

und 800 mg Capronsäurenitril versetzt. Dann wurde unter Eiskühlung 3 Stdn. lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 12stdg. Stehenlassen im Eisschrank hatte sich das Imidchlorid als fester Körper abgeschieden. Es wurde nun mit absol. Äther ausgewaschen und zur Zersetzung 30 Min. mit Wasser gekocht. Die beim Abkühlen abgeschiedene kristalline Masse ließ sich aus Benzol (Sdp. 70–80°) umkristallisieren: weiße, prismatische Nadeln vom Schmp. 75–76°. Ausb. 33% d.Theorie.

$C_{14}H_{20}O_3$  (236.3) Ber. C 71.18 H 8.47 Gef. C 71.35 H 8.41 Mol.-Gew. 228

## 42. Richard Kuhn und Heinz A. Staab: Über den 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd

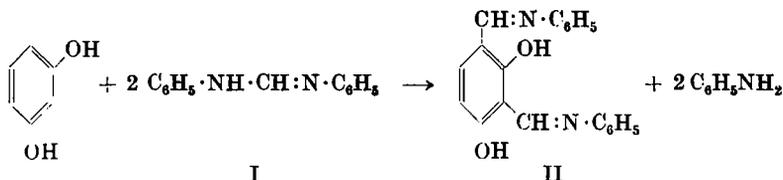
[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,  
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 21. Dezember 1953)

Aus Resorcin und *N,N'*-Diphenyl-formamidin läßt sich durch Schmelzen i. Vak., wobei das gebildete Anilin laufend abdestilliert, der 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd, der bisher nicht leicht zugänglich war, in Ausbeuten von 21–24% d.Th. gewinnen. Sieben Derivate des Dialdehyds werden beschrieben.

Aus Resorcin ist nach der Reimer-Tiemann-Synthese der in der Überschrift genannte Dialdehyd bereits 1877 erhalten worden<sup>1)</sup>. Die Umsetzung mit Chloroform und Alkali lieferte jedoch, wie die Entdecker erwähnten, unter Umständen den Dialdehyd nur in Spuren. Eine verbesserte Darstellungsvorschrift<sup>2)</sup> machte ihn in einer Ausbeute von 3.5% d.Th. zugänglich.

In 2 Stufen, nämlich über den  $\beta$ -Resorcyraldehyd, gelingt die Synthese besser. Doch konnten aus dem Resorcyraldehyd, wenn die zweite Aldehydgruppe nach Reimer-Tiemann eingeführt wurde<sup>3)</sup>, nur 13% und wenn sie mit Zinkcyanid nach Gattermann-Adams eingeführt wurde<sup>4)</sup>, nur 10% d.Th. an 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd erhalten werden.



Zur Gewinnung größerer Mengen, die wir für synthetische Versuche<sup>5)</sup> benötigten, kam die interessante Reaktion von Resorcin mit *N,N'*-Diphenylformamidin in Betracht, die J. B. Shoosmith und J. Haldane<sup>6)</sup> aufge-

<sup>1)</sup> F. Tiemann u. L. Lewy, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 2211 [1877].

<sup>2)</sup> W. Baker, A. W. W. Kirby u. L. V. Montgomery, J. chem. Soc. [London] **1932**, 2876. <sup>3)</sup> E. Späth u. P. H. Löwy, Mh. Chem. **71**, 369 [1938].

<sup>4)</sup> W. Gruber u. F. Traub, Mh. Chem. **77**, 423 [1947].

<sup>5)</sup> R. Kuhn u. H. A. Staab, Angew. Chem. **65**, 371 [1953]; R. Kuhn u. H. A. Staab, Chem. Ber. **87**, 262 [1954] (voranstehend).

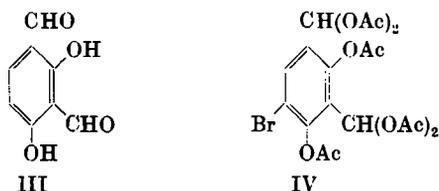
<sup>6)</sup> J. chem. Soc. [London], **1928**, 2704.

funden haben. Sie vollzieht sich beim Schmelzen der Komponenten und führt unter Austritt von 2 Moll. Anilin zur doppelten Schiffschen Base des gewünschten 2.4-Dioxy-isophthalaldehyds<sup>7)</sup>.

