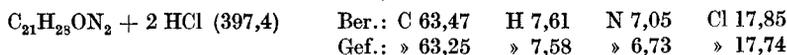
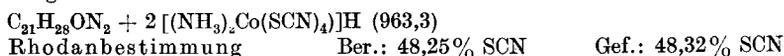


Desoxy-äthyl-dihydro-cuprein, „Desoxy-optochin“

Dihydrochlorid aus Alkohol/Äther, Ausbeute 80%. Es enthielt nach Trocknen im Vakuumexsikkator noch 1 mol Kristallwasser, das bei 50° im Hochvakuum entfernt wurde.

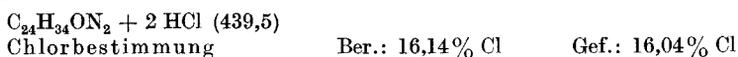


Di-Reineckat: Aus wäßrigen Lösungen von Dihydrochlorid und Reinecke-Salz rosafarbener Niederschlag, der in Azeton gelöst und durch Zusatz von Wasser in nadelförmigen Kristallen gefällt wurde.



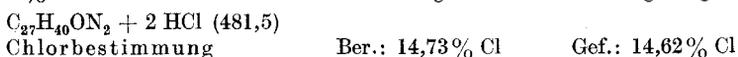
Desoxy-isoamyl-dihydro-cuprein, „Desoxy-eucupin“

Dihydrochlorid aus Alkohol/Äther, Ausbeute 75% d. Th. Feine Nadeln vom Fp. = 173—175°. Ein Kristallwasser kann nur durch Erhitzen im Vakuum entfernt werden.



Desoxy-isooktyl-dihydro-cuprein, „Desoxy-vuzin“

Dihydrochlorid: Aus der freien Base durch Erwärmen mit einem geringen Überschuß von 2n-wäßriger Salzsäure. Beim Abkühlen feine, lange Nadeln, die oberhalb 150° erweichen. Ein Kristallwasser kann nur durch Erhitzen im Vakuum entfernt werden, Ausbeute 53% d. Th. Durch Eindunsten der Mutterlauge kann die Ausbeute gesteigert werden.



1343. Hans Vogt und Werner Rosenberg

Beiträge zur Darstellung und bakteriziden Wirkung von Halbestern niederer Dicarbonsäuren mit Phenolen*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

Direktor: Prof. Dr. K. W. Rosenmund

(Eingegangen am 8. August 1954)

Für die Anwendung vieler Phenole zu Desinfektionszwecken ist bekanntlich ihre schlechte Wasserlöslichkeit ein großer Nachteil, der sich besonders stark bei halogenierten oder alkylsubstituierten Phenolen bemerkbar macht. Für die Entfaltung der antimikrobiellen Wirksamkeit derartiger Verbindungen ist aber — neben der Lipidlöslichkeit — auch eine bestimmte Wasserlöslichkeit wesentliche Voraussetzung. Es hat infolgedessen nicht an Versuchen gefehlt, Phenole, die an sich hochwirksam, aber schlecht löslich sind, in andere Moleküle einzuführen, die über funktionelle Gruppen verfügen, mit denen eine Wasserlöslichkeit erzielt werden kann. So haben u. a. Rosenmund und der eine von uns (Vogt) in einer früheren Arbeit¹⁾ Ester von Phenolen mit Phosphorsäuren hergestellt, um — über die Alkalisalze dieser Ester — die oben genannten Voraussetzungen zur Erzielung einer guten Desinfektionswirkung bei solchen Verbindungen zu schaffen. In der gleichen Ab-

*) Herrn Prof. Dr. K. W. Rosenmund; unserem sehr verehrten Lehrer, zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharmaz. Ges. 281, 317 (1943).

sicht wurden in der vorliegenden Arbeit saure Ester von in der Hauptsache alkylierten Phenolen mit niederen aliphatischen Dicarbonsäuren synthetisiert, um diese — ebenfalls in Form ihrer Alkalisalze — einer Prüfung auf ihre bakterizide Wirksamkeit zu unterziehen. Neben der Wasserlöslichkeit wurde hier als weitere, für die Wirkung wichtige Voraussetzung die Tatsache angesehen, daß die dargestellten Ester verhältnismäßig leicht spaltbar sind, wodurch die Freisetzung der lipoidlöslichen, wirksamen Phenolkomponente möglich wird. Welche Rolle dieses Faktum für den Desinfektionseffekt spielt, wird später in Vergleichen mit entsprechenden Phenoxyssäuren noch gezeigt werden.

