

**539. Lassar-Cohn und Josef Löwenstein:
Eine Gesetzmäßigkeit beim Benzoylieren aromatischer Oxy-
säuren und ihrer Ester.**

(Eingegangen am 1. Oktober 1908.)

Lassar-Cohn und Schultze¹⁾ haben gezeigt, daß Salicylsäure, die sich nur sehr schlecht mit Chlorkalklösung chlorieren läßt, trotzdem leicht in Form einer Lösung von Dikaliumsalicylat mit den Lösungen der Kaliumhypohalogenite halogeniert werden kann. Bei diesen Halogenierungen war also das Wasserstoffatom der phenolischen Hydroxylgruppe der Salicylsäure durch Metall festgelegt gewesen. Im Anschluß daran sollte nunmehr untersucht werden, ob das Festlegen des phenolischen Wasserstoffatoms durch Säurereste statt durch Metall beim Halogenieren und nachherigem Wiederabspalten der Säurereste zu isomeren, halogenierten Salicylsäuren führen würde.

Als erstes Ausgangsmaterial diente käufliche Acetyl-salicylsäure, die, als Kaliumsalz gelöst, bromiert wurde. Man mochte die Bromierung leiten, wie man wollte²⁾, stets wurde Dibrom-salicylsäure nebst Tribrom-phenol erhalten, während Schultze, von der Dikaliumsalicylatlösung ausgehend, auch Monobromsalicylsäure erhalten hatte.

Nunmehr sollte die Benzoyl-salicylsäure in gleicher Weise untersucht werden. Hierbei zeigten sich aber insofern unerwartete Schwierigkeiten, als die Darstellung von Benzoylsalicylsäure die allergrößten Schwierigkeiten bereitet. Man bekommt diese Säure nämlich nicht nach der Schotten-Baumannschen Methode, also mittels Benzoylchlorid und Natronlauge. Ebenso wenig entsteht sie durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Salicylsäure bei höherer Temperatur. Auch in Gegenwart von Pyridin³⁾ ist sie weder mittels Benzoesäureanhydrids, noch Benzoylchlorids zu erhalten.

Die Untersuchungen sind wie alle folgenden sehr genau durchgeführt worden. Daß z. B. mittels Benzoylchlorids und Natronlauge keine Benzoylsalicylsäure zu erhalten ist, wurde in folgender Weise gezeigt. Nachdem die Salicylsäure in Natronlauge gelöst und in der üblichen Art nach der Schotten-Baumannschen Methode verarbeitet war, wurde die Flüssigkeit angesäuert. Der ausgefallene, an der Pumpe etwas ausgewaschene Niederschlag wurde in Wasser aufgeschwemmt und durch allmähliche Zugabe von Normalnatronlauge wie-

¹⁾ Siehe Dissertation Schultze, Königsberg 1905.

²⁾ Siehe Dissertation Löwenstein, Königsberg 1908, S. 3–12.

³⁾ Diese Berichte **34**, 3354 [1901].

der in Lösung gebracht. Die erhaltene Lösung wurde mit Normal-schwefelsäure in fünf Portionen hinter einander gefällt, und die Fällungen wurden aus Alkohol umkrystallisiert. Von den so erhaltenen 5 Krystallfraktionen und ihren zugehörigen Mutterlaugen-Rückständen wurden die Schmelzpunkte bestimmt.

| | I. | II. | III. | IV. | V. |
|---|------|------|------|------|-------|
| Schmelzpunkt der Krystalle | 119° | 121° | 120° | 150° | 155° |
| » » zugehörigen Mutter- laugen-Rückstände | 117° | 121° | 121° | 152° | 155°. |

Hieraus folgt, daß Portion 1—3 aus Benzoesäure und Portion 4 und 5 aus Salicylsäure bestanden, und eine Betrachtung der gesamten Schmelzpunkte zeigt, daß keiner Portion Benzoylsalicylsäure beige-mischt gewesen sein kann.

»Es sei gestattet, hier darauf hinzuweisen, daß unserer Erfahrung nach beim organisch-chemischen Arbeiten fraktionierte Fällungen bei sauren oder alkalischen Substanzen mit nachherigem Umkrystallisieren und Berücksichtigen der Schmelzpunkte der einzelnen Mutterlaugen-rückstände lange nicht in genügendem Maße angewendet werden. Diese Arbeitsmethode führt da, wo sie überhaupt anwendbar ist, meist weit schneller als häufiges Umkrystallisieren zu reinen Körpern. Sie bietet den zweiten Vorteil, Klarheit darüber zu verschaffen, daß nicht in der Mutterlauge untersuchenswerte Verbindungen stecken bleiben, und drittens lassen sich häufig quantitative Ausbeutebestimmungen damit verbinden. So läßt sich im vorliegenden Falle die Ausbeute aus der Menge der Normalschwefelsäure berechnen, die zur Wiederaus-fällung nötig war«.

Nun ist Benzoyl-salicylsäuremethylester (Benzosalin), der nach dem deutschen Reichspatent 169 247 dargestellt wird, billig im Handel, folglich kann seine Darstellung keine Schwierigkeiten bieten. In diesem Patent wird auch angegeben, daß man zur Benzoylsalicyl-säure kommt, wenn man bei ihrer Darstellung das Wasser ausschließt. Entsprechend dieser Vorschrift haben wir 18.2 g trocknes und fein gemahlenes Dinatriumsalicylat mit 20 g Benzin aufgeschlemmt, mit einer Mischung von 14.1 g Benzoylchlorid und 20 g Benzin in einem mit Rückflußkühler und Rührer versehenen Behälter übergossen, und die anfangs heftige Reaktion durch Kühlung gemildert. Nach sechs-stündigem Weiterrühren wurde das Reaktionsprodukt abfiltriert und mit Benzin nachgewaschen.