Sehr wahrscheinlich reagiert dabei das Resorcin als Cyclohexaen-dion<sup>8)</sup>, denn die analoge Reaktion mit dem nicht ketisierbaren Resorcin-dimethyläther führt zu keinem Erfolg<sup>9)</sup>. T. A. Geissmann, M. J. Schlatter, J. D. Webb und J. D. Roberts<sup>10)</sup> schlugen auf Grund von systematischen Reihenversuchen vor, Resorcin und *N.N'*-Diphenyl-formamidin 15 Min. auf 175° zu erhitzen, in 6*n*NaOH zu gießen und zunächst durch Wasserdampfdestillation bei alkalischer Reaktion das gebildete Anilin und anschließend bei saurer Reaktion den Dialdehyd überzutreiben. Sie gewannen so 9% d.Th. an Rohprodukt.

In eigenen Versuchen lieferte dieses Verfahren manchmal die angegebene Ausbeute, vielfach aber auch nur wenige mg, wenn 2–3 g zu erwarten gewesen wären. Senken kann man die Reaktionstemperatur nicht wesentlich, da dann nur 1 Formylgruppe unter Bildung von  $\beta$ -Resorcyaldehyd eintritt. Zusatz von 1–2 Mol% Hydrochinon drängte extrem schlechte Ausbeuten zurück, ohne eine Steigerung der besten Ausbeuten zu bewirken. Zusatz geringer Mengen von Ammoniumchlorid erwies sich als günstig, Zusätze abgestufter Mengen von Salzsäure und Borsäure brachten nichts ein.

Eine wesentliche Verbesserung wurde erst erzielt, als wir die Schmelze im Vakuum durchführten. Dadurch wird einerseits der Einfluß des Luft-sauerstoffs ausgeschaltet, so daß man ohne Zusatz von Hydrochinon die Reaktionsdauer bei 175° von 15 Min. auf 1½ Stdn. bis 2 Stdn. verlängern kann. Andererseits wird das bei der Umsetzung entstehende Anilin gleich abdestilliert, was nicht nur für den Ablauf der Reaktion, sondern auch für die weitere Verarbeitung (Verkürzung der alkalischen Wasserdampfdestillation auf wenige Minuten) von günstigem Einfluß zu sein scheint. In mehr als 30 Versuchen, unter denen keine „Ausreißer“ vorkamen, haben wir so den 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd(III) vom Schmp. 131° (Lit.: 127°<sup>3, 4, 6, 10)</sup>) in Ausbeuten von 21–24% d.Th. erhalten. Das Dioxim und das Dithiosemicarbazon des



Dialdehyds III, die man glatt erhält, sind bei *Mycobacterium tuberculosis* typ. *gallinaceus*, Stamm Stein, von beachtlicher bakteriostatischer Wirksamkeit. Dies gilt auch für das Dioxim und Dithiosemicarbazon des 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyds, den wir aus III mit Brom in Eisessig dargestellt haben. Es handelt sich um eine Verdoppelung der funktionellen Gruppen gegenüber den Oximen bzw. Thiosemicarbazonen des *o*- und *p*-Oxybenzaldehyds, die als bakteriostatisch wirkend schon länger bekannt sind. Eine Erhöhung bzw.

<sup>7)</sup> Shoesmith u. Haldane hielten ihn allerdings für 4.6-Dioxy-isophthalaldehyd.

<sup>8)</sup> Vergl. die Umsetzung von *N.N'*-Diphenyl-formamidin mit Acetylaceton und verwandten Verbindungen nach F. B. Dains, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 2504 [1902].

<sup>9)</sup> J. B. Shoesmith u. H. Haldane, J. chem. Soc. [London] **1925**, 2405.

<sup>10)</sup> J. org. Chemistry **11**, 751 [1948].

wesentliche Steigerung des Wirkungsvermögens scheint allerdings durch diese Art von „Verdoppelung“ nicht zustande zu kommen.

Durch Erwärmen von 5-Brom-2,4-dioxy-isophthalaldehyd mit Essigsäureanhydrid wurde 5-Brom-2,4-dioxy-isophthalaldehyd-hexaacetat (IV) vom Schmp. 151–152° erhalten.