Chemischer Teil

A. Halbester von Adipinsäure mit Phenolen: Saure Ester von aliphatischen Dicarbonsäuren mit Phenolen haben bislang in der präparativen Chemie wenig Interesse gefunden, und so ist es erklärlich, daß nur wenige der für die beabsichtigten Untersuchungen benötigten Verbindungen bekannt waren. Lediglich als Zwischenstufe zu anderen Stoffen sind einzelne der in dieser Arbeit dargestellten Estersäuren und der bei der Adipinsäure erhaltenen Neutraleser beschrieben worden^{2) 3) 4) 5) 6)}. — Über Verfahren zur Veresterung aliphatischer und aromatischer Dicarbonsäuren mit ein- und zweiwertigen Alkoholen liegt eine äußerst umfangreiche Literatur vor, z. B. ^{7) 8) 9)}, zumal diese Ester im Falle der Adipinsäure in der Technik besonderes Interesse als Weichmacher besitzen^{10) 11) 12)}.

Im Rahmen unserer Versuche stellte sich aber bald heraus, daß diese Verfahren sich für die Gewinnung der entsprechenden Phenolester nicht oder nur bedingt eignen und die Darstellungsmethoden sich nicht ohne weiteres hierauf übertragen lassen. Z. B. führte die Absicht, von den leicht zugänglichen neutralen Diestern auszugehen und durch Halbverseifung oder durch Zusammenschmelzen mit einem weiteren Mol Säure ^{13) 14)} zum Ziel zu kommen, auch bei mehrfacher Variierung der Versuchsanordnungen zu keinem Erfolg. *Hunsdiecker*¹⁵⁾, der mit aliphatischen Diestern arbeitete, empfahl die Halbverseifung nur für langkettige Dicarbonsäuren mit mindestens 8 C-Atomen, da bei den niederen Homologen durch erhöhte Löslichkeit der Estersalze schlechtere Ausbeuten eintraten. Hingegen gelang es *Backer und Homan*¹⁶⁾, ohne Schwierigkeiten den Adipinsäure-mono-tert.-butylester auf diesem Wege unter Benutzung von alkoholischer Kalilauge darzustellen.

Auch Umesterungsversuche, die zur Darstellung der gewünschten Halbester angestellt wurden, führten nicht zum Ziele. Wir versuchten z. B. Adipinsäuremonomethylester mit Phenolazetat in Gegenwart von Natrium- oder auch Aluminiumphenolat umzusetzen, erhielten aber keine nennenswerten Ergebnisse. Offenbar sind Estersäuren derartigen Umlagerungsreaktionen besonders schwer zugänglich, denn entsprechende Ansätze von Adipinsäuredimethylester mit Phenolazetat und Aluminiumphenolat bei 170° lieferten

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 4076 (1902).

³⁾ *Rosenmund und Schapiro*, Dissertation, Kiel 1927.

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **52**, 4111 (1930).

⁵⁾ Chem. Zbl. 1933 I, 1686, D.R.P. 565 969.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **56**, 2101 (1934).

⁷⁾ Chem. Zbl. 1926 II, 1126.

⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. **528**, 114 (1937).

⁹⁾ Bull. Soc. chim. France **4**, 1661 (1937).

¹⁰⁾ Chem. Zbl. 1920 II, 341, D.R.P. 317 412.

¹¹⁾ Chemiker-Ztg. **53**, 41 (1929).

¹²⁾ Chem. Zbl. 1935 II, 123.

¹³⁾ Bull. Soc. chim. France **4**, 43, 859 (1937).

¹⁴⁾ D. Anm. p. 4457 (120).

¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 291 (1942).

