

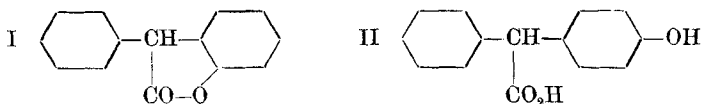
Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

Abbau der p-Oxy-diphenylelessigsäure zu p-Oxy-benzhydramin

Von August Darapsky und Heinrich Berger

(Eingegangen am 16. September 1936)

Bei der Darstellung des o-Oxy-diphenylelessigsäure-lactons (I) nach den Angaben von Bistrzycki und Flatau¹⁾ durch Kondensation von Mandelsäure mit Phenol in Gegenwart von Schwefelsäure fällt als Nebenprodukt p-Oxy-diphenylelessigsäure (II) an. Auf 39% Lacton erhält man so meist etwa 27% p-Oxy-diphenylelessigsäure.



Da die Einwirkung von Hydrazin auf das Lacton der o-Oxy-diphenylelessigsäure Neuhaus und uns²⁾ zu interessanten Ergebnissen geführt hatte, erschien es lohnend, auch p-Oxy-diphenylelessigsäure nach gleicher Richtung hin zu untersuchen.

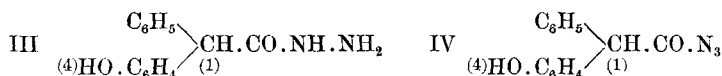
Die Säure wurde dazu zunächst durch Kochen mit alkoholischer Salzsäure in den bereits bekannten Äthylester³⁾ vom Schmp. 92° übergeführt. Dieser ist, wie wir fanden, i. V. unzersetzt destillierbar. Der Ester gab beim Kochen mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung unschwer das zugehörige Hydrazid (III) vom Schmp. 194—197°. In Gegensatz zum o-Oxy-diphenylelessigsäure-hydrazid, das mit Säuren äußerst leicht Hydrazinsalz abspaltet, ist jenes Hydrazid gegen konz. Salz-

¹⁾ Ber. 28, 989 (1895); 30, 124 (1897).

²⁾ Vgl. die vorangehende Abhandlung.

³⁾ Vorländer, Ber. 44, 2474 (1911).

säure in der Kälte beständig und wird von verdünnter Salzsäure sogar beim Kochen nicht angegriffen. Das Hydrazid lieferte mit Natriumnitrit und Salzsäure in normaler Weise p-Oxy-diphenylessigsäure-azid (IV). Dieses ist gleich der isomeren o-Verbindung eine sehr zersetzliche Substanz, die auch bei tiefer Temperatur nicht haltbar ist und darum als solche nicht isoliert wurde.



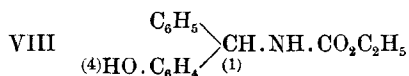
Beim Erwärmen des Azids in Benzol wurde eine geringe Menge weißer Krystalle erhalten, deren Stickstoffgehalt und hoher Schmelzpunkt auf [Bis-p-oxy-benzhydryl]-harnstoff (V) hindeuteten. Seine Bildung ist wohl auf einen geringen Wassergehalt in der Benzollösung des Azids zurückzuführen.



Das erwartete Isocyanat (VI) konnte nicht isoliert werden. Dagegen ließ sich aus den bei der Aufarbeitung der Benzollösung erhaltenen Schmierem durch Kochen mit Natronlauge das bisher noch nicht beschriebene α -Amino-p-oxy-diphenylmethan oder p-Oxy-benzhydrylamin (VII) ausziehen. Diese bei 113° schmelzende Substanz zeigt als Amino-phenol amphoterer Charakter und ist sowohl in Säuren als auch in Alkalien löslich. Von Salzen wurden außer dem Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 180° noch das Perchlorat dargestellt; letzteres schmilzt bereits bei 96° und verpufft beim Erhitzen auf dem Spatel.



Beim Kochen von p-Oxy-diphenylessigsäure-azid mit Alkohol entstand in normaler Weise das entsprechende Urethan (VIII), das sich aus der alkoholischen Lösung auf Zusatz von Wasser in Krystallen vom Schmp. 55° abschied und bei der Spaltung mit Natronlauge neben nicht näher untersuchten Schmierem gleichfalls das p-Oxy-benzhydrylamin (VII) lieferte.



