

widerlegt gelten. Eine größere Anzahl von Oxydationsversuchen mit den verschiedensten Oxydationsmitteln (alkalische Permanganat-Lösung, Chromsäure, Fehlingsche Lösung, verd. und konz. Salpetersäure, Perhydrol) erreichten ebenfalls nicht das gewünschte Ziel. Dagegen scheint über das Dioxim³¹⁾ eine Umwandlung in das Benzil möglich zu sein.

Oxydation von Hydrobenzoinen: Oxyhydrobenzoinen, die sich nach dem Darstellungsverfahren für Hydrobenzoin von S. Danilow³²⁾ in guter Ausbeute aus den entsprechenden Benzaldehyden erhalten ließen, konnten ebenfalls nicht zu den entsprechenden Benzilen oxydiert werden; es scheint, daß die Anwesenheit freier Oxy-Gruppen die Oxydation zu den gewünschten Produkten kompliziert.

Einwirkung von Natrium auf substituierte Benzoylchloride: Mehrere Versuche, das 2-Methoxy-benzoylchlorid mittels Natriums zum entsprechenden Benzil umzusetzen, waren erfolglos.

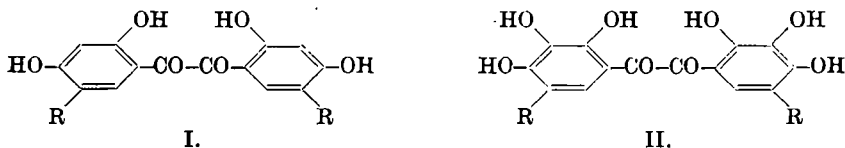
36. Ernst Schraufstätter: Über Benzile, II. Mittel.*): Dialkylresorcile und Dialkylpyrogallile.**)

[Aus dem Laboratorium Dr. R. Pfleger, Erlangen.]

(Eingegangen am 16. Oktober 1947.)

In Anbetracht der wesentlichen Steigerung der baktericiden Wirkung der Phenole durch Einführung von Alkylgruppen wurden eine Reihe von Dialkylresorcilen sowie deren Brom-Derivate und mehrere Dialkylpyrogallile mittels der Dicyansynthese hergestellt. Die bakteriostatische Wirkung dieser Verbindungen ist jedoch verhältnismäßig gering.

Orcin (5-Methyl-resorcil), liefert nach P. Karrer und J. Ferla¹⁾ unter den Bedingungen der Dicyansynthese nicht das entsprechende Benzil. Da sich ferner zeigte, daß die Dicyansynthese, wenn das Dicyan zwischen zwei Gruppen, die sich in *m*-Stellung befinden, eintreten müßte, versagt, bestand wenig Aussicht, 5-Alkyl-resorcine auf diesem Weg in Benzile überführen zu können. Aus den 4-Alkyl-resorcinen sowie den 4-Alkyl-pyrogallolen gelang es jedoch glatt, nach der in der I. Mitteilung*) beschriebenen Durchführung



R = Alkyl.

der Dicyansynthese die 5,5'-Dialkyl-resorcile (I) und 5,5'-Dialkyl-pyrogallile (II) zu erhalten.

³¹⁾ E. Noelting u. V. Kadiera, B. **39**, 2057 [1906].

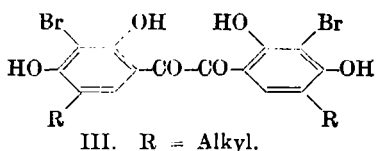
³²⁾ B. **60**, 2393 [1927].

*) I. Mittel.: H. Knobloch u. E. Schraufstätter, B. **81**, 224 [1948].

**) Für weitgehendste Unterstützung und wertvolle Ratschläge bin ich Hrn. Doz. Dr. R. Pfleger zu großem Dank verpflichtet.

¹⁾ Helv. chim. Acta **4**, 203 [1921].

Eigenartig ist, daß beim 4-Äthyl-resorcil die Ausbeute sogar besser ist als beim Resorcil. Auch das 4-Äthyl-pyrogallol reagierte in besserer Ausbeute zum entsprechenden Pyrogallil als Pyrogallol.