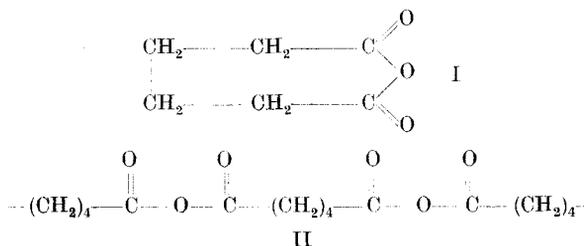
¹⁶⁾ Chem. Zbl. 1940 I, 196/97.

bereits nach 5—7 Min. Reaktionszeit eine Ausbeute von etwa 50% Adipinsäurediphenylester.

Zur Darstellung der gewünschten sauren Halbestere mit Phenolen wurde — nachdem unsere oben angedeuteten, nach verschiedenen Methoden angesetzten Versuche keine befriedigenden Ergebnisse gebracht hatten — die Anwendung von Säurechloriden und Säureanhydriden herangezogen. Am Beispiel der Adipinsäure insbesondere wurden die Bedingungen studiert, die die Ausbeuten am meisten zugunsten der Estersäuren verschieben und daneben möglichst wenig neutrale Ester entstehen lassen.

Unsere hierzu mit Adipinsäuredichlorid angestellten Versuche zeigten, daß dieses sich mit Phenolen in Pyridin nur unter Bildung neutraler Diester umsetzt (vgl. hierzu Dissertation *Veckenstedt*¹⁷⁾). Dieses ist auch der Fall bei einem Verhältnis von einem Mol Phenol auf ein Mol Säurechlorid, so daß diese Versuche erst durch eine während der Ausführung dieser Arbeit erschienene Mitteilung wieder interessant wurden, wonach es gelungen war, aus einem Mol Dicarbonsäuredichlorid und einem Mol Alkohol mit guter Ausbeute Esterchloride zu erhalten, wenn man ohne Lösungsmittel und bei niederen Temperaturen arbeitet¹⁸⁾. Wir erhielten bei dieser Versuchsanordnung z. B. bei der Darstellung von Adipinsäuremonophenylester eine Ausbeute von 25—28% der Theorie an Estersäure, während nebenher aber zum größeren Teil Diester entstand.

Zu brauchbareren Ergebnissen kamen wir bei Verwendung von Säureanhydrid, wobei wir zunächst der Sonderstellung des Adipinsäureanhydrids nachgingen, von dem eine instabile monomere Form (I) und eine beständige langkettige Form (II) bekannt ist:



Mit beiden Formen der Anhydride wurden Umsetzungen im äquimolaren Mengenverhältnis mit frisch destilliertem Phenol ausgeführt. Die Aufarbeitung des Ansatzes mit polymerem Anhydrid ergab erwartungsgemäß Neutralester neben saurem Halbestere, da sich ein Teil der in der ersten Stufe entstandenen Phenolestersäure unter Abspaltung eines Mols Wasser weiter zum Diphenylester umsetzt.

Bessere Ausbeuten ließ die Verwendung der monomeren Anhydridform erhoffen. Es zeigte sich jedoch, daß bei der Adipinsäure auch im Falle des monomeren Anhydrides die Reaktion stets zu Gemischen beider Ester führte, wobei die Ausbeute mit 43—45% Estersäure zwar relativ günstig erschien, in Wirklichkeit aber der aus polymerem Anhydrid nachstand. Denn da sich das monomere Anhydrid

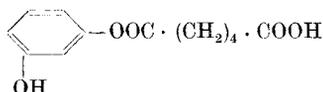
¹⁷⁾ *Veckenstedt*, Dissertation, Göttingen 1911.

¹⁸⁾ D.P. Anm. B 5988 (120).

bei seiner Herstellung aus Adipinsäure nur in etwa 50%iger Ausbeute gewinnen ließ, bot es gegenüber dem polymerem Anhydrid für die Darstellung der Phenol-estersäuren keine Vorteile. Im Gegenteil, die Ergebnisse der Umsetzungen mit dem cyclischen Anhydrid bestätigten die Befürchtung, daß sich die Polymerisation desselben im Reaktionsgemisch und unter Erwärmung schneller vollzieht als bei der Reinsubstanz unter Zimmertemperatur. Unter dieser Voraussetzung kann sich sowohl noch vorhandenes monomeres wie auch bereits wieder polymerisiertes Anhydrid mit Phenol kondensieren, wobei letzteres bevorzugt für die Bildung des Neutralesters verantwortlich sein dürfte.

