darauf wurde der Alkohol im Vak. abdestilliert, die äther. Lösung des Rückstandes nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen und kurze Zeit über Chlorcalcium getrocknet. Der beim Abdunsten des Eisessigs erhaltene rohe Phenylessigester wurde durch Destillation im Vak. gereinigt.

Bei einigen Versuchen wurde die Isolierung des Esters umgangen und der nach dem Abdestillieren des Eisessigs verbliebene Rückstand, wie früher¹⁷⁾ bei der Hydrierung von substituierten *O*-Acetyl-mandelsäureestern, zur Säure verseift.

Eine Zusammenstellung der Siedepunkte der bereiteten Arylessigester und der Schmelzpunkte der zugehörigen Arylessigsäuren enthält die Tafel 2. (Ausbeuten wenigstens 70% d. Th.).

¹⁷⁾ B. 74. 319 [1941].

Tafel. 2.

Ar	Ar. CH ₂ .CO ₂ .C ₂ H ₅ Sdp.	Ar. CH ₂ .CO ₂ H Schmp.
C ₆ H ₅	227° (760 mm)	76°
4-CH ₃ .C ₆ H ₄	124° (20 mm)	91°
4-C ₂ H ₅ .C ₆ H ₄	—	93°
4-CH ₃ .CH ₂ .CH ₂ .C ₆ H ₄	—	80.5 ¹⁸⁾
4-C ₆ H ₁₁ .C ₆ H ₄	—	78°
C ₆ H ₁₁ = Cyclohexyl		
+ 4-CH ₃ O.C ₆ H ₄	157—158° (19 mm)	86°
+ 3.4-(CH ₃ O) ₂ .C ₆ H ₃	174—175° (14 mm)	99—100°
+ 3.4-(C ₂ H ₅ O) ₂ .C ₆ H ₃	178—180° (14 mm)	79—80°
+ 3-CH ₃ >.C ₆ H ₃	—	93 ¹⁹⁾
4-CH ₃ O>.C ₆ H ₃		
+ 2-CH ₃ O 5-CH ₃ >.C ₆ H ₃	173—175° (15 mm)	131°

Hydrierungen mit Überchlorsäure als Reaktionsförderer.

$\frac{1}{20}$ Mol Phenylglyoxylsäureester wurde in 80 ccm Eisessig nach Zugabe von 1 g Palladium-Mohr so lange bei Zimmertemp. und 2 atü hydriert, bis die für die Bildung des Mandelsäurerestes nötige Menge Wasserstoff aufgenommen war. Danach kam die Hydrierung zum Stillstand oder ging nur noch äußerst träge weiter. Sie setzte nach Zugabe von 7 g 70-proz. Überchlorsäure wieder lebhaft ein. Von dem Wasserstoff, der zum Ersatz der Oxygruppe benötigt wird, wurden 50% in etwa 1 Stde. verbraucht. Die Hydrierung war in der Regel nach 4 Stdn. beendet.

Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator mit so viel Soda versetzt als zur Neutralisation der Überchlorsäure benötigt wird. Hierauf destillierte man den Eisessig im Vak. bei 40—45° ab und verseifte den zurückgebliebenen Arylessigester mit überschüss. etwa 10-proz. Kalilauge durch mehrstdg. Erhitzen.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte in der früher¹⁷⁾ angegebenen Weise. Die Ausbeuten und die Schmelzpunkte der Arylessigsäuren sind in der Tafel 3 zusammengestellt.

Tafel. 3.

Ar	Ar. CH ₂ .CO ₂ H Schmp.	Ausbeute
C ₆ H ₅	76°	90 %
4-CH ₃ .C ₆ H ₄	91°	62 %
4-C ₂ H ₅ .C ₆ H ₄	93°	50 %
4-CH ₃ .CH ₂ .CH ₂ .C ₆ H ₄	80°	78 %

Homoisovanillinsäure aus Isovanillin.

Isovanillin wurde nach der Vorschrift von H. W. Bersch⁷⁾ in den 3-[Carbäthoxy-oxy]-4-methoxy-mandelsäuremethylester umgewandelt. 15 g dieses Esters wurden in 100 ccm Eisessig nach Zugabe von 8 ccm 70-proz. Überchlorsäure und 2 g Palladium-Mohr bei Zimmertemp. hydriert. Sobald die Hydrierung träge verlief, wurde etwa 10 Min. auf 60° bis 70° erhitzt. Das geschah während der 14-stdg. Reaktionsdauer 3-mal. Nach

¹⁸⁾ C₁₁H₁₄O₂ (178.1). Ber. C 74.11, H 7.92. Gef. C 73.93, H 7.89.

