

15. Darstellung und antibakterielle Wirksamkeit einiger im Kern substituierter Derivate des Gentisinalkohols

(2. Mitt. über antibakterielle Stoffe¹⁾)

von **J. Renz.**

(29. X. 46.)

In einer vorhergehenden Arbeit¹⁾ konnten wir zeigen, dass der von einem Schimmelpilz gebildete Gentisinalkohol (= 2,5-Dioxybenzylalkohol) in vitro gegenüber Staphylokokken eine antibakterielle Wirksamkeit aufweist, welche der des Patulins, eines bei mehreren niederen Pilzen verbreiteten Stoffes, gleichkommt. Die Prüfung von einigen Derivaten des Gentisinalkohols führte zu dem Ergebnis, dass für das Zustandekommen der vollen Wirkung sowohl die phenolischen Hydroxyle als auch das primäre, alkoholische Hydroxyl unbesetzt sein müssen.

Es ist schon länger und auf Grund von zahlreichen Beispielen bekannt, dass die wachstumshemmende Wirkung von Phenolen und Phenolcarbonsäuren auf Bakterien und niedere Pilze durch Einführung von Alkylresten gesteigert werden kann. In diesem Zusammenhang ist besonders das Resorcin zu erwähnen, das nach Substitution seines Kernes mit Alkylresten bedeutend wirksamer wird²⁾. Diese Steigerung verläuft parallel mit der Änderung von physikalischen Eigenschaften, insbesondere mit der Eigenschaft, die Oberflächenspannung der wässrigen Lösung zu beeinflussen³⁾. Auch bei der Resorcincarbonsäure hatte die Einführung von Alkylresten eine Erhöhung der Wirkung zur Folge⁴⁾. Vom gleichen Gesichtspunkt aus wurden eine Reihe von Alkylphenolen, Alkylkresolen und Alkylguajakolen⁵⁾ sowie halogenhaltige Abkömmlinge von Alkylphenolen untersucht⁶⁾.

Aber nicht nur die Einführung von Kohlenwasserstoffresten in den Kern dieser phenolischen Substanzen, sondern auch die Veresterung von Phenolcarbonsäuren mit höheren Alkoholen führte in

¹⁾ 1. Mitt., Helv. **30**, 1 (1947).

²⁾ *T. B. Johnson* und *F. W. Lane*, Am. Soc. **43**, 348 (1921); *V. Leonhard*, Sci. **62**, 408 (1925); *A. R. L. Dohme*, *E. H. Cox* und *E. Miller*, Am. Soc. **48**, 1688 (1926).

³⁾ *V. Leonhard* und *M. Frobisher*, J. Urol. **15**, 1 (1926).

⁴⁾ *F. Hoffmann-La Roche*, D.R.P. 464529; C. **1928**, II, 1487; *L. Bleyer*, Bioch. Z. **181**, 291 (1929).

⁵⁾ *L. F. Rettger*, *W. N. Plastridge* und *G. Valley*, Ztrbl. Bakt., 1. Abt., Originale **111**, 291 (1929); *C. E. Coulthard*, *J. Marshall* und *F. L. Pyman*, Soc. **1930**, I, 280. Ferner U.S.P. 2198349 vom 23. April 1940.

⁶⁾ U.S.P. 2171495 vom 29. August 1939; U.S.P. 2176010 vom 10. Oktober 1939.

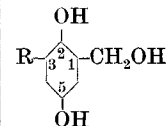
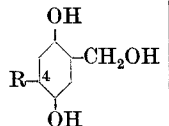
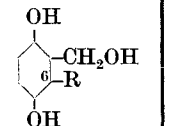
den meisten Fällen zu einer Steigerung der Wirkung gegenüber Bakterien und niederen Pilzen. Von *Sabalitschka* und *Tietz*¹⁾ sind mehrere derartige Verbindungen, auch Ester der sich vom Hydrochinon ableitenden Gentisinsäure, dargestellt und geprüft worden. So steigt z. B. die Wirksamkeit der Guajakolcarbonsäure durch Veresterung mit Benzylalkohol auf das 15-fache — gemessen an der Hemmung der Hefegärung — und die Wirksamkeit der Gentisinsäure nach Veresterung mit Propylalkohol auf das ca. 5-fache.

Bei allen erwähnten Verbindungen gelang es, durch Einführung von lipophilen Gruppen die bakteriostatische oder antiseptische Wirksamkeit der Grundkörper zu steigern. Ausser der Gentisinsäure sind bisher noch keine Derivate des Hydrochinons in diesem Zusammenhang untersucht worden. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, die durch Einführung von Alkyl- bzw. von Aralkylresten in den Kern des Gentisinalkohols entstehenden neuen Verbindungen auf ihre antibakterielle Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken zu prüfen²⁾.

Zur Untersuchung dieser Frage synthetisierten wir die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Substanzen³⁾.

Tabelle I.

Schmelzpunkte und Molekulargewichte von Homologen des Gentisinalkohols.

R ==	Mol. Gew.			
Methyl	154	106—107°	156°	131—132°
Äthyl	168	81—82°	116°	
Propyl	182	68—69,5°		
Allyl	180	54—57°		
Butyl	196	71—73°		
Isovaleryl . .	210	61—62°		
Hexyl	224	82°	114°	
β-Phenyläthyl	244	111—112°		

Der einfachste Weg zur Darstellung dieser Verbindungen, nämlich die direkte Einführung der Aldehydgruppe in das Hydrochinon bzw. die alkylierten Hydrochinone, stösst auf Schwierigkeiten. Während es beim Hydrochinon selbst noch gelingt, nach der *Reimer-Tiemann*-schen Synthese mit Chloroform und Alkali den Gentisinaldehyd zu erhalten⁴⁾, so werden die Ausbeuten schon beim Toluhydrochinon⁵⁾

¹⁾ *Th. Sabalitschka* und *H. Tietz*, Arch. Pharm. **269**, 545 (1931).

²⁾ Bakteriologische Untersuchung von Dr. *A. Brack*.

³⁾ Unter Mitarbeit von Dr. *E. Seebeck*.

⁴⁾ *O. Neubauer* und *L. Flatow*, Z. physiol. Chem. **52**, 380 (1907).

⁵⁾ Es entsteht dabei zur Hauptsache der 2,5-Dioxy-6-methyl-benzaldehyd.

so gering, dass diese Methode nicht mehr anwendbar ist. Ebenso erhielten wir nach *Gattermann-Koch* mit Kohlenoxyd und Blausäure und nach *Karrer*¹⁾ mit Bromcyan negative Resultate, da bei diesen Synthesen die Aldehydgruppe eine zur Hydroxylgruppe freie p-Stellung bevorzugt.