Die im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen der Adipinsäure wurden daher durch mehrstündiges Kochen des polymeren Anhydrides mit reinem Phenol bzw. mit substituierten Phenolen in äquimolekularen Mengen in Pyridin dargestellt. Die erkaltete Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, wodurch Diester und Halbester voneinander getrennt und für sich aufgearbeitet werden konnten. Die Ausbeuten lagen bei dieser Methode bei etwa 40% Monoester, daneben entstand zu etwa 25% Diester. Eine Erhöhung des Anhydridanteils verbesserte die Ausbeute nur unwesentlich, während mehr Phenol naturgemäß eine größere Menge Diesters entstehen ließ. Etwa dieselben Ausbeuten an Halbester wurden nach 2—3stündigem Zusammenschmelzen der Ausgangssubstanzen erhalten.

Versuche, auf dem beschriebenen Wege auch saure Resorcinester der Adipinsäure darzustellen, mißlingen. Die Umsetzungen von Adipinsäureanhydrid mit Resorcin in ver-



schiedenen Mengenverhältnissen lieferten ölige Produkte, die sich weder im Wasserstrahl- noch im Hochvakuum destillieren ließen. Bei der Aufarbeitung konnte eine geringe Menge von Adipincin sowie eine Ketosäure nachgewiesen werden (vgl. hierzu *v. Braun* und Mitarbeiter¹⁹⁾).

B. Halbester von Bernsteinsäure mit Phenolen: Die Darstellung der sauren Bernsteinsäureester erfolgte durch Zusammenschmelzen äquimolarer Mengen Bernsteinsäureanhydrid und Phenol im Ölbad bei 125°, ohne daß dabei Bildung von Diester beobachtet wurde. Höhere Temperaturen wurden nicht angewandt, da bei etwa 140° die Bernsteinsäure aus dem Reaktionsgemisch herauszusublimieren beginnt.

Führt man die Veresterung von Bernsteinsäure mit Phenol nicht durch direktes Zusammenschmelzen der Komponenten aus, sondern arbeitet mit Pyridin als Lösungsmittel, so werden neben den Estersäuren die entsprechenden Diester in etwa den gleichen Mengenverhältnissen erhalten wie bei den Umsetzungen mit Adipinsäure. Andere indifferente Lösungsmittel wie Chloroform und Benzol sind ohne Einfluß auf die Veresterung; auch hierbei läuft die Reaktion glatt in Richtung des Monoesters ab.

¹⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1772 (1941).

C. Halbester von Glutarsäure mit Phenolen: Die Glutarsäuremonoester wurden in ähnlicher Weise wie die Bernsteinsäurehalbester durch direktes Zusammenschmelzen von Anhydrid und Phenol gewonnen, Temperatur im Ölbad 160—170°. Sie wurden durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Hierbei gingen die Halbester als wasserklare, ölige Substanzen über, die in einigen Fällen sofort, in anderen nach wenigen Stunden durchkristallisierten. Die Ausbeuten lagen zwischen 50% und 67% der Theorie. In den Vorläufen ließen sich kleine Mengen Diester nachweisen. Das benötigte Glutarsäureanhydrid wurde durch Erhitzen der Säure mit der doppelten Menge Azetylchlorid auf 40° erhalten.

Die n-Alkylphenole, mit denen gearbeitet wurde, wurden alle nach dem Umlagerungsverfahren von *Rosenmund* und *Schnurr* mit Aluminiumchlorid in Nitrobenzol²⁰⁾ dargestellt. Die dabei aus Phenol und den verschiedenen Säurechloriden entstandenen p-Oxyketone wurden nach *Clemmensen* reduziert.

Die als Vergleichssubstanzen für die Prüfung der bakteriologischen Wirkung benötigten δ -Phenoxy-n-valeriansäuren wurden durch Malonestersynthese mit γ -Phenoxypropylchloriden dargestellt*).