Durch Untersuchungen von P. Pfeiffer<sup>11)</sup>, H.-J. Bielig<sup>12)</sup> u. a. sind Schiffsche Basen von der Art des Kondensationsproduktes aus 1 Mol. Äthylen-diamin mit 2 Moll. Salicylaldehyd als hervorragende Metall-Komplexbildner bekannt geworden. Da der 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd die funktionellen Gruppen des Salicylaldehyds doppelt enthält, war zu erwarten, daß man durch Kondensation mit Diaminen makromolekulare Komplexbildner erhalten werde. Versetzt man 1 Mol 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd, der in wenig Äthanol gelöst ist, bei 50° mit 1 Mol Äthyldiamin, so scheidet sich sofort ein gelber Niederschlag ab, der in allen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich, in Säuren (basische N-Atome) und in Alkalien (phenolische OH-Gruppen) aber löslich ist. Die hochmolekulare amorphe Substanz beginnt erst oberhalb von 300° sich zu zersetzen, ohne zu schmelzen. Eine Aufschlammung der Substanz bindet Kupfer-Ionen aus wäbr. Kupfersulfatlösung. Für spezielle Zwecke könnten hochmolekulare Ionenaustauscher dieses Typs von Interesse werden.

#### Beschreibung der Versuche

1. *N,N'*-Diphenyl-formamidin (I)<sup>9)</sup>: 510 g 99-proz. Ameisensäure und 2400 g Anilin werden im Laufe von 3 Stdn. in einem 6-l-Kolben im Sandbad auf etwa 150° erhitzt. Dabei destilliert das bei der Reaktion gebildete Wasser ab. Die Temperatur des Sandbades wird dann weiter langsam auf 250° gesteigert, bis ca. 1000–1100 g Anilin übergegangen sind. Der Rückstand, der außer Diphenyl-formamidin noch Formanilid und Anilin enthält, erstarrt im Eisschrank und wird aus Äthanol umkristallisiert. Weiße, lange Prismen vom Schmp. 137–138°. Ausb. 480–500 g.

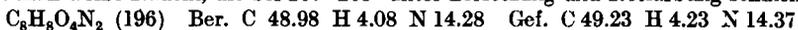
2. 2,4-Dioxy-isophthal-aldehyd (III): Je 39,2 g (0,2 Mol) *N,N'*-Diphenyl-formamidin und 16,5 g (0,15 Mol) Resorcin werden gut getrocknet und unter Zusatz von 200 mg Hydrochinon in einem 250-ccm-Kolben im Wasserstrahl-Vak. zunächst auf 100° erwärmt. Sobald eine homogene Schmelze entstanden ist, wird die Badtemperatur auf 180° erhöht. Das bei der nun einsetzenden Reaktion freiwerdende Anilin destilliert laufend über einen Destillationsaufsatz ab. Nach 1½ bis 2 Stdn. ist die Reaktion beendet, nachdem etwa 25 ccm Destillat übergegangen sind. Den Schmelzrückstand zerreibt man nach dem Erkalten in einer Reibschale zu einem feinen ziegelroten Pulver und kocht 10 Min. mit 150 ccm 25-proz. Natronlauge. Dann wird etwa 10 Min. Wasserdampf eingeleitet, bis kein Anilin mehr übergeht. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wird erneut mit Wasserdampf destilliert, wobei sich schon im Kühler die gelblich-weißen Kristalle von 2,4-Dioxy-isophthalaldehyd abscheiden. Zur Reinigung wird nochmals dampfdestilliert und dann aus Wasser/Äthanol (1:1) unter Zusatz von einigen Tropfen verd. Salzsäure umkristallisiert. Man erhält so rein weiße Nadeln vom Schmp. 129–130°. Ausb. 3,5 bis 4,0 g (21–24% d.Th.).

$C_8H_6O_4$  (166) Ber. C 57,83 H 3,61 Gef. C 57,81 H 3,66

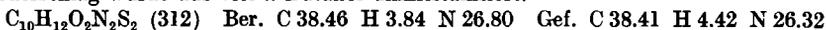
<sup>11)</sup> P. Pfeiffer, E. Breith, E. Mübbe u. T. Tsumatsi, Liebigs Ann. Chem. 503, 84 [1933]; P. Pfeiffer, Th. Herse, H. Pfitzner, W. Scholl u. H. Thielert, J. prakt. Chem., N. F. 149, 217 [1937].