Mit zunehmender Kettenlänge des Alkyls nimmt sowohl bei den 4-Alkyl-resorcilen als auch bei den 4-Alkyl-pyrogallolen die Ausbeute an Benzil ab und beträgt beim Didecylresorcil nur noch 25%. Es zeigt sich also, wie bei vielen anderen Reaktionen von Ver-

bindungen mit Alkylresten, mit zunehmender Kettenlänge auch eine zunehmende Reaktionsträgheit. Die Bromierung der Dialkylresorcile ergab 3,3'-Dibrom-Derivate (III).

Die Farbigkeit der dargestellten Benzile steht in keinem Verhältnis zur Länge der Alkylreste, sondern wechselt von einem Derivat zum anderen. Bei den 5,5'-Dialkyl-resorcilen ist die Diäthylverbindung gelb, das Dipropylresorcil blaßgelb, das Dihexylresorcil gelbbraun und das Didecylresorcil gelb. Von den 3,3'-Dibrom-5,5'-dialkyl-resorcilen ist lediglich das 3,3'-Dibrom-5,5'-diäthyl-resorcil blaßgelb, während die anderen Homologen farblos sind.

Das 5,5'-Diäthyl-pyrogallil hat eine tiefgelbe Farbe, dagegen sind das 5,5'-Dipropyl- und das 5,5'-Dihexyl-pyrogallil nur blaßgelb. In Lösung (Alkohol oder Eisessig) sind alle aufgeführten Benzile, auch die im kristallisierten Zustand farblosen, gelb. Die Wasserlöslichkeit nimmt mit zunehmender Kettenlänge der Alkyle ab.

T. B. Johnson und F. W. Lane²⁾, die zuerst Alkyl-Derivate des Resorcins auf ihre bakterio-statische Wirkung untersuchten, konnten feststellen, daß die Wirkung mit zunehmender Kettenlänge des Alkyls ansteigt. E. Klarmann, dem die eingehende Untersuchung der Alkylphenole zu verdanken ist, zeigt in einer zusammenfassenden Arbeit³⁾, daß das Maximum der Wirkung, je nach den untersuchten Bakterien, bei einer Kettenlänge von C₅ bis C₈ erreicht wird. Diese Erscheinung wird von ihm als der „quasispezifische Effekt“ der Phenole bezeichnet. Die Wirkungssteigerung der Phenole durch Alkylgruppen ist sehr beträchtlich, so ist z.B. das 4-n-Hexyl-resorcil 180 mal wirksamer als das Resorcil:

Auch beim Pyrogallol steigt, nach Untersuchungen von C. Hart und H. Woodruff⁴⁾, durch Einführung von Alkylgruppen die baktericide Wirkung an.

Dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden auf ihre bakterio-statische Wirkung bei *Staph. aureus* in Bouillon untersucht (Tafel I, S. 237).

Es zeigte sich also bei den Dialkylresorcilen, daß bis zum Dibutylresorcil (Wirksamkeit 1:60000) eine Zunahme der bakterio-statischen Wirkung erfolgt. Bei längeren Alkylketten fällt die Wirkung wieder ab; Dihexylresorcil wirkt nur noch in einer Verdünnung von 1:40000. Das Didecylresorcil ist, wohl infolge seiner geringen Löslichkeit, unwirksam. Obwohl die Dialkylresorcile chemisch den Monoalkylresorcilen näher stehen, zeigen sie in ihrer biologischen Wirkung mehr eine Verwandtschaft zu den Dialkylresorcilen. E. Klarmann⁵⁾ fand, daß bei den Dialkyl-Derivaten des Resorcins bis zum Dipropylresorcil eine Wirkungssteigerung eintritt, während dann wieder ein langsamer Abfall der Wirkung zu beobachten ist. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei den Monoalkylresorcilen ein steiler, bis zum Alkylrest mit 7 C-Atomen dauernder Wirkungsanstieg, dem dann ein sehr rascher Abfall folgt.

Diisoamylresorcil ist weniger wirksam als das Dibutyl- oder das Dihexyl-Derivat. Auch in der Phenolreihe sind die Isoalkylverbindungen von geringerer Wirksamkeit als die isomeren Verbindungen mit normalen Alkylketten.

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **43**, 342 [1921].

³⁾ E. Klarmann, A. Shternov u. W. Gates, Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 2576 [1933].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 1957 [1936]. ⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 2359 [1926].