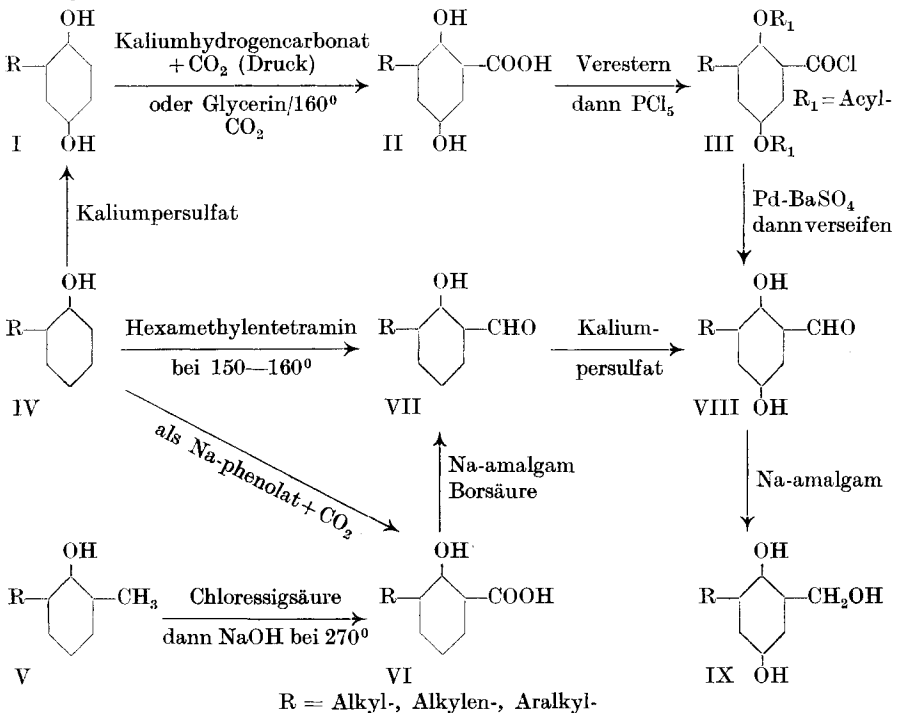
Als Ausgangssubstanz für unsere Synthesen benutzten wir sowohl die alkylierten Hydrochinone (I), als auch die o-alkylierten Phenole. Ausgehend von den ersteren gelangten wir durch Einführung einer Carboxylgruppe in den Ring zu den entsprechenden alkylierten Hydrochinoncarbonsäuren (II). Diese bilden sich sowohl in wasserfreiem Medium mit Kohlendioxyd in Gegenwart von Glycerin oder auch in wässrigem Medium in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat unter Druck. Dabei entstehen 2 isomere Verbindungen, welche durch fraktionierte Krystallisation getrennt werden können. Bei einem von beiden Isomeren konnte die Lage der Alkylseitenkette in m-Stellung zur Carboxylgruppe (d. h. Stellung 3) festgelegt werden. Dazu wurde der entsprechende Aldehyd verglichen mit dem aus o-alkylierten Phenolen nach den unten gemachten Angaben synthetisierten Aldehyd, bei welchem die 3-Stellung der Seitenkette gesichert ist. Bei der zweiten isomeren Verbindung kann die Carboxylgruppe entweder in 4- oder in 6-Stellung eingetreten sein (vgl. hierzu die Formeln in Tabelle 1). Zwischen diesen beiden Möglichkeiten konnte mit Hilfe der Eisen(III)-chloridreaktion entschieden werden. Die aus dem o- und m-Kresol dargestellten drei Methylgentisinaldehyde (Tabelle 1), in denen die Stellung der Substituenten gesichert ist, zeigten nämlich deutliche Unterschiede in der Farbe der Eisen(III)-chloridreaktion. Beim 2,5-Dioxy-3-methyl-benzaldehyd entsteht ein beständiges Grasgrün, beim 2,5-Dioxy-4-methyl-benzaldehyd beobachtet man einen Übergang von Grün in beständiges Olivgrün und beim 2,5-Dioxy-6-methyl-benzaldehyd einen Übergang von Grün in ein beständiges Braun bis Braunrot. Gleich wie die 3-Methylverbindung verhalten sich auch die höheren von uns dargestellten 3-Alkylderivate, welche alle eine beständige grasgrüne Färbung geben. Die fraglichen Isomeren zeigen mit Eisen(III)-chlorid einen Übergang von Grün nach Olivgrün und verhalten sich somit wie die 4-Methylverbindung. Die Alkylseitenkette darf also mit grosser Wahrscheinlichkeit in 4-Stellung angenommen werden.

Die Reduktion der alkylierten Hydrochinoncarbonsäuren zu den Aldehyden verläuft nicht bei allen Verbindungen gleichartig. Die Gentisinsäure (Hydrochinoncarbonsäure) und die Methyl-gentisinsäure werden mit Hilfe von Natriumamalgam in Gegenwart von Borsäure zum Aldehyd reduziert. Schon bei der Äthyl-gentisinsäure führt die Reduktion unter diesen Bedingungen z. T. zu rotgefärbten

¹⁾ P. Karrer, Helv. 2, 89 (1918).

Kondensationsprodukten. Die alkylierten Gentisinsäuren wurden deshalb in ihre Säurechloride (III) übergeführt, welche mit einem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator zu den entsprechenden Aldehyden (VIII) reduziert wurden. Diese konnten dann mit Natriumamalgam in die alkylierten Gentisinalkohole (IX) übergeführt werden.

Ein einfacherer Weg zur Synthese von in 3-Stellung alkylierten Gentisinaldehyden (VIII) ging von den o-Alkylphenolen (IV) aus. Es gelang nur mit schlechter Ausbeute, in diese Verbindungen die Aldehydgruppe in o-Stellung zur Hydroxylgruppe nach der Methode von *Reimer-Tiemann* einzuführen. Hingegen konnten wir mit Hexamethylentetramin in Gegenwart von Glycerin-borsäure-ester nach der Methode von *J. C. Duff*¹⁾ in das o-alkylierte Phenol die Aldehydgruppe in o-Stellung zum Hydroxyl einführen. Nach diesem Verfahren stellten wir die in 3-Stellung alkylierten Salicylaldehyde (VII) dar. In diese konnten wir mit Kaliumpersulfat die zweite Hydroxylgruppe einführen und erhielten so die gesuchten alkylierten Gentisinaldehyde (VIII).



Da die Ausbeuten bei den erwähnten Umsetzungen noch nicht befriedigend waren, versuchten wir noch einige andere Möglichkeiten zur Synthese dieser Körper, ohne jedoch bessere Ergebnisse erzielt

¹⁾ *J. C. Duff, Soc. 1941, 547.*

zu haben. Als Ausgangsmaterial für solche Versuche verwendeten wir das 2-Oxy-3-butyltoluol¹⁾ (V). Dieses wurde mit Chloressigsäure in die 2-Butyl-kresoxyessigsäure übergeführt und dann in einer Natronschmelze bei 270° mit Luft oxydiert, wobei die 2-Oxy-3-butyl-benzoessäure (VI) in ca. 25-proz. Ausbeute erhalten wurde.

Diese Säure kann in borsaurer Lösung mit Natriumamalgam bei Gegenwart von p-Toluidin in die *Schiff'sche* Base des 2-Oxy-3-butyl-benzaldehyds übergeführt werden, welche nach Zerlegung mit verdünnten Säuren und durch Oxydation mit Kaliumpersulfat den 3-Butyl-gentisinaledehyd (VIII) liefert.

Wir versuchten weiterhin, die Carboxylgruppe nach der *Kolbe-*schen Synthese in die o-Alkylphenole einzuführen, eine Reaktion, die, vom o-Kresolnatrium ausgehend, ohne Schwierigkeit und in guter Ausbeute verläuft. Bei den höher alkylierten Phenolen traten aber unerwartete Schwierigkeiten auf. So gelang z. B. die Darstellung des o-Butyl-phenolnatriums nur mühsam und unvollständig, da z. T. weitgehende Verharzung der ausserordentlich hygroskopischen Masse erfolgte. Immerhin konnte auch in diesem Fall das Produkt mit Kohlensäure umgesetzt werden und es entstand — wenn auch in geringer Ausbeute — die gesuchte 2-Oxy-3-butyl-benzoessäure (VI).

Die antibakterielle Wirksamkeit der in dieser Arbeit beschriebenen Homologen des Gentisinalkohols geht aus Tabelle II hervor.

Tabelle II.

Vergleich der Wirksamkeiten verschiedener Homologen des Gentisinalkohols in äquimolekularen Konzentrationen im Staphylokokken-Plattentest²⁾.

Substanz	MG.	Durchmesser der wachstumsfreien Zone in mm			
		10 ⁻² molar	5 × 10 ⁻³ molar	2 × 10 ⁻³ molar	10 ⁻³ molar
Gentisinalkohol	140	32	29,5	25	23
3-Methyl-gentisinalkohol ³⁾ . . .	154	32	29	26	23,5
3-Äthyl-gentisinalkohol	168	32	29	26	23,5
3-Propyl-gentisinalkohol	182	32	30	25	23
3-Allyl-gentisinalkohol	180	32	29	24	22
3-Butyl-gentisinalkohol	196	32	29	25	22
3-Isovaleryl-gentisinalkohol . . .	210		30	26	22,5
3-Hexyl-gentisinalkohol	224		30	26	23
3-Phenyläthyl-gentisinalkohol . .	244		29	26	22

¹⁾ C. Coulthard und J. Marshall, Soc. 1930, 286.

²⁾ Schotte-Pepton-Agar (Milchschotte, 0,2% Pepton, 2% Agar), p_H 7,4; *Staphylococcus aureus* Stamm 114, Lochdurchmesser 13 mm.