¹⁹⁾ C₁₀H₁₂O₂ (180.1). Ber. C 66.63, H 6.72. Gef. C 66.63, H 6.68.

beendeter Hydrierung wurde im Filtrat vom Katalysator die Überchlorsäure durch die äquivalente Menge Soda neutralisiert und der Eisessig im Vak. bei 40—50° abdestilliert. Der Rückstand wurde in der von Bersch angegebenen Weise weiter verarbeitet. Dabei wurde mit gutem Erfolg reine Homoiovanillinsäure vom Schnp. 127—128° erhalten.

Hydrierungen mit Zinkchlorwasserstoffsäure als Reaktionsförderer.

Je $\frac{1}{20}$ Mol Phenylglyoxylsäureester wurde in 70 ccm Eisessig gelöst, mit 1 g Palladium-Mohr bei etwa 20° und 2 atü zum Mandelsäureester hydriert. Hierauf wurden etwa 2.3 g wasserfreies Zinkchlorid und 1 g Chlorwasserstoff (als etwa 5-proz. Eisessig-Lösungen) zugesetzt. Die dabei sich bildende Zinkchlorwasserstoffsäure förderte die Hydrierung der Mandelsäureester weniger stark als die Überchlorsäure. Die Hydrierungen waren nach etwa 8—10 Stdn. beendet.

Bei der Aufarbeitung wurde von den Angaben der 1. Versuchsreihe nur insofern abgewichen, als die äther. Lösung des Rückstandes, der beim Abdunsten des Eisessigs erhalten wurde, vor dem Waschen mit Natriumbicarbonatlösung zur Entfernung des Zinks mit verd. Salzsäure gewaschen wurde. Wir erhielten 70% [4-Methoxy-phenyl]-essigester und 81% [4-Methoxy-3-methyl-phenyl]-essigester aus den zugehörigen Phenylglyoxylsäureestern.

Substituierte Phenylelessigsäuren aus substituierten Mandelsäuren.

4-Äthyl-phenylelessigsäure aus 4-Äthyl-mandelsäure.

Eine Lösung von 9 g ($\frac{1}{20}$ Mol) 4-Äthyl-mandelsäure in 70 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 5 g konz. Schwefelsäure und 1 g Palladium-Mohr zunächst bei Zimmertemperatur und 3.5 atü hydriert. Da die Hydrierung bereits nach dem Verbrauch von etwa 15% der ber. Menge Wasserstoff sehr träge verlief, wurde sie bei 60° fortgesetzt. Sie war nach etwa 3 Stdn. beendet. Im Filtrat vom Katalysator wurde die Schwefelsäure mit der ber. Menge Soda neutralisiert, der Eisessig im Vak. abdestilliert, der Rückstand in Natronlauge gelöst und die von ungelösten Teilchen filtrierte Lösung mit Salzsäure angesäuert. Die ausgefällte 4-Äthyl-phenylelessigsäure wurde nach dem Trocknen aus Petroläther (Sdp. 50—75°) umkristallisiert. Schmp. 93°. Ausb. 72% d. Theorie.

Bei einem 2. Versuch wurden hydriert: 8 g 4-Äthyl-mandelsäure, gelöst in 70 g Eisessig unter Zusatz von 10 g 70-proz. Überchlorsäure und 1 g Palladium-Mohr. Die Hydrierung war bei einer Temperatur von etwa 60° in 2 Stdn. beendet. Aufarbeitung wie beim voranstehenden Versuch. Ausb. 77% reine 4-Äthyl-phenylelessigsäure.

4-Cyclohexyl-phenylelessigsäure aus 4-Cyclohexyl-mandelsäure.

11.7 g ($\frac{1}{20}$ Mol) 4-Cyclohexyl-mandelsäure wurden, in 100 ccm Eisessig gelöst, nach Zusatz von 10 g 70-proz. Überchlorsäure und 1 g Palladium-Mohr bei 60° und 3.5 atü hydriert, wobei innerhalb etwa $1\frac{1}{2}$ Stdn. die ber. Menge Wasserstoff verbraucht wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde aus Petroläther umkristallisiert (Sdp. 50—75°). Die reine Säure schmolz bei 78°. Ausb. 47% d. Theorie.