Tafel I. Bakteriostatische Wirkung und polarographische Halbstufenpotentiale der Benzile.

Verbindung	Wirksamkeit bei <i>Staph. aureus</i>	Volt
Resorcil	1:10000	-0.63
5.5'-Diäthyl-resorcil	1:10000	-0.64
3.3'-Dibrom-5.5'-diäthyl-resorcil	1:10000	-0.55
5.5'-Di- <i>n</i> -propyl-resorcil	1:15000	-0.52
3.3'-Dibrom-5.5'-dipropyl-resorcil	1:10000	-0.43
5.5'-Di- <i>n</i> -butyl-resorcil	1:60000	-0.62
3.3'-Dibrom-5.5'-dibutyl-resorcil	1:40000	-0.55
5.5'-Diisoamyl-resorcil	1:20000	-0.65
5.5'-Di- <i>n</i> -hexyl-resorcil	1:40000	-0.42
3.3'-Dibrom-5.5'-dihexyl-resorcil	1:40000	-0.39
5.5'-Di- <i>n</i> -decyl-resorcil	—+)	-0.38
3.3'-Dibrom-5.5'-didecyl-resorcil	—+)	—+)
Pyrogallil	1:60000	-0.46
5.5'-Diäthyl-pyrogallil	1:80000	-0.47
5.5'-Di- <i>n</i> -propyl-pyrogallil	1:20000	-0.53
5.5'-Di- <i>n</i> -hexyl-pyrogallil	1:20000	-0.46

+)) Konnte wegen zu geringer Löslichkeit nicht bestimmt werden.

Die Brom-Derivate der Dialkylresorcile entsprachen in ihrer Wirksamkeit etwa den nicht bromierten Verbindungen. Die Halogenierung brachte also keine Wirkungssteigerung mit sich. Ein Vergleich mit den analogen Halogen-alkylresorcinen ist leider nicht möglich, da die entsprechenden Alkylresorcine, die das Halogen zwischen den beiden Hydroxylgruppen tragen, noch nicht bekannt sind. Die 6-Chlor-4-alkyl-resorcine besitzen etwa die 3-fache Wirksamkeit der Alkylresorcine⁶⁾.

Äthylresorcin und Hexylresorcin, die unter den gleichen Bedingungen wie die Benzile auf ihre bakteriostatische Wirksamkeit untersucht wurden, zeigten bei *Staph. aureus* vollkommene Wachstumshemmung in einer Verdünnung von 1:6000 bzw. 1:40000. Diese Werte sind etwa von der gleichen Größenordnung wie diejenigen der entsprechenden Benzile. Auch der Unterschied zwischen der bakteriostatischen Wirkung des Pyrogallols (1:30000) und der des Pyrogallils (1:60000) ist nicht sehr groß. Dagegen ergab *p*-Bromphenol, dessen Wirkung 1:4000 betrug, nur $\frac{1}{100}$ der Wirksamkeit von Dibromsalicyl. Hier ist also ein ganz bedeutender Wirkungsunterschied zwischen dem substituierten Phenol und der analogen Benzilverbindung festzustellen.

Bei den Dialkylpyrogallilen übertraf lediglich das Diäthylpyrogallil die Wirkung des Pyrogallils, während das Dipropyl- und das Dihexylpyrogallil schwächer wirkten. Hier wird also das Maximum der Wirkung schon bei der Diäthylverbindung erreicht.

Polarographisches Verhalten der Benzile: Die Dialkylresorcile und -pyrogallile ergaben sämtlich ausgeprägte Stufen (Tafel I, Spalte 3). Als Grundlösung wurde n NH₄Cl (in 75-proz. Äthanol) verwendet. Die untersuchten Verbindungen wurden in Äthanol gelöst.

A. Winkel und G. Proske⁷⁾ gaben an, daß die Einführung von Alkylketten keinen Einfluß auf das Potential hat. Dies scheint jedoch nur für kürzere Alkylreste zu gelten, denn bei Dihexyl- und Didecylresorcil ist eine deutliche Potentialänderung zu bemerken. Bei den Brom-Derivaten wird wie üblich das Potential zu positiveren Werten verschoben.

Zusammenhänge zwischen bakteriostatischer Wirkung und dem polarographischen Reduktionspotential der Verbindungen lassen sich nicht erkennen.

