

241. J. Plöchl und L. Wolfrum: Condensation des Salicylaldehyds mit Hippursäure.

(Eingegangen am 18. April; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Vor einiger Zeit beschrieb der Eine¹⁾ von uns eine Condensation der Hippursäure mit Bittermandelöl, welche seither auch auf andere aromatische Aldehyde ausgedehnt worden ist. Die Produkte, welche bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Hippursäure und Salicylaldehyd erhalten werden, sowie ihre Derivate sollen im Nachstehenden eine kurze Erörterung finden.

Erhitzt man Salicylaldehyd und Hippursäure in äquivalenten Mengen mit überschüssigem Essigsäureanhydrid (etwa der dreifachen Gewichtsmenge des angewendeten Salicylaldehyds), so tritt schon, wenn die Temperatur ungefähr 100° erreicht hat, eine lebhafte Reaktion ein, welche einige Minuten andauert. Nach beendigter Haupteinwirkung ist das weitere Erhitzen nicht rathsam, da sonst alsbald Bräunung und tieferegehende Zersetzungen des entstandenen Condensationsproduktes eintreten.

Nach vielen Versuchen hat sich herausgestellt, dass das folgende Verfahren zur Erzielung einer guten Ausbeute einzuschlagen ist:

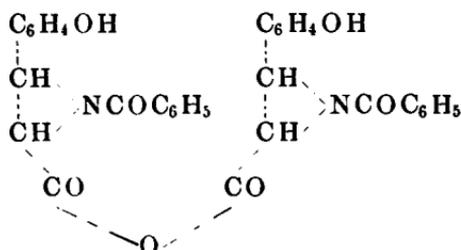
Äquivalente Mengen von Hippursäure und Salicylaldehyd werden mit der 3fachen Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid unter Zusatz einer dem halben Gewicht des angewandten Salicylaldehyds entsprechenden Menge geschmolzenen Natriumacetats²⁾ im Wasserbade etwa eine Stunde erhitzt. Die noch heisse Masse wird in kaltes Wasser eingetragen, das alsbald erstarrte gelbe Condensationsprodukt abgesaugt und von etwas Harz durch Waschen und Decken mit Alkohol gereinigt. Die Ausbeute beträgt gegen 90 pCt. der theoretischen. Das so erhaltene gelbe krystallinische Rohprodukt ist aber, wie schon eine mikroskopische Betrachtung erwies, keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von zwei verschiedenen Körpern, wovon der eine in Platten, der andere in Nadeln krystallisirt. Auch mehrfach ausgeführte Analysen dieses Produktes von verschiedenen Darstellungen ergaben weder unter sich noch mit den für ein Säureanhydrid von analoger Zusammensetzung, wie sie das früher aus dem

¹⁾ Diese Berichte XVI, 2815.

²⁾ Die Anwendung des geschmolzenen Natriumacetats empfiehlt sich durchweg bei dieser Reaktion. Dabei ist zu bemerken, dass keine Spur von Zimmtsäure bzw. Cumarin entsteht, deren Bildung man unter den gegebenen Bedingungen eigentlich erwarten sollte. Die Condensation des Aldehyds mit der Hippursäure erfolgt nämlich ungleich leichter als die Perkin'sche Reaktion.

Benzaldehyd erhaltene zeigte, berechneten Werthen übereinstimmende Zahlen. Die gefundenen Zahlen lagen zumeist zwischen denen eines solchen und eines theilweise acetylrten Säureanhydrids.

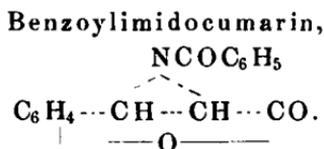
Ein ziemlich reines Säureanhydrid von der Formel:



wurde erhalten, als man Salicylaldehyd und Hippursäure mit überschüssigem Acetanhydrid bei gewöhnlicher Temperatur einige Wochen stehen liess. Es zeigte den Schmelzpunkt 160° und gab bei der Analyse folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für C ₃₃ H ₂₄ O ₇ N ₂
C	69.80	70.08 pCt.
H	4.83	4.39 »
N	4.81	5.10 »

Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus wasserhaltigen Lösungsmitteln wie gewöhnlichem Alkohol oder Eisessig wird dieses Anhydrid fortwährend verändert. Diese Zersetzung giebt sich sowohl durch die Analysen aus verschiedenen Krystallisationen kund, als auch durch den allmäligen Uebergang der anfangs schön gelben Farbe des Säureanhydrids in eine blassgelbe bis weisse. Durch successive Aufnahme und Abspaltung von Wasser geht nämlich dieses ursprüngliche Condensationsprodukt in das innere Anhydrid der Benzoylimidocumarsäure über, d. i. das



Dieses wird am bequemsten erhalten, wenn man das ursprüngliche Condensationsprodukt in Eisessiglösung unter Zusatz einiger Tropfen concentrirter Salzsäure etwa eine Stunde am aufsteigenden Kühler erhitzt; es krystallisirt beim Erkalten der Lösung in feinen weissen Nadeln aus. Durch Verdünnen des Eisessigs mit Wasser scheiden sich noch weitere Mengen dieses Körpers in minder reinem Zustande ab, welche durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol gereinigt werden können. Die Bildung des Benzoylimidocumarins aus dem Säureanhydrid erfolgt offenbar durch zwei aufeinanderfolgende

Reaktionen; indem letzteres 1 Molekül Wasser aufnimmt, entsteht vorübergehend Benzoylimidocumarsäure, welche sofort unter Abgabe 1 Moleküls Wasser innerhalb ihres Moleküls in das neue Anhydrid sich verwandelt. Dieser Vorgang lässt sich durch folgende Gleichungen ausdrücken:

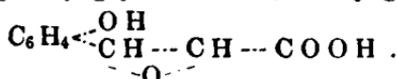


Die Analyse der reinen Substanz gab nachstehende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$
C	72.29	72.46 pCt.
H	4.23	4.16 >
N	5.37	5.27 >

Das Benzoylimidocumarin schmilzt ohne Zersetzung bei 170 bis 171° C. Es ist unlöslich in Wasser, löslich in warmem Aether, Alkohol, Benzol und Eisessig. Von verdünnten Säuren und Alkalien wird es in der Kälte gar nicht, beim Erhitzen nur langsam angegriffen. Concentrirte Alkalien lösen es in der Hitze auf, aber fast gleichzeitig tritt auch schon wenigstens theilweise eine tiefergehende Zersetzung unter Ammoniakabspaltung ein. Aus der alkalischen Lösung die Benzoylimidocumarsäure abzuscheiden und rein darzustellen, ist uns bis jetzt nicht gelungen; wie es scheint, geht diese mit grosser Leichtigkeit wieder in das Cumarin über¹⁾.

Orthohydroxyphenylglycidsäure (Salicylglycidsäure),



Die Ueberführung des Benzoylimidocumarins, bezw. des ursprünglichen Säureanhydrids in Salicylglycidsäure geht in analoger Weise vor sich, wie die Umwandlung der Benzoylimidozimmtsäure in Phenylglycidsäure. Nur ist es in diesem Fall zweckmässig, die Zersetzung

¹⁾ Die leichte Bildungsweise und grosse Beständigkeit des Benzoylimidocumarins gestattet auch einen tieferen Blick in den Verlauf dieser Hippursäurecondensationen im Allgemeinen. Es ist klar, dass dieses Benzoylimidocumarin gleich von vornherein bei der Condensation entstehen müsste, wenn die Hippursäure als solche mit dem Aldehyd in Reaktion träte: da aber nur die erwähnten Säureanhydride und kein Benzoylimidocumarin gebildet wird, so ist man wohl zur Annahme berechtigt, dass die Hippursäure zuerst selbst anhydritificirt und erst ihr Anhydrid der Condensation mit dem Aldehyd fähig wird. Diese Ansicht wird auch noch durch andere experimentelle That-sachen gestützt. Es gelingt nämlich nicht, die Hippursäure mit irgend einem Aldehyd zu condensiren, wenn man als wasserentziehendes Mittel statt Essigsäureanhydrid nur Eisessig und essigsäures Natrium anwendet. Pl.