Bakteriologische Auswertung

Für die ersten, orientierenden Versuche wurde bewußt eine verhältnismäßig lange Einwirkungszeit der zu prüfenden Alkalisalze der Estersäuren in verschiedenen Konzentrationen gegen Staphyl. aur. und Bact. Coli gewählt, nämlich 24 Std., um festzustellen, in welchem Ausmaß überhaupt ein Abtötungseffekt gegenüber den genannten Bakterien zu erzielen ist. Die Ergebnisse wurden sowohl im Röhrchentest (Trübung) wie auch im Plattentest jeweils nach 72 Std. Bebrütung abgelesen. Nachkontrollen nach 14tägiger Bebrütung brachten keine Veränderung der Ergebnisse. Zum Vergleich wurden Äthercarbonsäuren (Tab. 1) analoger Konstitution unter den gleichen Bedingungen mitgeprüft, von denen wir annehmen, daß ihr Wirkungsmechanismus ein anderer sein und demzufolge eine schlechtere oder keine bakterizide Wirkung erkennbar sein müßte. Unsere Versuche haben diese Überlegungen bestätigt, s. unten sowie Tab. 1. Selbst von 1%igen Lösungen der dort genannten Äthercarbonsäuren wurden die Bakterien nicht abgetötet.

Dagegen wurden unter den Ester-carbonsäuren eine Anzahl gut wirksamer Stoffe gefunden, so gegen Staph. aur. z. B. die p-n-Butylphenylester der Adipinsäure und der Bernsteinsäure, gegen Bact. Coli die Bernsteinsäureester des p-n-Propyl- und p-n-Butylphenols sowie der p-Nitrophenylester der Adipinsäure (Abtötungsgrenze 1 : 5000, vgl. Tab. 1). Am wirksamsten gegen Staphylokokken war der Adipinsäuremonoester des p-n-Hexylphenols mit 1 : 10000. Die gleiche Verbindung brachte aber gegen Bact. Coli selbst in 1%iger Lösung noch keine Abtötung, ebenso wenig die p-n-Hexylphenylester der Bernsteinsäure und der Glutarsäure. Hier scheint ein „quasispezifischer Effekt“ vorzuliegen, denn bis zu den Derivaten des p-n-Butylphenols wurde auch gegen Bact. Coli in allen drei Fällen eine Abtötung nachgewiesen (Tab. 1).

*) Einzelheiten und Literatur hierzu s. Dissertation *Rosenberg*, Kiel 1954.

20) Liebigs Ann. Chem. 460, 56 (1928).

Aus den Vergleichen mit den entsprechenden Äthercarbonsäuren möchten wir ableiten, daß für die bakteriologische Wirkung die Art der Verknüpfung zwischen Phenol- und Säureanteil im Molekül in Form der Esterbindung von entscheidender Bedeutung ist, ferner — wie bereits aus früheren Versuchen bekannt — die Art und Stellung der Substituenten am Phenolrest. Die Säurekomponente des Esters übt keinen grundsätzlichen Einfluß auf den bakteriziden Effekt aus, sie dient vielmehr dadurch, daß sie die Erzielung der Wasserlöslichkeit durch Salzbildung ermöglicht, in erster Linie der Heranführung der Mittel an die „Erfolgsstelle“.

Die als besonders wirksam erkannten Verbindungen wurden auch bei Anwendung kürzerer Einwirkungszeiten, nämlich 5, 15 und 60 Min., geprüft. Einige Ergebnisse hiervon sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Es zeigt sich in nahezu allen Fällen ein Anstieg des bakteriologischen Effektes bei zunehmender Dauer der Einwirkungszeit. Nur beim Adipinsäuremonoester des p-n-Butylphenols wird bereits nach 5 Min. gegen *Bact. Coli* dieselbe Wirksamkeit erzielt wie nach 24 Std., so daß man an eine spezifische Wirkung gegen diese Bakterienart denken könnte. Alle anderen Ergebnisse aus den Versuchen der Tabelle 2 können als Stütze für die eingangs geäußerte Vermutung gedeutet werden, daß die bakterizide Wirkung sich auf Grund einsetzender hydrolytischer Spaltung der betreffenden Verbindungen fortschreitend in dem Maße entfaltet, wie die wirksamen, lipoidlöslichen Phenolkomponenten allmählich freigegeben werden, besonders, wenn man die völlige Wirkungslosigkeit der unter den gleichen Bedingungen untersuchten entsprechenden Phenoxy- und Alkylphenoxyssäuren berücksichtigt.