³⁾ Die im Versuchsteil noch beschriebenen Isomeren des 3-Methyl-, 3-Äthyl- und 3-Hexyl-gentisinalkohols zeigen praktisch die gleiche Wirksamkeit wie die hier angeführten Verbindungen.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Homologen des Gentisinalkohols in äquimolekularen Konzentrationen die gleiche Wirksamkeit im Staphylokokken-Test aufweisen. Die durch die Einführung der Alkyl-, Alkylen- oder Aralkylreste in den Kern des Gentisinalkohols auftretenden Änderungen der physikalischen Eigenschaften, insbesondere der Löslichkeit und der Molekelgrösse, haben demnach keinen Einfluss auf die antibakterielle Wirksamkeit im Plattentest.

Experimenteller Teil.

Methyl-gentisinalkohole.

2,5-Dioxy-3-methyl-benzaldehyd (3-Methyl-gentisin-aldehyd). Als Ausgangsmaterial diente der aus o-Kresol nach der *Reimer-Tiemann'schen* Methode dargestellte 2-Oxy-3-methyl-benzaldehyd¹⁾, welcher bei 203—205°/730 mm siedet.

8 g des Aldehyds werden in 40 cm³ 5-proz. Natronlauge aufgenommen. Zu dieser Lösung werden abwechselungsweise und in kleinen Portionen innerhalb 1 Stunde insgesamt 20 cm³ 40-proz. Natronlauge und 150 cm³ einer 10-proz. Kaliumpersulfatlösung hinzugefügt. Während der Zugabe soll die Temperatur des Gemisches nicht über 40° steigen. Nachdem das Reaktionsgemisch noch 48 Stunden bei 20° gestanden hatte, wird es mit konz. Salzsäure gerade kongosauer gemacht. Dabei entsteht eine harzige Fällung, von welcher abfiltriert wird. Das Filtrat wird zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial (2—3 g) ausgeäthert. Die wässrige Lösung wird daraufhin mit 1/6 ihres Volumens konz. Salzsäure versetzt und im Wasserbad auf 70° aufgeheizt. Dadurch wird der bei der Persulfatoxydation gebildete Schwefelsäure-ester der Dioxyverbindung aufgespalten. Nach dem Abkühlen der Lösung wird von wenig schwarzer, harziger Fällung abfiltriert und dann das Filtrat mehrmals ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wird eingedampft. Der dunkelbraune, zum Teil krystalline Rückstand wird mit heissem Benzol ausgezogen, wobei dunkelbraune Harze ungelöst zurückbleiben. Die Benzolösung hinterlässt nach dem Eindampfen 1,85 g eines Rohproduktes, welches aus siedendem Hexan (ca. 150-fache Menge) umkrystallisiert wird. Es werden grobe Prismen erhalten (1,2 g), welche bei 130° schmelzen. Zur Analyse wird das Präparat zuerst in ätherischer Lösung durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd filtriert und dann im Hochvakuum sublimiert.

3,108 mg Subst. gaben 7,200 mg CO₂ und 1,510 mg H₂O
 C₈H₈O₃ (152,06) Ber. C 63,13 H 5,31%
 Gef. „ 63,18 „ 5,44%

Die wässrig-alkoholische Lösung des 3-Methyl-gentisin-aldehyds färbt sich mit Eisen(III)-chlorid rein grün.

2,5-Dioxy-3-methyl-benzylalkohol (= 3-Methyl-gentisinalkohol). Zur Lösung von 0,5 g des Aldehyds in 30 cm³ 50-proz. Alkohol werden unter Rühren innerhalb 3 Stunden allmählich 10 g 2-proz. Natriumamalgam zugegeben. Die Reaktion der Versuchslösung wird durch Zugabe von Essigsäure stets schwach sauer gehalten. Die anfangs gelbe Lösung verfärbt sich allmählich hell rotbraun. Nachdem alles Amalgam aufgebraucht ist, wird die Lösung eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit warmem Essigester ausgezogen. Die Essigesterlösung hinterlässt nach dem Einengen 0,46 g eines öligen Rückstandes, welcher rasch durchkrystallisiert. Der rohe Alkohol wird in 50 cm³ siedendem Chloroform gelöst. Aus der am Dampfbad auf etwa das halbe Volumen konzentrierten Lösung scheiden sich beim Abkühlen derbe Nadeln ab, welche bei 106—107° schmelzen und gut wasserlöslich sind.

3,150 mg Subst. gaben 7,212 mg CO₂ und 1,850 mg H₂O
 C₈H₁₀O₃ (154,1) Ber. C 62,30 H 6,55%
 Gef. „ 62,44 „ 6,57%

¹⁾ *F. Tiemann* und *C. Schotten*, B. 11, 773 (1878); *J. C. Duff*, Soc. 1941, 547.

2,5-Dioxy-4-methyl-benzaldehyd (= 4-Methyl-gentisinaldehyd). Als Ausgangsmaterial verwendeten wir den 2-Oxy-4-methyl-benzaldehyd¹⁾, welcher aus m-Kresol mit Chloroform und Natronlauge dargestellt wurde und bei 60° schmilzt. Als Nebenreaktion entstand hierbei der isomere, flüssige 2-Oxy-6-methyl-benzaldehyd.

Die Einführung der zweiten Hydroxylgruppe mit Kaliumpersulfat wird wie oben beschrieben durchgeführt. Aus 7 g 2-Oxy-4-methyl-benzaldehyd werden 1,7 g des rohen Hydrochinonaldehyds gewonnen. Dieser wird aus siedendem Chloroform umkrystallisiert. Beim Abkühlen scheiden sich derbe, gelbe Prismen ab (1,2 g), welche bei 152—153° schmelzen. Der Aldehyd wird zur Analyse im Hochvakuum sublimiert.

3,274 mg Subst. gaben 7,506 mg CO₂ und 1,561 mg H₂O
 C₈H₈O₃ (152,06) Ber. C 63,13 H 5,31%
 Gef. „ 63,30 „ 5,40%

Der 4-Methyl-gentisinaldehyd gibt mit Eisen(III)-chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung eine Grünfärbung, welche in ein Olivgrün übergeht.

2,5-Dioxy-4-methyl-benzylalkohol (= 4-Methyl-gentisinalkohol). Der 2,5-Dioxy-4-methyl-benzaldehyd wird, wie vorher beschrieben, mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung reduziert. Aus 0,5 g werden 0,46 g roher Alkohol erhalten. Dieser wird in 2,5 cm³ Methylalkohol gelöst und die helle, rotbraune Lösung mit 50 cm³ warmem Chloroform vermischt. Aus der klar filtrierten Lösung scheiden sich allmählich Nadeln ab, welche nach nochmaligem Umkrystallisieren bei 156—157° schmelzen. Die Verbindung ist leicht wasserlöslich.

3,199 mg im Hochvakuum bei 60° getrocknete Subst. gaben 7,329 mg CO₂ und 1,901 mg H₂O

C₈H₁₀O₃ (154,1) Ber. C 62,30 H 6,55%
 Gef. „ 62,48 „ 6,65%

2,5-Dioxy-6-methyl-benzaldehyd (= 6-Methyl-gentisinaldehyd). Der im obigen Versuch als Nebenprodukt abgetrennte flüssige 2-Oxy-6-methyl-benzaldehyd wird zur Reinigung mehrmals destilliert. Der Siedepunkt liegt bei 215—220°/730 mm. Beim Abkühlen in einer Kältemischung krystallisiert der Aldehyd aus.

Die zweite Hydroxylgruppe wird mit Kaliumpersulfat eingeführt. Aus 8 g Aldehyd werden 1,6 g eines benzollöslichen Rohkrystallisates erhalten, welches zuerst aus siedendem Benzol, dann aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert wird. Man erhält gelbe Spiesse und Nadeln, welche bei 209° unter Zersetzung schmelzen. Der Aldehyd kann auch aus siedendem Hexan oder Chloroform gereinigt werden und krystallisiert aus heissem Wasser in feinen gelben Nadeln. Zur Analyse wird er im Hochvakuum sublimiert. Die Verbindung schmilzt bei 209°.