desselben mit einem bedeutenden Ueberschuss von concentrirter (50procentiger) Natronlauge vorzunehmen. Wenn kein Ammoniak mehr entweicht, wird die noch stark alkalische rothbraun gefärbte nach Salicylaldehyd riechende Flüssigkeit mit Wasser verdünnt und vorsichtig mit Mineralsäure versetzt. Es wird zunächst die Benzoësäure abgeschieden und die Salicylglycidsäure als stärkere Säure bleibt in Lösung. Wenn nach dem Abfiltriren der Benzoësäure durch weiteren Zusatz von Mineralsäure keine Fällung mehr erfolgt, sondern eine schwache milchige Trübung der Flüssigkeit eintritt, ist es vortheilhaft, die Lösung mit Aether auszuschütteln, und dann erst durch weiteren Mineralsäurezusatz die Glycidsäure in Freiheit zu setzen.

Durch öfteres Ausschütteln mit Aether wird sie der Lösung entzogen. Nach dem Verjagen des letzteren hinterbleibt sie als ein dickliches Oel, welches erst nach längerem Stehen über Schwefelsäure krystallinisch erstarrt. Einmal abgeschieden ist die Salicylglycidsäure in kaltem Wasser schwer, leichter in heissem löslich und krystallisirt daraus in platten Nadeln oder Prismen. Uebrigens scheint dieselbe in freiem Zustande wenig beständig zu sein; da bei längerem Stehen einerseits deutlich der Geruch nach Salicylaldehyd auftritt, andererseits die Säure besonders beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser partiell in ihr Anhydrid, das Oxycumarin, übergeht. Die Analyse der Säure lieferte auch immer Zahlen, welche zwischen den für die Säure und das Oxycumarin erforderlichen Werthen schwankten. In Alkohol und Aether ist sie leicht löslich. Ihre wässrige oder alkoholische Lösung giebt wie die Phenylglycidsäure mit Eisenchlorid eine äusserst intensiv grüne Färbung. — Diese grüne Farbenreaktion scheint derartigen Glycidverbindungen fast allenthalben eigen zu sein; denn auch das früher beschriebene polymere Phenyläthylenoxyd, sowie das Oxycumarin, ferner die Oxytetrolsäure von Duisberg¹⁾, welcher wahr-

scheinlich die Constitution
$$\text{C H}_3 \text{ --- C} \begin{array}{c} \text{---} \\ \diagup \\ \text{O} \end{array} \text{--- C --- C O O H}$$
 zukommt, zeigen

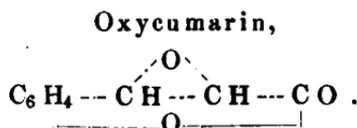
sie in ausgezeichneter Weise. Nur die Glycidsäure der Fettreihe von Erlenmeyer und Melikoff giebt, wie wir uns überzeugt haben, mit Eisenoxydsalz keine Färbung.

Von den Salzen der Salicylglycidsäure ist besonders das Kalksalz leicht in krystallisirtem Zustand zu erhalten. Man sättigt die wässrige heisse Lösung der Säure mit kohlenurem Kalk. Beim langsamen Verdunsten scheidet es sich in verwachsenen Prismen aus, welche im lufttrocknen Zustand 6 Moleküle Krystallwasser enthalten. Bei 100° verliert das Salz allen Wassergehalt.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 213, 165.

Die Analyse des wasserfreien Salzes ergab folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $(C_9H_7O_4)_2Ca$
C	54.02	54.27 pCt.
H	3.90	3.52 »
Ca	10.03	10.05 »



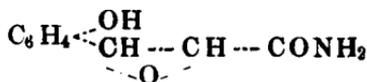
Erhitzt man die Salicylglycidsäure mit verdünnter Mineralsäure (Schwefelsäure 1:3) kurze Zeit am aufsteigenden Kühler, so verwandelt sie sich in ihr Anhydrid, das Oxycumarin, welches zum grössten Theil in der Hitze sich ölig abscheidet, während der kleinere in Lösung gebliebene Theil beim Erkalten in langen Nadeln auskrystallisirt. — Es schmilzt ohne Zersetzung bei 152—153°, ist leicht löslich in Aether und warmem Alkohol, aus welchem es in glänzenden Prismen erhalten wird.