Tabelle 1

Abtötungsgrenzen der Phenolestersäuren bei 24stündiger Einwirkung gegen *Staphyl. aur.* und *Bact. Coli* (— bedeutet, daß eine 0,5%ige Lösung nicht mehr wirksam war).

Monoester der mit 1—8 gegen	Adipinsäure		Glutarsäure		Bernsteinsäure	
	<i>B. Coli</i>	<i>Staphyl.</i>	<i>B. Coli</i>	<i>Staphyl.</i>	<i>B. Coli</i>	<i>Staphyl.</i>
1. Phenol	—	—	—	1 : 200	1 : 200	1 : 200
2. p-Kresol	—	—	1 : 200	1 : 200	1 : 200	1 : 200
3. p-Äthylphenol	1 : 400	—	1 : 400	1 : 400	1 : 200	1 : 400
4. p-n-Propylphenol	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 400	1 : 5000	1 : 1000
5. p-n-Butylphenol	1 : 2000	1 : 5000	1 : 1000	1 : 5000	1 : 5000	1 : 5000
6. p-n-Hexylphenol	—	1 : 10000	—	1 : 5000	—	1 : 5000
7. p-Nitrophenol	1 : 5000	1 : 1000	nicht untersucht			
8. p-Chlorphenol	1 : 400	1 : 5000	nicht untersucht			

Als unwirksam bei der Prüfung unter den gleichen Bedingungen wurden gefunden die Alkalisalze der

9. δ -Phenoxy-n-valeriansäure
10. δ -p-Kresoxy-n-valeriansäure
11. δ -p-Äthylphenoxy-n-valeriansäure
12. δ -p-n-Propylphenoxy-n-valeriansäure

Tabelle 2

Abtötungsgrenzen einiger Phenolestersäuren bei kürzeren Einwirkungszeiten gegen Staphyl. aur. und Bact. Coli (— bedeutet: keine Abtötung)

Adipinsäuremono-p-n-butylphenylester		
Einwirkungszeit gegen	B. Coli	Staphyl.
5 Min.	1 : 2000	1 : 400
15 „	1 : 2000	1 : 1000
60 „	1 : 2000	1 : 1000
Bernsteinsäuremono-p-n-propylphenylester		
Einwirkungszeit gegen	B. Coli	Staphyl.
5 Min.	1 : 200	—
15 „	1 : 400	—
60 „	1 : 1000	1 : 400
Bernsteinsäuremono-p-n-butylphenylester		
Einwirkungszeit gegen	B. coli	Staphyl.
5 Min.	1 : 400	1 : 400
15 „	1 : 1000	1 : 400
60 „	1 : 5000	1 : 1000

Versuchsteil

A. Adipinsäure-mono-phenylester

3,0 Adipinsäureanhydrid und 2,6 g frisch destilliertes Phenol (Molverhältnis 1 : 1) wurden in 5 ccm trockenem Pyridin gelöst und 6 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 150—160° erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und nach Aufhören der CO₂-Entwicklung soweit mit Wasser verdünnt, daß der Diphenylester auskristallisierte. Er wurde durch Absaugen abgetrennt und das Filtrat zur Entfernung letzter Reste von Diester und von nicht umgesetztem Phenol mit Äther ausgeschüttelt. Anschließend wurde aus dem Filtrat mit verdünnter Salzsäure die Estersäure gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator aus einem Alkohol-Wassergemisch umkristallisiert. F = 97—97,5°, Ausbeute 41% der Theorie.

In analoger Weise wurden auch die Adipinsäurehalbester der substituierten Phenole dargestellt. Über ihre Eigenschaften und Analysen s. Tab. 1 A.