3,179 mg Subst. gaben 7,418 mg CO₂ und 1,562 mg H₂O
 C₈H₈O₃ (152,06) Ber. C 63,13 H 5,31%
 Gef. „ 63,46 „ 5,50%

Der 6-Methyl-gentisinaldehyd gibt in wässrig-alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine Grünfärbung, welche in eine braune bis rotbraune Färbung übergeht. Der Aldehyd kann auch nach der Methode von *Reimer-Tiemann* aus Toluhydrochinon, allerdings in schlechter Ausbeute, gewonnen werden.

2,5-Dioxy-6-methyl-benzylalkohol (= 6-Methyl-gentisinalkohol). Der 6-Methyl-gentisinaldehyd (0,5 g) wird in 60-proz. Alkohol mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung reduziert. Das Rohprodukt (0,4 g) wird in siedendem Chloroform (ca. 1000-fache Menge) aufgenommen. Die klar filtrierte Lösung wird am Dampfbad auf etwa $\frac{1}{3}$ eingeeengt, dann krystallisieren beim Erkalten farblose Nadeln, welche bei 131—132° schmelzen. Die Verbindung ist leicht wasserlöslich.

3,085 mg Subst. gaben 7,047 mg CO₂ und 1,840 mg H₂O
 C₈H₁₀O₃ (154,1) Ber. C 62,30 H 6,55%
 Gef. „ 62,30 „ 6,67%

¹⁾ *F. Tiemann* und *C. Schotten*, B. 11, 773 (1878); *K. Fries* und *W. Klostermann*, B. 39, 872 (1906); *J. C. Duff*, Soc. 1941, 547.

Äthyl-gentisinalkohole.

2,5-Dioxy-3-äthyl-benzoesäure (= 3-Äthyl-gentisinsäure). 5 g trockenes Äthylhydrochinon¹⁾ (Smp. 114°) werden in einem Mörser mit 10 g über P₂O₅ getrocknetem Kaliumhydrogencarbonat innig vermischt. Die Mischung wird in einem kupfernen Gefäss (ca. 500 cm³ Inhalt) mit 10 cm³ Glycerin (d = 1,26) versetzt. Das Gefäss wird mit einem fest schliessenden Gummi- oder Korkstopfen, an welchem ein Zu- und ein Ableitungsrohr angebracht sind, verschlossen. Man leitet durch das Gefäss einen ziemlich lebhaften Kohlendioxidstrom. Das Ableitungsrohr taucht in etwas Quecksilber ein, so dass in der Apparatur ein geringer Kohlendioxidüberdruck herrscht. Das Kupfergefäss wird während 7—9 Stunden in einem Ölbad auf 160° geheizt. Nach dem Abkühlen wird der rotbraune, glasigharzige Inhalt des Kolbens mit verd. Schwefelsäure herausgelöst. Die Lösung wird von wenig schwärzlichen Flocken filtriert, dann mit etwas Kohle gereinigt und klar filtriert. Das klare gelbliche Filtrat wird oftmals ausgeäthert. Die mit Ammoniumcarbonatlösung ausgeschüttelte Ätherlösung hinterlässt nach dem Eindampfen unverändertes Ausgangsmaterial (2,5 g).

Die gebildeten sauren Anteile werden durch Ansäuern und Ausäthern der Ammoniumcarbonatlösung erhalten. Die Ätherlösung hinterlässt nach dem Einengen ca. 2 g eines Rückstandes, welcher ein Gemisch von isomeren Carbonsäuren darstellt. Das Säuregemisch wird in 10 cm³ Methanol gelöst und die Lösung mit 20 cm³ warmem Wasser versetzt. Nach einiger Zeit ist die 2,5-Dioxy-4-äthyl-benzoesäure (Smp. 205—210°)²⁾ in einer Menge von 0,75 g fast vollständig auskristallisiert. Nach dem Konzentrieren der Krystallisationsmutterlauge scheidet sich die 2,5-Dioxy-3-äthyl-benzoesäure als weisses Pulver ab. Sie wird aus wenig siedendem Wasser und dann aus Äther-Hexan (ca. 1:10) umkristallisiert. Man erhält 0,80 g der Säure, welche nach vorherigem Sintern bei 188° unter CO₂-Abspaltung schmilzt. Zur Analyse wird im Hochvakuum sublimiert (Badtemperatur 120°).

3,335 mg Subst. gaben 7,231 mg CO₂ und 1,805 mg H₂O

0,1013 g Subst. verbrauchten gegen Phenolphthalein 5,65 cm³ 0,1-n. Natronlauge

C₉H₁₀O₄ (182,1) Ber. C 59,30 H 5,53% Äquiv.-Gew. 182,1

Gef. „ 59,13 „ 5,51% „ 179

Monocarbomethoxy-3-äthyl-gentisinsäure. 9,5 g der 2,5-Dioxy-3-äthyl-benzoesäure (Smp. 188°) werden in 110 cm³ 1-n. Natronlauge gelöst. Unter Eiskühlung und unter Durchleiten von Wasserstoff wird in die Lösung langsam 5,6 cm³ Chlorkohlensäure-methylester eingetrofft. Nach kurzem Stehen wird das Gemisch angesäuert, wobei eine ölige Abscheidung entsteht, welche rasch durchkristallisiert. Das mit Wasser gewaschene und getrocknete Rohprodukt (12 g) wird zuerst aus Aceton-Wasser und dann aus Essigester- oder Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Man erhält Nadeln, welche bei 150—151° schmelzen.

3,135 mg Subst. gaben 6,348 mg CO₂ und 1,427 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₆ (240,1) Ber. C 54,98 H 5,04%

Gef. „ 55,22 „ 5,09%

Auch bei Anwendung eines Überschusses an Chlorkohlensäure-methylester gelingt es nicht, auf diese Art ein zweites Carbomethoxyl einzuführen.

Dicarbomethoxy-3-äthyl-gentisinsäure. Die Lösung von 9,4 g der Monocarbomethoxy-Verbindung in 10 cm³ Dimethylanilin, 80 cm³ absolutem Benzol und 50 cm³ absolutem Äther wird allmählich mit 3,8 g Chlorkohlensäure-methylester versetzt. Das Gemisch bleibt über Nacht bei 20° stehen und wird dann, nachdem es mit verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt worden ist, eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand (10,5 g) krystallisiert nach längerem Stehen durch. Er wird in 50 cm³ warmem Benzol gelöst. Nach Zugabe von 50 cm³ Petroläther scheiden sich kleine Krystalldrusen ab (6,3 g). Sie schmelzen bei 111° und geben keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid.

¹⁾ T. B. Johnson und W. W. Hodge, Am. Soc. **35**, 1019 (1913).

²⁾ Die Gründe für die Stellung der Substituenten sind auf S. 126 besprochen.

Dicarbomethoxy-3-äthyl-gentisinsäurechlorid. 3,8 g der Dicarbomethoxy-3-äthyl-gentisinsäure werden mit 2,6 g Phosphorpentachlorid vermischt und unter Feuchtigkeitsschluss am Dampfbad gelinde erwärmt, wobei sich die Masse unter HCl-Entwicklung verflüssigt. Nach Abdampfen des gebildeten Phosphoroxychlorids wird der Rückstand in warmem Hexan gelöst, die Lösung von etwas unverändertem Phosphor-pentachlorid filtriert und dann wieder eingedampft. Das zurückbleibende gelbliche Öl wird direkt zum Aldehyd reduziert.