Die Analyse lieferte folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_9H_6O_3$
C	66.49	66.66 pCt.
H	4.18	3.71 »

Kocht man das Oxycumarin nur kurze Zeit mit Wasser, so theilt es demselben eine stark saure Reaction, verwandelt sich also theilweise in die Salicylglycidsäure, während umgekehrt diese beim längeren Erhitzen mit Wasser sich theilweise anhydritificirt und in jenes übergeht, wie oben angeführt. Nach diesem Verhalten scheinen beide Verbindungen, das Oxycumarin zwischen dem Cumarin und Melilotsäureanhydrid, und die Salicylglycidsäure zwischen der Cumarinsäure und Melilotsäure, in der Mitte zu stehen. Während nämlich einerseits das Cumarin nur schwierig in Cumarsäure¹⁾ übergeführt werden kann, andererseits die Melilotsäure¹⁾ nur beim Destilliren Anhydrid bildet, gehen Oxycumarin und Salicylglycidsäure mit Leichtigkeit ineinander über.

Trocknes Ammoniakgas über erhitztes Oxycumarin geleitet, wird absorbirt, und erzeugt das in schönen Prismen krystallisirende Amid der Salicylglycidsäure von der Zusammensetzung:



¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 226, 358.

Orthohydroxyphenylmilchsäure (Salicylmilchsäure),



Die Salicylglycidsäure nimmt wie die Phenylglycidsäure in wässriger Lösung mit Natriumamalgam reducirt 2 Atome Wasserstoff auf und geht über in Salicylmilchsäure, welche nach Analogie der Phenylmilchsäure aus der Phenylglycidsäure das Hydroxyl ebenfalls wahrscheinlich in der α -Stellung haben dürfte. Ist die Reduction beendet, so wird die alkalische Lösung mit Salzsäure neutralisirt und zur Trockne verdampft. Der etwas gelb gefärbte Salzrückstand wird zunächst mit kaltem Alkohol behandelt, der kleine Mengen harziger Verunreinigungen auszieht, sodann in Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und mit Aether extrahirt. Der ätherische Auszug hinterlässt die Milchsäure in Form eines fast farblosen Syrups, welcher selbst nach wochenlangem Stehen über Schwefelsäure nicht krystallisirte. Die Salicylmilchsäure zeigt in ihren Eigenschaften grosse Aehnlichkeit mit der früher beschriebenen Salicylglycolsäure¹⁾. Sie löst sich, wie diese, in allen Verhältnissen in Wasser, lässt sich aber daraus nicht krystallisirt erhalten. Die Salze dagegen sind krystallisirt.

Das Zinksalz, welches sich aus der wässrigen Lösung allmählig beim Verdunsten in Krystallkrusten abscheidet, besitzt die Zusammensetzung: $(\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4)_2 \text{Zn}$.

Die Analyse gab folgendes Resultat:

	Gefunden	Ber. für $(\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4)_2 \text{Zn}$.
C	50.58	50.56 pCt.
H	4.59	4.21 »
Zn	15.22	15.26 »

Das Kalksalz, welches in Wasser leicht löslich ist, krystallisirt in glänzenden Prismen und besitzt im lufttrocknen Zustand die Zusammensetzung: $(\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4)_2 \text{Ca} + 6\text{H}_2\text{O}$.

Eine Wasserbestimmung ergab 20.92 pCt. statt 21.17 pCt.

Das wasserfreie Salz lieferte bei der Analyse folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $(\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4)_2 \text{Ca}$.
C	53.53	53.73 pCt.
H	4.97	4.43 »
Ca	9.90	9.95 »

Ein Anhydrid der Salicylmilchsäure haben wir nicht erhalten können.

München. Chemisches Laboratorium der techn. Hochschule.

¹⁾ Diese Berichte XIV, 1316, siehe auch *o*-Oxymandelsäure. Diese Berichte XVII, 974.