Beschreibung der Versuche

p-Oxy-diphenyllessigsäure (II)

Die Säure wurde nach der Vorschrift von Bistrzycki und Flatau¹⁾ durch 4-stündiges Erhitzen von 100 g Mandelsäure mit 86 g Phenol und 250 g 73% iger Schwefelsäure im Ölbad dargestellt. Es bildet sich dabei ein Gemisch von o-Oxy-diphenyllessigsäure-lacton (I) und p-Oxy-diphenyllessigsäure (II). Durch Behandeln mit verdünnter Sodalösung lassen sich die beiden Verbindungen trennen. Aus der Sodalösung scheidet man o-Oxy-diphenyllessigsäure mit verdünnter Salzsäure ab. Sie fällt so, noch unverändertes Phenol enthaltend, als dickes Öl aus. Kleine Mengen lassen sich gut aus Toluol umkrystallisieren, für größere Mengen ist Wasser vorzuziehen, da die Säure in Toluol zu schwer löslich ist. Schmp. 173°, wie angegeben.

Zur Überführung in den Äthylester, der in kleiner Menge bereits von Vorländer²⁾ durch Kochen der reinen Säure mit Alkohol und Schwefelsäure dargestellt wurde, kann man, wie wir fanden, einfacher die rohe ölige Säure $\frac{1}{2}$ Stunde mit 3% iger äthylalkoholischer Salzsäure kochen und nach dem Abdestillieren des Alkohols den Rückstand unmittelbar i. V. fraktionieren. Im Vorlauf befindet sich Phenol. Der reine Ester geht unter 24 mm Druck bei 246° über und erstarrt beim Erkalten krystallin. Er zeigte den angegebenen Schmp. 92°.

p-Oxy-diphenyllessigsäure-hydrazid (III)

70 g p-Oxy-diphenyllessigsäure-äthylester werden mit 100 ccm Alkohol und 50 g Hydrazinhydrat 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Beim Stehen über Nacht krystallisiert das Hydrazid fast rein aus. Man saugt scharf ab, trocknet, reibt mit Äther an und saugt den Äther ab. Zur Weiterverarbeitung ist das Rohprodukt genügend rein. Das Filtrat wird noch 2—3 Stunden gekocht und etwas eingengt, wobei eine weitere Menge Hydrazid ausfällt. Die Gesamtausbeute ist annähernd quantitativ. Die Substanz ist löslich in heißem Wasser, Alkohol und Eisessig und wurde zur Analyse aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 194—197° u. Zers.

¹⁾ Ber. 30, 125 (1897).

²⁾ Ber. 44, 2474 (1911).

0,1205 g Subst.: 12,3 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242,1) Ber. N 11,57 Gef. N 11,9

Im Gegensatz zum Hydrazid der Ortho-säure ist obige Substanz gegen konz. Salzsäure in der Kälte und gegen verdünnte Salzsäure sogar beim Kochen beständig.

p-Oxy-diphenylelessigsäure-azid (IV)

10 g Hydrazid werden in 50 ccm 2-fach normaler Salzsäure gelöst und 300 ccm Eiswasser zugegeben. Unter gutem Umrühren läßt man darauf etwas mehr als die berechnete Menge Natriumnitritlösung zulaufen. Das Azid scheidet sich sofort als klumpiger Niederschlag aus. Es ist in Benzol leicht löslich und fällt beim Versetzen mit Ligroin wieder aus. Es wird jedoch bald schmierig. Auf dem Spatel erhitzt, versprüht es lebhaft. Wenn man die Substanz mit Natronlauge kocht und dann mit verdünnter Schwefelsäure ansäuert, kann man Stickstoffwasserstoffsäure abdestillieren. Wegen seiner leichten Zersetzlichkeit konnte das Azid nicht analysiert werden.