B. Bernsteinsäure-mono-phenylester

3,0 Bernsteinsäureanhydrid und 2,9 g frisch destilliertes Phenol (Molverhältnis 1 : 1) wurden gemischt und unter Feuchtigkeitsausschluß langsam im Ölbad auf 125° erwärmt. Nach einer Reaktionsdauer von 2 Std. wurde die erkaltete Schmelze in verdünnter Soda-lösung aufgenommen, einmal mit Äther ausgeschüttelt und die Estersäure mit verdünnter Salzsäure gefällt. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Ausbeute betrug 4,1 g = 70% der Theorie. Aus Benzol und Ligroin sternförmige Nadeln. F = 98° C.

Zur Darstellung der höher alkylierten Bernsteinsäure-Phenolester (Propyl-, Butyl-, Hexyl-) ist eine besonders schonende und vorsichtige Aufarbeitung nötig, Einzelheiten hierzu s. Dissertation *Rosenberg*, Kiel 1954. Über Eigenschaften und Analysen s. Tab. 1 B.

C. Glutarsäure-mono-phenylester

8,5 g Glutarsäureanhydrid und 7 g frisch destilliertes Phenol (Molverhältnis 1 : 1) wurden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 130° im Ölbad während 2 Std. zusammengeschmolzen. Im Wasserstrahlvakuum wurden nicht umgesetzte Ausgangsprodukte entfernt und der Rückstand anschließend der Hochvakuumdestillation unterworfen. Bei Kp_{0,17} 148° ging ein klares Öl über, das nach einigen Stunden in Form kleiner Nadeln durchkristallisierte. F = 45°. Die Ausbeute betrug 10,4 g = 67% der Theorie.

In analoger Weise wurden auch die Glutarsäurehalbester der substituierten Phenole dargestellt. Über Eigenschaften und Analysen s. Tab. 1 C.

Tabelle I A: Adipinsäureester

Phenol- komponente a) Monoester b) Diester	Summen- formel	Mol.-Gew.	Analyse	Schmelzpunkt	Umkristallisiert aus:	Ausbeute %
Phenol a)	$C_{12}H_{14}O_4$	222,23	ber. 64,86% C gef. 64,79% »	97—97,5°	Äthanol-Wasser Nadeln	41
b)	$C_{18}H_{18}O_4$	298,32	» 6,34% H » 6,32% »	105—106°	verdünntes Äthanol Nadeln	19
p-Kresol a)	$C_{18}H_{16}O_4$	236,26	ber. 67,18% C	93°	Xylol-Petroläther	41
b)	$C_{20}H_{22}O_4$	326,38	gef. 67,36% » ber. 74,57% C	100°	Äthanol-Wasser sternförmige Nadeln	25
p-Äthyl- phenol a)	$C_{14}H_{18}O_4$	250,28	ber. 67,18% C	69°	Benzol-Petroläther	55
b)	$C_{22}H_{26}O_4$	354,43	gef. 67,36% » ber. 74,57% C	64—64,5°	Blättchen verdünntes Äthanol	12
p-n-Propyl- phenol a)	$C_{15}H_{20}O_4$	264,31	gef. 74,92% » ber. 74,92% »	71—72°	Benzol-Ligroin mittel Blättchen	38
b)	$C_{24}H_{30}O_4$	382,48	ber. 68,16% C gef. 68,05% »	79—80°	Äthanol Nadeln	8,4
p-n-Butyl- phenol a)	$C_{16}H_{22}O_4$	278,34	ber. 75,39% C gef. 74,92% »	76—77°	Chloroform-Ligroin	40
b)	$C_{36}H_{54}O_4$	410,53	ber. 69,01% C gef. 69,00% » ber. 76,06% C gef. 75,78% »	71—72°	Äthanol	14