Für tatkräftige und geschickte Unterstützung der Arbeit danke ich Frau Traude Deutsch und Hrn. Hans Heller.

⁶⁾ R. Read, F. Reddish u. M. Burlingame, Journ. Amer. chem. Soc. 56, 1377 [1934].

⁷⁾ B. 69, 1917 [1936].

Tafel 2. Darstellung von Resorcilen und Pyrogallilen.

Verbindung	Dargestellt aus	Kondensationsmittel	Ausbeute	Krystallform	Schmp.	Analyse
5.5'-Diäthyl-resorcil	25 g 4-Äthyl-resorcil	25 g Aluminiumchlorid	26 g (87% d.Th.)	Gelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	238° (Zers.)	$C_{18}H_{18}O_6$ (330.3) Ber. C 65.45 H 5.49 Gef. „ 65.34 „ 5.59.
5.5'-Di- <i>n</i> -propyl-resorcil	10 g 4- <i>n</i> -Propyl-resorcil	10 g Aluminiumchlorid	7.5 g (64% d.Th.)	Blaßgelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	230° (Zers.)	$C_{20}H_{22}O_6$ (358.4) Ber. C 67.02 H 6.19 Gef. „ 67.10 „ 6.27.
5.5'-Di- <i>n</i> -butyl-resorcil	10 g 4- <i>n</i> -Butyl-resorcil	10 g Aluminiumchlorid	6.8 g (59% d.Th.)	Blaßgelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	229° (Zers.)	$C_{22}H_{26}O_6$ (386.4) Ber. C 68.37 H 6.78 Gef. „ 68.21 „ 6.72.
5.5'-Diisoamyl-resorcil	15 g 4-Isoamyl-resorcil	15 g Aluminiumchlorid	5.2 g (30% d.Th.)	Orangegelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	248°	$C_{24}H_{30}O_6$ (414.5) Ber. C 69.54 H 7.30 Gef. „ 69.71 „ 7.29.
5.5'-Di- <i>n</i> -hexyl-resorcil	25 g 4- <i>n</i> -Hexyl-resorcil	25 g Aluminiumchlorid	16 g (56% d.Th.)	Gelbbraune Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	219° (Zers.)	$C_{26}H_{34}O_6$ (442.5) Ber. C 70.56 H 7.74 Gef. „ 70.56 „ 7.82.
5.5'-Di- <i>n</i> -decyl-resorcil	30 g 4- <i>n</i> -Decyl-resorcil	30 g Aluminiumchlorid	8 g (24% d.Th.)	Gelbe Nadeln aus Eisessig	204° (Zers.)	$C_{34}H_{50}O_6$ (554.7) Ber. C 73.61 H 9.09 Gef. „ 73.98 „ 8.93.
5.5'-Diäthyl-pyrogallil	13 g 4-Äthyl-pyrogallol	10 g Zinkchlorid	7.5 g (50% d.Th.)	Gelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	235° (Zers.)	$C_{18}H_{18}O_6$ (362.6) Ber. C 59.66 H 5.01 Gef. „ 59.62 „ 5.03.
5.5'-Di- <i>n</i> -propyl-pyrogallil	10 g 4- <i>n</i> -Propyl-pyrogallol	10 g Zinkchlorid	4.2 g (36% d.Th.)	Blaßgelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	210°	$C_{20}H_{22}O_6$ (390.4) Ber. C 61.53 H 5.68 Gef. „ 61.72 „ 5.71.
5.5'-Di- <i>n</i> -hexyl-pyrogallil	5 g 4- <i>n</i> -Hexyl-pyrogallol	5 g Zinkchlorid	1.2 g (21% d.Th.)	Blaßgelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	148°	$C_{26}H_{34}O_6$ (474.5) Ber. C 65.80 H 7.22 Gef. „ 65.67 „ 7.35

Beschreibung der Versuche.

Das 4-Äthyl-resorcin wurde nach E. Clemmensen⁸⁾ durch Reduktion von Resac-tophenon erhalten; dieses wurde nach S. Goepfer⁹⁾ dargestellt. Das für die Herstellung des 4-Propyl-resorcins erforderliche Propionylresorcin wurde nach A. Goldzweig und A. Kaiser¹⁰⁾ gewonnen und nach A. Sonn¹¹⁾ reduziert. 4-Butyl-resorcin entstand in guter Ausbeute nach den Angaben von T. Johnson und F. Lane¹²⁾. Die Darstellung des 4-Isoamyl-resorcins, des 4-Hexyl-resorcins und des 4-Decyl-resorcins erfolgte nach L. Dohme¹³⁾.