2,5-Dioxy-3-äthyl-benzaldehyd (3-Äthyl-gentisinaldehyd). 1,4 g des öligen Säurechlorids werden in 5 cm³ reinem Toluol gelöst. Nach Zugabe von 1 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (= 50 mg Pd)¹⁾ und 0,1 cm³ einer Lösung von geschwefeltem Chinolin²⁾ (= 10 mg) in Toluol wird durch das Gemisch bei einer Ölbadtemperatur von 110° während 20 Stunden trockener Wasserstoff hindurchgeleitet. Dann hat die Salzsäureentwicklung ganz aufgehört. Die Lösung wird vom Katalysator abgetrennt und derselbe mit Toluol gründlich ausgewaschen. Die gelbliche Lösung wird eingedampft, der Rückstand in 25 cm³ Äther aufgenommen und der Aldehyd durch dreistündiges Schütteln mit 20-proz. Hydrogensulfatlösung in seine Hydrogensulfidverbindung übergeführt. Die Hydrogensulfatlösung wird mit Schwefelsäure in der Wärme zerlegt und dann ausgeäthert. Die gewaschene Ätherlösung hinterlässt nach dem Einengen einen Rückstand, welcher zur Abspaltung der Carbomethoxygruppen in 30 cm³ Alkohol und 20 cm³ 1-n. Natronlauge gelöst wird. Unter Durchleiten von Wasserstoff wird das Gemisch 2 Stunden bei 20° aufbewahrt, dann angesäuert und auf ein kleines Volumen konzentriert, wobei sich wenig gelbe Krystalle abscheiden. Die Lösung wird mitsamt der Fällung ausgeäthert. Der nach dem Abdampfen der Ätherlösung zurückbleibende rohe Aldehyd wird in absolutem Äther gelöst, die Ätherlösung durch etwas Aluminiumoxyd filtriert und dann eingedampft. Der Rückstand (0,34 g) wird in 1 cm³ Alkohol und 50 cm³ siedendem Hexan gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich kleine, meist verzweigte gelbe Nadeln ab, welche bei 131° schmelzen. Zur Analyse wird der Aldehyd noch im Hochvakuum sublimiert.

3,207 mg Subst. gaben 7,705 mg CO₂ und 1,730 mg H₂O
 C₉H₁₀O₃ (166,1) Ber. C 65,01 H 6,08%
 Gef. „ 65,53 „ 6,04%

Der 3-Äthyl-gentisinaldehyd gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine bleibende Grünfärbung.

Der gleiche Aldehyd wurde auch ausgehend vom o-Äthyl-phenol synthetisiert (IV → VII → VIII):

150 cm³ Glycerin (d = 1,26) und 35 g Borsäure werden unter Rühren während 30 Minuten auf 170° erhitzt. Zu dieser Mischung werden auf einmal 25 g Hexamethylen-tetramin und dann sogleich 25 g o-Äthyl-phenol hinzugefügt. Die Temperatur wird unter ständigem Rühren während 15 Minuten auf 150—155° gehalten. Dann wird das etwas abgekühlte Gemisch mit 100 cm³ 30-proz. Schwefelsäure verdünnt und mit Wasserdampf destilliert. Der 3-Äthyl-salicylaldehyd scheidet sich im Destillat als Öl (4 g) ab.

7 g des Rohaldehyds werden in 200 cm³ 5-proz. Natronlauge gelöst. Innerhalb von 6 Stunden werden zu der gelben Lösung allmählich 14 g Kaliumpersulfat zugegeben. Nach 2 Tagen wird in die Reaktionslösung Kohlendioxyd eingeleitet. Die klare, von etwas dunkeln Schmierchen abgetrennte gelbbraune Lösung wird ausgeäthert, dann nach Zugabe von 75 cm³ konz. Salzsäure am Dampfbad auf 70° aufgeheizt und nach dem Abkühlen wieder ausgeäthert. Der Eindampfrückstand der Ätherlösung wird mit heissem Benzol ausgezogen. Aus der Benzollösung können nach Abdampfen des Lösungsmittels 1,75 g des rohen 3-Äthyl-gentisinaldehyds isoliert werden, welcher wie oben beschrieben umkrystallisiert wird. Beide Präparate stimmen in allen Eigenschaften überein.

2,5-Dioxy-3-äthyl-benzylalkohol (= 3-Äthyl-gentisinalkohol). Der Aldehyd wird mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung reduziert. Das Reaktions-

¹⁾ E. Schmidt, B. 52, 409 (1919).

²⁾ K. W. Rosenmund und F. Zetzsche, B. 54, 436 (1921).

produkt wird aus wenig siedendem Chloroform umkrystallisiert. Der Alkohol krystallisiert in Nadeln, welche bei 81—82° schmelzen.

3,171 mg Subst. gaben 7,467 mg CO₂ und 2,017 mg H₂O
 C₉H₁₂O₃ (168,1) Ber. C 64,29 H 7,20%
 Gef. „ 64,22 „ 7,12%

Der 3-Äthyl-gentisinalkohol ist in Wasser gut löslich.

2,5-Dioxy-4-äthyl-benzoessäure (= 4-Äthyl-gentisensäure). Die bei der Einführung der Carboxylgruppe in das Äthylhydrochinon entstehende schwerer lösliche Säure, deren Darstellung oben beschrieben wurde (S. 131), schmilzt nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser bei 209—214° unter Abspaltung von CO₂.

0,1016 g Subst. in 5 cm³ Alkohol verbrauchten gegen Phenolphthalein 5,56 cm³ 0,1-n. NaOH

3,157 mg Subst. gaben 6,877 mg CO₂ und 1,579 mg H₂O
 C₉H₁₀O₄ (182,1) Ber. C 59,30 H 5,55% Äquiv.-Gew. 182,1
 Gef. „ 59,41 „ 5,60% „ 182,7

Monocarbomethoxy-4-äthyl-gentisensäure. Die 4-Äthyl-gentisensäure wird in wässrig-alkalischer Lösung, wie vorher beschrieben, mit Chlorkohlensäure-methylester umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird aus Chloroform-Petroläther krystallisiert. Man erhält feine Nadeln, welche bei 149° schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid eine violette Färbung geben.

3,285 mg Subst. gaben 6,665 mg CO₂ und 1,573 mg H₂O
 C₁₁H₁₂O₆ (240,1) Ber. C 54,98 H 5,04%
 Gef. „ 55,33 „ 5,36%

Dicarbomethoxy-4-äthyl-gentisensäure. Die diacylierte Säure entsteht aus der Monocarbomethoxy-Verbindung in Dimethylanilinlösung mit Chlorkohlensäure-methylester. Das Rohprodukt wird mehrmals mit Benzol gewaschen, bis es keine Eisen(III)-chloridreaktion mehr gibt. Aus siedendem Benzol werden kleine Tafeln erhalten, welche bei 136° schmelzen.

Dicarbomethoxy-4-äthyl-gentisensäurechlorid. Das Säurechlorid wird mit Phosphorpentachlorid erhalten. Es krystallisiert aus siedendem Hexan in grossen, krystallklaren Prismen und Plättchen, welche bei 90° schmelzen.

0,1209 g Subst. verbrauchten nach *Volhard* 3,896 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 C₁₃H₁₃O₇Cl (316,6) Ber. Cl 11,20 Gef. Cl 11,43%

2,5-Dicarbomethoxy-4-äthyl-benzaldehyd. Das Säurechlorid wird in Toluollösung mit einem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (1 g = 50 mg Pd) und Wasserstoff bei 110° reduziert. Die Reduktion war für 1,5 g Substanz nach 9—10 Stunden beendet. Der mit Hilfe von Hydrogensulfit abgetrennte Aldehyd wurde aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Es entstehen winzige Nadeln, welche bei 79—80° schmelzen.

3,228 mg Subst. gaben 6,535 mg CO₂ und 1,468 mg H₂O
 C₁₃H₁₄O₇ (282,1) Ber. C 55,30 H 5,00%
 Gef. „ 55,21 „ 5,09%

2,5-Dioxy-4-äthyl-benzaldehyd. Die Dicarbomethoxyverbindung wird in wässrig-alkoholischer Natronlauge in Wasserstoff-Atmosphäre bei 20° verseift. Der rohe Aldehyd wird aus siedendem Hexan umkrystallisiert. Es entstehen feine, citronengelbe Nadeln, welche bei 84° schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid eine grüne, in olivgrün übergehende Färbung geben.

3,150 mg Subst. gaben 7,502 mg CO₂ und 1,751 mg H₂O
 C₉H₁₀O₃ (166,1) Ber. C 65,01 H 6,08%
 Gef. „ 64,95 „ 6,22%

2,5-Dioxy-4-äthyl-benzylalkohol. Der Aldehyd wird in 50-proz. Alkohol bei schwach essigsaurer Reaktion mit Natriumamalgam reduziert. Der rohe Alkohol wird aus Chloroform-Petroläther und aus 2% methanolhaltigem Chloroform-Petroläther

krystallisiert. Es entstehen längliche Prismen, welche bei 116° schmelzen. Der Alkohol ist gut wasserlöslich, in alkoholischer Lösung gibt er mit Eisen(III)-chlorid eine rasch vergehende Grünblaufärbung.