Fortsetzung Tabelle I A

Phenol- komponente a) Monoester b) Diester	Summen- formel	Mol.-Gew.	Analyse	Schmelzpunkt	Umkristallisiert aus:	Ausbeute o/ %
p-n-Hexyl- phenol a)	$C_{15}H_{26}O_4$	306,39	ber. 70,56% C gef. 70,37% » ber. 8,62% H gef. 8,62% »	87°	Ligroin mittel Blättchen Äthanol	36
b)	$C_{30}H_{42}O_4$	466,63	ber. 77,21% C gef. 76,95% » ber. 9,07% H gef. 9,13% »	80°		16
m-Kresol a)	$C_{13}H_{16}O_4$	236,26	ber. 66,08% C gef. 66,06% » ber. 6,83% H gef. 7,09% »	69°	verdünntes Äthanol Nadeln	34
b)	$C_{20}H_{22}O_4$	326,38		85—87°	Benzin Nadeln	26
p-Nitro- phenol a)	$C_{12}H_{13}O_6N$	267,23	ber. 53,93% C gef. 54,01% » ber. 4,15% H gef. 4,15% »	107—108°	verdünntes Äthanol Nadeln	27
b)	$C_{18}H_{16}O_8N_2$	388,33	ber. 55,67% C gef. 55,87% » ber. 3,96% H gef. 3,96% »	123—124°	Äthanol Nadeln	17
p-Chlor- phenol a)	$C_{12}H_{13}O_4Cl$	256,67	ber. 56,15% C gef. 56,26% » ber. 13,81% Cl gef. 13,83% Cl	82°	Xylol-Petroläther	47
b)	$C_{18}H_{16}O_4Cl_2$	367,22	ber. 58,87% C gef. 59,16% » ber. 4,39% H gef. 4,67% » ber. 19,31% Cl gef. 19,27% Cl	111°	Äthanol Blättchen	18

Tabelle I B: Bernsteinsäuremonoester

Phenol-komponente	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse	Schmelzpunkt	Umkristallisiert aus:	Ausbeute %
Phenol	$C_{10}H_{10}O_4$	194,18		98°	Benzol-Ligroin Nadeln	70
p-Kresol	$C_{11}H_{12}O_4$	208,21	ber. 63,45% C 5,81% H gef. 63,43% » 6,08% »	108°	Benzol-Ligroin	75
p-Äthylphenol	$C_{12}H_{14}O_4$	222,23	ber. 64,85% C 6,35% H gef. 64,69% » 6,53% »	78°	Chloroform-Ligroin Blättchen	72
p-n-Propylphenol	$C_{13}H_{16}O_4$	236,26	ber. 66,08% C 6,83% H gef. 65,87% » 7,25% »	102°	Chloroform-Ligroin Nadeln	43
p-n-Butylphenol	$C_{14}H_{18}O_4$	250,28	ber. 67,18% C 7,25% H gef. 67,14% » 7,33% »	65°	Ligroin Blättchen	44
p-n-Hexylphenol	$C_{16}H_{22}O_4$	278,33	ber. 69,04% C 7,97% H gef. 69,26% » 7,94% »	75°	Ligroin Blättchen	37

Tabelle I C: Glutarsäuremonoester

Phenol-komponente	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse	Schmelzpunkt	Umkristallisiert aus:	Ausbeute %
Phenol	$C_{11}H_{12}O_4$	208,21	ber. 63,45% C 5,81% H gef. 63,37% » 5,82% »	45°	$KP_{0,17}$ 148°	67
p-Kresol	$C_{12}H_{14}O_4$	222,25	ber. 64,85% C 6,35% H gef. 64,86% » 6,81% »	85°	Benzol-Ligroin Nadeln	52
p-Äthylphenol	$C_{13}H_{16}O_4$	236,26	ber. 66,08% C 6,83% H gef. 65,92% » 6,83% »	49°	$KP_{0,12}$ 152—154° $KP_{0,17}$ 158—160°	66
p-n-Propylphenol	$C_{14}H_{18}O_4$	250,28	ber. 67,18% C 7,25% H gef. 67,06% » 7,13% »	45°	$KP_{0,3}$ 164—168°	49
p-n-Butylphenol	$C_{15}H_{20}O_4$	264,31	ber. 68,16% C 7,63% H gef. 67,81% » 7,63% »	47—48°	$KP_{0,21}$ 180—183°	62
p-n-Hexylphenol	$C_{17}O_{24}O_4$	292,36	ber. 69,83% C 8,27% H gef. 69,64% » 8,26% »	57°	Ligroin Nadeln $KP_{0,2}$ 190—193°	37