<sup>12)</sup> H.-J. Bielig u. E. Bayer, Liebigs Ann. Chem. 580, 135 [1953].

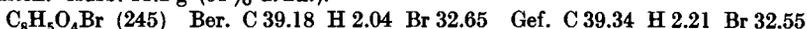
3. 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dioxim: 1.66 g 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd in alkoholischer Lösung wurden mit einer möglichst konzentrierten wäßr. Lösung von 2.8 g (4 Moll.) Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt. Dann machte man mit Sodalösung alkalisch und ließ 15 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Aus Wasser erhält man weiße Nadeln, die bei 207–208° unter Zersetzung und Rotfärbung schmelzen.



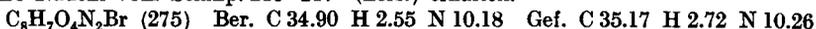
4. 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon: Thiosemicarbazid (2 Moll.) und 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd (1 Mol.) ließen wir in 80-proz. Alkohol 3 Stdn. bei Zimmertemperatur und dann 24 Stdn. im Eisschrank stehen. Der erhaltene Niederschlag wurde aus viel *n*-Butanol umkristallisiert.



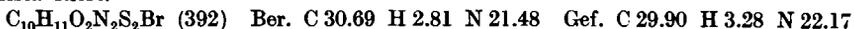
5. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd: 8.3 g 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd in 150 ccm Eisessig wurden bei Zimmertemperatur mit 10 g Brom in 20 ccm Eisessig versetzt. Man erwärmte dann noch 1 Stde. auf dem Wasserbad, verdünnte mit Wasser und kristallisierte den abgesaugten und zweimal mit je 50 ccm Wasser gewaschenen Niederschlag aus Äthanol um. Es wurden lange, gelblich-weiße Nadeln vom Schmp. 169° erhalten. Ausb. 11.2 g (91% d.Th.).



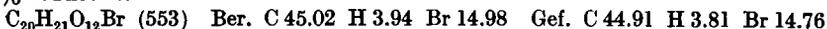
6. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dioxim: 2.45 g 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd wurden mit 2.8 g Hydroxylamin-Hydrochlorid so umgesetzt wie bei der Darstellung des 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dioxims. Aus Wasser wurden weiße Nadeln vom Schmp. 215–217° (Zers.) erhalten.



7. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon: Die Darstellung dieser Verbindung geschah wie die des 2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazons. Die in allen Lösungsmitteln schwerlösliche Substanz wurde aus *n*-Butanol umkristallisiert.



8. 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-hexaacetat<sup>13)</sup>: 300 mg 5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd wurden bei 20° mit 3 ccm Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 10stdg. Stehenlassen erwärmte man noch 1/2 Stde. auf dem Dampfbad. Die beim Versetzen mit 25 ccm Wasser ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert: weiße, große Prismen vom Schmp. 151–152°. Ausb. 62% d.Theorie.



9. Bakteriostatische Teste

*Mycobacterium tuberculosis* typ. *gallinaceus*, Stamm Stein, auf Dubos-Nährboden

Getestete Substanz	Nach 8 Tagen	Nach 14 Tagen
Salicylaldehyd . . . . .	0	0
2.4-Dioxy-isophthalaldehyd . . . . .	2·10 <sup>-4</sup>	0
5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd . . . . .	0	0
2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dioxim . . . . .	—	2·10 <sup>-4</sup>
5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dioxim . . . . .	2·10 <sup>-4</sup>	0
2.4-Dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon . . . . .	—	2·10 <sup>-5</sup>
5-Brom-2.4-dioxy-isophthalaldehyd-dithiosemicarbazon . . . . .	—	2·10 <sup>-4</sup>

Frau A. Birkofer möchten wir für die Durchführung der bakteriostatischen Teste sehr danken.

<sup>13)</sup> Das entsprechende Hexaacetat des 2.4-Dioxy-isophthalaldehyds, das wir zuerst unter den Bedingungen der Perkin-Synthese erhalten haben, hielten wir auf Grund seiner Darstellungsweise und seiner Analyse ursprünglich für ein Trihydrat des 2.4-Dioxyphenylen-1.3-diacrylsäure-dilactons (s. hierzu Dissertat. H. A. Staab, Univ. Frankfurt, 1953).