3,291 mg Subst. gaben 7,758 mg CO₂ und 2,092 mg H₂O
 C₉H₁₂O₃ (168,1) Ber. C 64,29 H 7,20%
 Gef. „ 64,29 „ 7,11%

3-Propyl-gentisinalkohol.

2,5-Dioxy-3-propyl-benzaldehyd. (3-Propyl-gentisin-aldehyd). 25 g o-Propyl-phenol werden, wie auf S. 132 beschrieben, mit Hexamethylentetramin umgesetzt und liefern 5 g des rohen Propyl-salicylaldehyds, welcher mit Kaliumpersulfat oxydiert 1,1 g 2,5-Dioxy-3-propyl-benzaldehyd gibt. Dieser krystallisiert aus Benzol in gelben Plättchen, welche bei 107—108° schmelzen. Zur Analyse wird im Hochvakuum sublimiert.

3,230 mg Subst. gaben 7,887 mg CO₂ und 1,937 mg H₂O
 C₁₀H₁₂O₃ (180,1) Ber. C 66,66 H 6,66%
 Gef. „ 66,60 „ 6,71%

2,5-Dioxy-3-propyl-benzylalkohol (3-Propyl-gentisinalkohol). Der Aldehyd wird mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung reduziert. Aus Chloroform werden feine, farblose Nadeln erhalten, welche bei 68—69,5° schmelzen. Zur Analyse wird der Alkohol im Hochvakuum sublimiert und dann aus Äther-Petroläther umkrystallisiert.

3,173 mg Subst. gaben 7,696 mg CO₂ und 2,216 mg H₂O
 C₁₀H₁₄O₃ (182,1) Ber. C 65,93 H 7,70%
 Gef. „ 66,15 „ 7,81%

Der 3-Propyl-gentisinalkohol ist wasserlöslich.

3-Allyl-gentisinalkohol.

2,5-Dioxy-3-allyl-benzaldehyd (3-Allyl-gentisin-aldehyd). 8,1 g 2-Oxy-3-allyl-benzaldehyd¹⁾ werden in 225 cm³ 2-n. Natronlauge gelöst und allmählich mit einer Lösung von 13,5 g Kaliumpersulfat in 200 cm³ Wasser versetzt. Die Aufarbeitung geschieht wie früher beschrieben. Aus Benzol werden 1,36 g feine, hellgelbe Nadeln erhalten, welche bei 117—119° schmelzen.

3,214 mg Subst. gaben 7,941 mg CO₂ und 1,596 mg H₂O
 C₁₀H₁₀O₃ (178,1) Ber. C 67,45 H 5,62%
 Gef. „ 67,38 „ 5,56%

2,5-Dioxy-3-allyl-benzylalkohol (3-Allyl-gentisinalkohol). Der Aldehyd wird mit Natriumamalgam, wie früher beschrieben, reduziert. Aus Chloroform-Petroläther krystallisieren lange, farblose Nadeln, welche bei 54—57° schmelzen. Zur Analyse wird die Substanz im Hochvakuum sublimiert und dann aus Äther-Petroläther umkrystallisiert.

3,034 mg Subst. gaben 7,431 mg CO₂ und 1,845 mg H₂O
 C₁₀H₁₂O₃ (180,1) Ber. C 66,66 H 6,66%
 Gef. „ 66,80 „ 6,81%

3-Butyl-gentisinalkohol.

2-Oxy-3-butyl-benzoesäure. (VI). a) aus o-Butyl-phenol. Die Lösung von 1,5 g Natrium in 40 cm³ absolutem Alkohol wird mit 10 g o-Butyl-phenol²⁾ vermischt. Die dunkelgefärbte Lösung wird im Vakuum eingedampft, der wachsartige Rückstand mit Sand vermischt und über Schwefelsäure getrocknet. Die äusserst hygroskopische Masse wird im Kupfergefäß auf 110° erhitzt, wobei während 1 Stunde ein kräftiger, trockener CO₂-Strom darübergeleitet wird. Dann wird die Temperatur jede Stunde um

¹⁾ L. Claisen, A. 401, 96 (1913).

²⁾ G. Sandulesco und A. Girard, Bl. [4] 47, 1310 (1930).

20° erhöht bis auf 190°. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt in Wasser gelöst, angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Hydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Der alkalische Auszug wird nach dem Ansäuern mit Wasserdampf destilliert. Im Destillat krystallisieren farblose Nadeln, welche aus Benzol umkrystallisiert, bei 91—93° schmelzen. Sie zeigen in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine violettbraune Färbung.

3,875 mg Subst. gaben 9,699 mg CO₂ und 2,497 mg H₂O

C₁₁H₁₄O₃ (194,1) Ber. C 68,06 H 7,21%
Gef. „ 68,26 „ 7,21%

b) aus 2-Oxy-3-butyl-toluol. 14 g 2-Oxy-3-butyl-toluol¹⁾ (V) werden mit 8 g Chloressigsäure verschmolzen und bei 100° allmählich mit 38 g Natronlauge (d = 1,3) versetzt, wobei eine heftige Reaktion eintritt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden bei derselben Temperatur belassen. Nach der Abkühlung wird mit etwas Wasser verdünnt und unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Öl wird in Äther aufgenommen und die gebildete Butyl-kresoxyessigsäure in Hydrogencarbonatlösung übergeführt. Nach dem Ansäuern wird die Lösung ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterlässt nach dem Abdampfen ein viskoses, dunkles Öl, welches nicht krystallisiert werden könnte und daher direkt weiter verarbeitet wird.

10 g der rohen Butyl-kresoxyessigsäure wird mit 20 g Natriumhydroxyd und 3 cm³ Wasser während 1 ½ Stunden auf 270° erhitzt. Die anfänglich dünnflüssige gelbe Schmelze wird allmählich fest und rotbraun. Nach dem Erkalten wird der Schmelzkuchen in Wasser gelöst, die Lösung angesäuert und ausgeäthert. Aus der ätherischen Lösung wird die Säure mit Natriumhydrogencarbonat ausgezogen. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung wird mit Wasserdampf destilliert. Im Destillat krystallisieren 1,8 g feine, weisse Nadeln der 2-Oxy-3-butyl-benzoesäure, welche bei 91—93° schmelzen.

2,5-Dioxy-3-butyl-benzoesäure (3-Butyl-gentisinsäure). a) aus 2-Oxy-3-butyl-benzoesäure. 1,8 g der Säure werden in 20 cm³ 2-n. Natronlauge gelöst und allmählich mit der Lösung von 3,1 g Kaliumpersulfat in 70 cm³ Wasser versetzt. Nach 24 Stunden wird von wenig abgeschiedenem Harz abfiltriert und die Lösung wie vorher beschrieben aufgearbeitet. Die Butyl-gentisinsäure wird aus heissem Wasser umkrystallisiert. Die reine Säure (0,31 g) krystallisiert in feinen Nadeln, welche bei 176—178° schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid eine tief violette Färbung geben. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,174 mg Subst. gaben 7,297 mg CO₂ und 1,929 mg H₂O

C₁₁H₁₄O₄ (210,1) Ber. C 62,83 H 6,66%
Gef. „ 62,70 „ 6,80%

b) aus Butyl-hydrochinon. Das Butyl-hydrochinon haben wir durch Oxydation des o-Butyl-phenols mit Kaliumpersulfat erhalten. Die rohe Verbindung krystallisiert aus heissem Wasser in langen, farblosen Nadeln und aus Benzol in filzigen Nadeln, welche bei 84—85° schmelzen.

3,154 mg Subst. gaben 8,363 mg CO₂ und 2,467 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₂ (166,1) Ber. C 72,31 H 8,43%
Gef. „ 72,31 „ 8,75%

Das Butyl-hydrochinon wird im Gemisch mit Glycerin und Kaliumhydrogencarbonat unter Einleiten von CO₂ bei 160°, wie auf S. 131 beschrieben, umgesetzt. Das rohe Gemisch der Carbonsäuren wird zuerst aus heissem Wasser krystallisiert und so die schwerer löslichen Anteile abgetrennt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Benzol wird eine Spitzenfraktion erhalten, welche bei 168—173° schmilzt und mit der nach a) gewonnenen Säure keine Schmelzpunktserniedrigung gibt.