Die Alkylpyrogallole wurden nach den Angaben von M. C. Hart und E. H. Woodruff¹⁴⁾ hergestellt.

Die allgemeine Darstellungsvorschrift der Dialkylresorcile und der Dialkylpyrogallile ist die folgende: Das Alkylresorcin bzw. Alkylpyrogallol wird in absol. Äther gelöst (auf 1 g Sbst. 10 ccm Äther) und das Kondensationsmittel, bei den Resorcin-Derivaten Aluminiumchlorid, bei den Pyrogallol-Derivaten Zinkchlorid, zugefügt. Es wird nun mehrere Stunden getrockneter Chlorwasserstoff und Dicyan eingeleitet. Nach 3-tägig. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch auf ein Eis-Salzsäure-Gemisch gegossen. Die wäßr. Schicht wird abgetrennt und zum Sieden erhitzt, wobei die als Zwischenprodukt entstandene Diketimid-Verbindung zum Benzil verseift wird. Bei der hydrolyt. Spaltung der Diketimid-Verbindungen des 5.5'-Diisoamyl- und des 5.5'-Di-n-hexyl-resorcils erwies es sich als zweckmäßig, der wäßr. salzsauren Lösung etwas Alkohol zuzufügen. Die Diketimid-Verbindungen des 5.5'-Di-n-decyl-resorcils und des 5.5'-Di-n-hexyl-pyrogallils sind in Wasser praktisch unlöslich. Sie wurden daher am besten abgetrennt und die Verseifung zum Benzil in 50-proz. Methanol, dem etwas Salzsäure zugefügt wurde, vorgenommen.

Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse bei der Darstellung der einzelnen Benzilverbindungen sind in der Tafel 2 (S. 238) zusammengestellt.

Durch Behandeln der Resorcile mit der berechneten Menge Brom in Eisessig bei Zimmertemperatur wurden folgende Bromverbindungen dargestellt:

Tafel 3. Bromverbindungen von Resorcilen.

Verbindung	Krystallform	Schmp.	Analysen
3.3'-Dibrom-5.5'-diäthyl-resorcil	Blaßgelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	216° (Zers.)	C ₁₈ H ₁₆ O ₆ Br ₂ (488.1) Ber. C 44.39 H 3.30 Br 32.75 Gef. „ 44.22 „ 3.43 Br 32.96.
3.3'-Dibrom-5.5'-di-n-propyl-resorcil	Blaßgelbe Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	191°	C ₂₀ H ₂₀ O ₆ Br ₂ (516.2) Ber. C 46.53 H 3.91 Br 30.97 Gef. „ 46.28 „ 3.78 Br 30.76.
3.3'-Dibrom-5.5'-di-n-butyl-resorcil	Farblose Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	184°	C ₂₂ H ₂₄ O ₆ Br ₂ (544.3) Ber. C 48.55 H 4.45 Br 29.37 Gef. „ 48.47 „ 4.59 Br 29.05.
3.3'-Dibrom-5.5'-di-n-hexyl-resorcil	Fast farblose Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	149°	C ₂₆ H ₃₂ O ₆ Br ₂ (600.4) Ber. C 51.54 H 5.04 Br 26.62 Gef. „ 51.87 „ 5.21 Br 26.29.
3.3'-Dibrom-5.5'-di-n-decyl-resorcil	Farblose Nadeln aus 80-proz. Essigsäure	131°	C ₃₄ H ₄₄ O ₆ Br ₂ (712.6) Ber. C 57.31 H 6.79 Br 22.43 Gef. „ 57.42 „ 6.98 Br 22.65.

8) B. 47, 54 [1947].

9) Org. Syntheses 21, 103 (C. 1942 II, 1000).

10) Journ. prakt. Chem. [2] 43, 90 [1904].

11) B. 54, 773 [1921].

12) Journ. Amer. chem. Soc. 43, 357 [1921].

13) Journ. Amer. chem. Soc. 48, 1690 [1926].

14) Journ. Amer. chem. Soc. 58, 1957 [1936].