Zersetzung des Azids beim Kochen mit Benzol

Aus 10 g Hydrazid wurde wie oben Azid bereitet, das mit Benzol der wäßrigen Suspension entzogen wurde. Die Benzollösung wurde einige Minuten mit Natriumsulfat geschüttelt, filtriert und dann am Rückflußkühler erhitzt. Es entwickelte sich stürmisch Stickstoff. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde noch $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluß gekocht. Beim Stehen über Nacht hatte sich eine geringe Menge eines Krystallpulvers abgeschieden, das nach dem Umlösen aus Benzol bei 215° schmolz. Die Analyse paßte annähernd auf [Bis-p-oxy-benzhydryl]-harnstoff (V).

0,1439 g Subst.: 7,7 ccm N (20°, 770 mm).

$C_{27}H_{24}O_3N_2$ (424,2) Ber. N 6,60 Gef. N 6,3

Aus dem Rest der Benzollösung des Azids fiel auf Zusatz von Petroläther ein schmieriges Produkt aus. Dieses wurde mit 2-fach normaler Natronlauge übergossen. Dabei wurde die Masse zuerst fest und löste sich dann bis auf einen geringen Rest auf, der nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 215° schmolz und wohl mit obigem Harnstoff identisch war.

Die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure übersättigt. Dabei fiel ein pulvriger, gut filtrierbarer Körper aus. Alle Krystallisationsversuche aber schlugen fehl. Die Substanz blieb auch nach 48-stündigem Kochen mit konz. wäßriger oder alkoholischer Salzsäure unverändert.

Das saure Filtrat von diesem Körper wurde genau neutralisiert. Dabei schied sich eine weitere Substanz aus, die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 113° u. Zers. schmolz. Sie war sowohl in Säuren als auch in Alkalien löslich. Nach ihren Eigenschaften und nach der Analyse lag α -Amino-p-oxy-diphenylmethan oder p-Oxy-benzhydrylamin (VII) vor.

0,1074 g Subst.: 0,3072 g CO₂, 0,0655 g H₂O. — 0,1521, 0,1638 g Subst.: 8,8, 9,7 ccm N (19°, 767 mm).

C ₁₈ H ₁₃ ON (199,1)	Ber. C 78,35	H 6,58	N 7,03
	Gef. „ 78,0	„ 6,8	„ 6,8, 7,0

Ein Teil des Amins wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung i. V. eingedunstet. Es hinterblieben Krystalle des Hydrochlorids. Im Gegensatz zu dem Hydrochlorid des isomeren Ortho-amins ist dieses Salz ganz beständig und spaltet auch beim Erwärmen i. V. keine Salzsäure ab. Bei höherem Erhitzen tritt ab 180° allmählich Zersetzung ein.

p-Oxy-benzhydryl-carbaminsäure-äthylester (VIII)

Das aus 15 g Hydrazid bereitete Azid wurde durch Ausdrücken mit einem Glasstab möglichst vom anhängenden Wasser befreit, in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und die Lösung bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung gekocht. Nach dem Erkalten fiel beim Verdünnen mit 4 Raumteilen Wasser das gebildete Urethan zunächst als Öl aus, das aber nach einigen Stunden erstarrte und sich aus verdünntem Alkohol umkrystallisieren ließ. Schmp. 55° u. Zers.

0,2019 g Subst.: 9,1 ccm N (20°, 765 mm).

C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N (271,1)	Ber. N 5,16	Gef. N 5,3
--	-------------	------------

Spaltung mit Natronlauge. Obiges Urethan wurde 2 Stunden mit 20%iger Natronlauge gekocht und die alkalische Lösung nach dem Erkalten mit Salzsäure übersättigt.

Dabei fiel ein Körper aus, der nach dem Abfiltrieren sehr bald auch i. V. verschmierte und nicht näher untersucht wurde. Das salzsaure Filtrat wurde nunmehr genau neutralisiert. Dabei schied sich eine weitere Substanz ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 113° u. Zers. schmolz und sich auch durch die Analyse als das erwartete p-Oxy-benz-hydryl-amin (VII) erwies.

0,1908 g Subst.: 11,1 cem N (21° , 765 mm).

$C_{13}H_{18}ON$ (199,1) Ber. N 7,03 Gef. N 6,8

Das aus dem Amin gewonnene Perchlorat ist spielend löslich in Wasser. Es schmilzt bei 96° und verpufft bei höherem Erhitzen lebhaft.