2-Oxy-3-butyl-benzaldehyd. a) aus 2-Oxy-3-butyl-benzoesäure. 2,9 g 2-Oxy-3-butyl-benzoesäure und 1,3 g Soda werden in 200 cm³ Wasser gelöst. In die Lösung werden 3,6 g p-Toluidin, 50 g Kochsalz und 2 g Borsäure gegeben und unter

¹⁾ C. E. Coulthard und J. Marshall, Soc. 1930, 286.

starkem Rühren allmählich 80 g 2-proz. Natriumamalgam. Das Reaktionsgemisch wird unter Zusatz von Borsäure stets schwach sauer gehalten. Die *Schiff'sche* Base des Aldehyds scheidet sich bald in feinen, gelben Tröpfchen ab. Nach 4 Stunden ist die Reaktion beendet. Die *Schiff'sche* Base wird mit Äther ausgezogen und der Eindampfrückstand der Ätherlösung in verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und dann mit Wasserdampf destilliert, Durch Ausäthern des Destillates konnten 0,81 g eines hellgelben Öles erhalten werden, das angenehm nach Citronen riecht. Das Öl wird direkt zum 2,5-Dioxy-3-butyl-benzaldehyd weiter verarbeitet.

b) aus Butyl-phenol. Aus 25 g o-Butyl-phenol konnten mit Hexamethylentetramin nach der früher angegebenen Vorschrift (S. 132) 4,6 g des rohen 2-Oxy-3-butyl-benzaldehyds erhalten werden, der direkt zu der nachfolgenden Verbindung weiterverarbeitet wird.

2,5-Dioxy-3-butyl-benzaldehyd. Der rohe 2-Oxy-3-butyl-benzaldehyd wird mit Kaliumpersulfat, wie früher beschrieben, oxydiert. Die Ätherlösung des rohen Aldehyds wird durch eine kleine Säule aus Aluminiumoxyd filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrates wird aus Benzol umkrystallisiert. Es entstehen feine, hellgelbe Nadeln, welche bei 106—107° schmelzen. Zur Analyse wird die Substanz im Hochvakuum sublimiert.

3,129 mg Subst. gaben 7,819 mg CO₂ und 2,092 mg H₂O

C₁₁H₁₄O₃ (194,1) Ber. C 68,00 H 7,22%

Gef. „ 68,15 „ 7,48%

2,5-Dioxy-3-butyl-benzylalkohol (3-Butyl-gentisinalkohol). Der 2,5-Dioxy-3-butyl-benzaldehyd wird in Wasserstoffatmosphäre bei schwach essigsaurer Reaktion mit Natriumamalgam reduziert. Die ätherische Lösung des rohen Alkohols wird durch eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert, dann eingedampft und der Eindampfrückstand aus Chloroform-Petroläther krystallisiert. Es bilden sich feine, farblose Nadelchen, welche bei 71—73° schmelzen. Zur Analyse wird im Hochvakuum sublimiert und nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert.

2,885 mg Subst. gaben 7,102 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O

C₁₁H₁₆O₃ (196,1) Ber. C 67,25 H 8,16%

Gef. „ 67,14 „ 8,45%

3-Isovaleryl-gentisinalkohol.

2,5-Dioxy-3-isovaleryl-benzaldehyd (3-Isovaleryl-gentisinaldehyd) Zuerst wird ausgehend von 25 g o-Isovaleryl-phenol¹⁾ mit Hexamethylentetramin nach der früher angeführten Vorschrift bei einer Reaktionstemperatur von 155—160° der 3-Isovaleryl-salicylaldehyd (4,46 g) bereitet. Dieser wird mit Kaliumpersulfat zum 2,5-Dioxy-3-isovaleryl-benzaldehyd umgesetzt, welcher aus Benzol in gelben Nadeln krystallisiert. Der Schmelzpunkt der zur Analyse im Hochvakuum sublimierten Substanz liegt bei 118—119°.

3,185 mg Subst. gaben 8,079 mg CO₂ und 2,255 mg H₂O

C₁₂H₁₆O₃ (208,1) Ber. C 69,35 H 7,70%

Gef. „ 69,18 „ 7,92%

2,5-Dioxy-3-isovaleryl-benzylalkohol (3-Isovaleryl-gentisinalkohol). Der Aldehyd wird, wie früher beschrieben, mit Natriumamalgam zum Alkohol reduziert. Aus Chloroform-Petroläther werden feine Nadeln erhalten, welche bei 61—62° schmelzen.

Hexyl-gentisinalkohole.

Hexyl-hydrochinon. 88 g o-Hexyl-phenol¹⁾ werden in alkalischer Lösung mit 135 g Kaliumpersulfat, wie vorher beschrieben, oxydiert. Nach der Zerlegung des primär

¹⁾ G. Sandulesco und A. Girard, Bl. [4] 47, 1311 (1930).

gebildeten Monoschwefelsäure-esters krystallisiert das Hexyl-hydrochinon nach dem Abkühlen der Reaktionslösung aus. Es wird aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Man erhält schwach bräunlich gefärbte Nadeln, welche zur Analyse noch mehrmals aus Benzol-Petroläther unter Zuhilfenahme von Kohle umkrystallisiert werden. Das fast weisse Präparat schmilzt bei 79—80°.

3,203 mg Subst. gaben 8,667 mg CO₂ und 2,715 mg H₂O

C₁₂H₁₈O₂ (194,2) Ber. C 74,20 H 9,33%

Gef. „ 73,80 „ 9,48%

Hexyl-hydrochinoncarbonsäuren. 19 g Hexyl-hydrochinon werden mit 40 g Kaliumhydrogencarbonat und 20 cm³ Glycerin vermischt und, wie früher beschrieben (S. 131), in einer kupfernen Retorte unter Kohlendioxyd auf 130° während 15 Stunden erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man ein Isomerengemisch der Carbonsäuren, welches aus siedendem Benzol in feinen, biegsamen Nadeln krystallisiert. Dieses Produkt (4,2 g) schmilzt bei 151—160°.

73,8 mg Subst. verbrauchten gegen Phenolphthalein 3,15 cm³ 0,1-n. Natronlauge

Äquiv.-Gew. Ber. 238 Gef. 234

Zur Trennung in die beiden isomeren Säuren wird das Gemisch (4,2 g) mit Essigsäure-anhydrid in Pyridinlösung acetyliert. Das Rohprodukt wird in 100 cm³ siedendem 2-proz. alkoholhaltigem Hexan gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich die schwerer lösliche 2,5-Diacetoxy-4-hexyl-benzoesäure¹⁾ in farblosen Prismen und Octaedern (2,7 g) ab. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus möglichst wenig siedendem Hexan, welches 4% Alkohol enthält, schmilzt die Acetylverbindung bei 124—126°.

3,152 mg Subst. gaben 7,350 mg CO₂ und 2,002 mg H₂O

4,724 mg Subst. verbrauchten 2,983 cm³ 0,01-n. NaOH

58,1 mg Subst. verbrauchten gegen Phenolphthalein in der Kälte 1,83 cm³ 0,1-n. NaOH

C₁₇H₂₂O₆ (322,2) Ber. C 63,30 H 6,89 COCH₃ 26,68% Äquiv.-Gew. 322

Gef. „ 63,60 „ 7,11 „ 27,17% „ 317

Die erste Krystallisationsmutterlauge enthält die 2,5-Diacetoxy-3-hexyl-benzoesäure¹⁾. Beim Eindampfen derselben scheidet sich die Säure zuerst ölig ab, wird aber allmählich fest. Das Rohprodukt wurde direkt über das Säurechlorid zum Aldehyd reduziert.

2,5-Dioxy-4-hexyl-benzaldehyd (4-Hexyl-gentisinaldehyd). Die krystallisierte, acetylierte Säure vom Schmelzpunkt 124—126° wird mit Phosphorpentachlorid in das Säurechlorid übergeführt. Dieses kann aus siedendem Pentan krystallisiert werden. Es bilden sich grobe Nadeln, welche bei 68° schmelzen.

0,1071 g Subst. verbrauchten nach Volhard 3,06 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₁₇H₂₁O₅Cl (340,7) Ber. Cl 10,42 Gef. Cl 10,13%

Das reine Säurechlorid wird in Toluollösung mit einem Palladium-Bariumsulfat-Katalysator und etwas geschwefeltem Chinolin, wie früher beschrieben (S. 132), reduziert. Nach der Aufarbeitung wird die ätherische Lösung des Aldehyds während 24 Stunden mit einer 20-proz. Hydrogensulfitleösung geschüttelt. Die Aldehyd-Hydrogensulfitleverbindung bildet sich nur allmählich. Nach der Zerlegung der Hydrogensulfitleverbindung wird der Aldehyd zur Abspaltung der Acetylgruppen in Alkohol gelöst und in einer Wasserstoffatmosphäre mit 1-n. Natronlauge bei 20° verseift. Nach dem Ansäuern und Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser scheidet sich der 4-Hexyl-gentisinaldehyd in feinen Nadeln ab. Diese werden in ätherischer Lösung durch eine kleine Säule von Aluminiumoxyd filtriert und dann aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Es entstehen gelbe Nadeln

¹⁾ Über die Stellung der Substituenten in den beiden Hexyl-gentisinsäuren vgl. das auf S. 126 Gesagte.

und Blättchen, welche bei 68° schmelzen. Mit Eisen(III)-chlorid entsteht eine grüne Färbung, welche allmählich in einen olivgrünen Farbton übergeht.

3,251 mg Subst. gaben 8,399 mg CO₂ und 2,388 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O₃ (222,2) Ber. C 70,20 H 8,18%
 Gef. „ 70,46 „ 8,22%

2,5-Dioxy-4-hexyl-benzylalkohol (4-Hexyl-gentisinalkohol). Der Aldehyd vom Smp. 68° wird mit Natriumamalgam in 50-proz. Alkohol und schwach essigsaurer Reaktion reduziert. Beim Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser scheidet sich der 4-Hexyl-gentisinalkohol in farblosen dünnen Blättchen ab, welche aus siedendem 2% Alkohol enthaltendem Hexan umkrystallisiert werden. Es entstehen feine Nadeln, welche bei 114° schmelzen. Mit Eisen(III)-chlorid entsteht in alkoholischer Lösung eine rasch verschwindende Grünfärbung.

3,208 mg Subst. gaben 8,178 mg CO₂ und 2,641 mg H₂O
 C₁₃H₂₀O₃ (224,2) Ber. C 69,62 H 8,97%
 Gef. „ 69,53 „ 9,21%

2,5-Dioxy-3-hexyl-benzaldehyd (3-Hexyl-gentisinaldehyd), a) aus der 2,5-Diacetoxy-3-hexyl-benzoesäure. Die nach den Angaben auf S. 131 dargestellte Säure wird mit frisch destilliertem Thionylchlorid in ihr Säurechlorid übergeführt. Das Säurechlorid wird, wie oben beschrieben, mit dem Palladiumkatalysator reduziert und dann verseift. Der rohe Aldehyd wird aus siedendem Hexan umkrystallisiert. Man erhält gelbe Nadeln, welche bei 110—111° schmelzen. Zur Analyse wird noch im Hochvakuum sublimiert. Der 3-Hexyl-gentisinaldehyd gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine grüne Färbung, welche allmählich einen klaren, grasgrünen Farbton annimmt.

3,125 mg Subst. gaben 8,027 mg CO₂ und 2,305 mg H₂O
 C₁₃H₁₈O₃ (222,2) Ber. C 70,20 H 8,18%
 Gef. „ 70,05 „ 8,25%

b) aus o-Hexyl-phenol. Aus o-Hexyl-phenol bereiteten wir mit Hexamethylen-tetramin nach der früher gegebenen Vorschrift (S. 132) den 3-Hexyl-salicylaldehyd. Die Reaktionstemperatur für diese Umsetzung wird auf 155—160° gehalten. Der ölige Rohaldehyd wird mit Kaliumpersulfat zum 3-Hexyl-gentisinaldehyd oxydiert. Der Aldehyd wird zuerst in ätherischer Lösung durch Filtration durch eine kleine Aluminiumoxydsäule gereinigt und dann aus siedendem Hexan umkrystallisiert. Es werden feine, biegsame gelbliche Nadeln erhalten, welche bei 111° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach a) bereiteten Aldehyd gibt keine Erniedrigung.

2,5-Dioxy-3-hexyl-benzylalkohol (3-Hexyl-gentisinalkohol). Der Aldehyd vom Smp. 111° wird mit Natriumamalgam reduziert. Der Hexyl-gentisinalkohol wird in siedendem Hexan aufgenommen und scheidet sich daraus in langen, feinen Nadeln ab, welche bei 82° schmelzen und mit Eisen(III)-chlorid eine rasch verschwindende Grünfärbung geben. Der Alkohol ist schwer wasserlöslich.

3,195 mg Subst. gaben 8,162 mg CO₂ und 2,526 mg H₂O
 C₁₃H₂₀O₃ (224,2) Ber. C 69,62 H 8,97%
 Gef. „ 69,67 „ 8,84%

3-Phenyläthyl-gentisinalkohol.

o-Phenacetyl-phenol. 48 g Phenylessigsäure-phenylester werden mit 34 g frisch sublimiertem Aluminiumchlorid während 30 Minuten auf 170° erhitzt, wobei eine tiefrote zähe Masse entsteht. Das Gemisch wird in siedendem Wasser aufgenommen und nach dem Erkalten ausgeäthert. Der Rückstand der Ätherlösung wird im Vakuum fraktioniert. Bei 14 mm/195—215° destilliert ein dickes, farbloses Öl, das bei Zimmertemperatur krystallinisch erstarrt. Aus Äther-Petroläther krystallisieren 16 g o-Phenacetyl-phenol in

derben Prismen aus, welche bei 73—75° schmelzen. Der Destillationsrückstand enthält das p-Phenacetyl-phenol, welches aus Äther-Petroläther in feinen Nadelchen krystallisiert, welche bei 139—141° schmelzen.

o-Phenyläthyl-phenol. 48 g amalgamiertes Zink, 16 g o-Phenacetyl-phenol, 65 g Eisessig und 65 cm³ konz. Salzsäure werden während 22 Stunden zum Sieden erhitzt. Die mit Wasser verdünnte, kalte Reaktionslösung wird ausgeäthert. Aus dem Rückstand der Ätherlösung destilliert bei 13 mm/175—180° ein farbloses Öl, das aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, 10 g derbe Nadeln vom Smp. 79—81° liefert. Zur Analyse wird im Vakuum sublimiert.

3,055 mg Subst. gaben 9,527 mg CO₂ und 1,949 mg H₂O
 C₁₄H₁₄O (198,1) Ber. C 84,81 H 7,06%
 Gef. „ 85,05 „ 7,14%

2,5-Dioxy-3-phenyläthyl-benzaldehyd (3-Phenyläthyl-gentisin-aldehyd). 25 g o-Phenyläthyl-phenol werden mit Hexamethylentetramin, wie früher beschrieben, in den Aldehyd übergeführt. Der rohe 3-Phenyläthyl-salicylaldehyd (4,2 g) gibt mit Kaliumpersulfat den 2,5-Dioxy-3-phenyläthyl-benzaldehyd (0,70 g) vom Smp. 116—117°. Zur Analyse wird er im Hochvakuum sublimiert.

3,110 mg Subst. gaben 8,463 mg CO₂ und 1,577 mg H₂O
 C₁₅H₁₄O₃ (242,1) Ber. C 74,38 H 5,78%
 Gef. „ 74,22 „ 5,67%

2,5-Dioxy-3-phenyläthyl-benzylalkohol (3-Phenyläthyl-gentisinalkohol). Der oben beschriebene Aldehyd wird mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung, wie früher angegeben, reduziert. Aus Benzol werden feine, farblose Nadeln erhalten, welche bei 111—112° schmelzen. Zur Analyse wird im Hochvakuum sublimiert und dann aus Äther-Petroläther umkrystallisiert.

3,143 mg Subst. gaben 8,477 mg CO₂ und 1,953 mg H₂O
 C₁₅H₁₆O₃ (244,1) Ber. C 73,77 H 6,56%
 Gef. „ 73,65 „ 6,95%

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium „Sandoc“
 (Prof. Dr. A. Stoll), Basel.