Auskochen des getrockneten Filtrerrückstandes mit der 25-fachen Menge Wasser mußte benzoylsalicylsaures Natrium, benzoesaures Na-trium und Chlornatrium in Lösung bringen. Die erkaltete Lösung, die schwach sauer reagierte, ließ auf Essigsäure-Zusatz krystallinische

Benzoylsalicylsäure ausfallen. Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol befreite sie von etwa mit ausgeschiedener Salicylsäure. Sie ist in kaltem Wasser fast unlöslich, schwer löslich in heißem Wasser, löst sich dagegen leicht in Äther, Alkohol, auch Chloroform, aber nicht in Benzin. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 132°. Ihre wäßrig-weingeistige Lösung gibt nicht die Salicylsäure-Reaktion, spaltet sich aber nach Zusatz von Alkali rasch in Salicylsäure und Benzoesäure.

0.246 g Sbst.: 0.625 g CO₂, 0.0925 g H₂O. — 0.235 g Sbst.: 0.596 g CO₂, 0.088 g H₂O.

C₁₄H₁₀O₄. Ber. C 69.4, H 4.2.
Gef. » 69.3, 69.2, » 4.2, 4.2.

Da die Ausbeute an Benzoylsalicylsäure gar so schlecht war, ersuchten wir die Patentinhaberin um eine größere Menge davon, bekamen aber die Antwort, daß auch sie nur wenige Gramme davon besäße. Weil nun nach allgemeiner Erfahrung Kaliumsalze besser reagieren als Natriumsalze, wiederholten wir das patentierte Verfahren mit der Abänderung, daß wir vom Dikaliumsalicylat ausgingen. Dadurch kamen wir denn wirklich in den Besitz etwas reichlicherer Mengen Benzoylsalicylsäure.

Die Benzoylsalicylsäure ist sehr zersetzlich. Löst man sie z. B. in kaltem Kalkwasser, wobei noch keine Zersetzung eintritt, und versucht, ihr Calciumsalz durch Verdunsten im Vakuumexsiccator darzustellen, so ergibt der bei der Analyse 2% zu hoch gefundene Calciumgehalt, daß statt des erwarteten Salzes ein Gemisch von benzoesaurem und salicylsaurem Calcium vorliegt. Ähnlich geht es mit dem Silber- und dem Ammoniumsalz. Dagegen krystallisiert das Pyridinsalz in großen, dünnen Platten aus, wenn man 1/2 g Säure auf einem Uhrglase in Alkohol löst, genügend Pyridin zutropft und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure verdunsten läßt.

0.629 g Sbst.: 27.5 ccm N (14°, 756 mm). — 0.573 g Sbst.: 27 ccm N (14°, 756 mm).

C₁₅H₁₃NO₄. Ber. N 4.4. Gef. N 5.1, 5.5.

Die Nebenprodukte, welche sich bei der Darstellung der Benzoyl-salicylsäure mittels Dinatriumsalicylats bilden.

Die sehr geringe Ausbeute an Benzoylsalicylsäure ließ es wünschenswert erscheinen, festzustellen, was aus der Hauptmasse der Materialien zu ihrer Darstellung würde. Das mit Wasser ausgekochte Rohprodukt war als halbsteife Masse hinterblieben, aus der Krystalle nicht zu erhalten waren. Da sich zeigte, daß die Masse unzersetzt destillierbar ist, wurde sie fraktioniert destilliert. Hierbei wurden schließlich 2 Portionen mit den Siedepunkten 235—245° und 303—310°

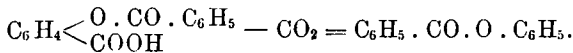
erhalten. Nach dem Umkrystallisieren schmolz erstere bei 121°, und da außer dem Schmelzpunkt auch die Analysenzahlen darauf stimmten, liegt hier Benzoesäure vor.

Die zweite Portion ergab schließlich für sich und ihren letzten Mutterlaugen-Rückstand den Schmp. 68°.

0.186 g Sbst.: 0.537 g CO₂, 0.085 g H₂O. — 0.153 g Sbst.: 0.441 g CO₂, 0.070 g H₂O.

C₁₃H₁₀O₂. Ber. C 78.8, H 5.1.
Gef. » 78.7, 79.6, » 5.1, 5.1.

Analyse und sonstiges Verhalten beweisen, daß hier Benzoesäure-phenylester vorliegt. Sein Auftreten geht darauf zurück, daß Benzoylsalicylsäure leicht einmal die Elemente der Kohlensäure verliert:



Darauf wurde Benzoylsalicylsäure über freier Flamme geschmolzen. Die entweichende Kohlensäure wurde mittels Barytwasser nachgewiesen, und der kaum gefärbte Rückstand schmolz nach dem Umkrystallisieren bei 68°. Er wurde auch mit festem Ätzkali zwecks Verseifung¹⁾ geschmolzen. Beim Ansäuern der in Wasser gelösten Schmelze trat Phenolgeruch auf, und der abfiltrierte Niederschlag erwies sich nach dem Umkrystallisieren durch seinen Schmelzpunkt als Benzoesäure.

Benzoylierung des Salicylsäure-methylesters.

Schüttelt man Salicylsäuremethylester nach Zugabe überschüssiger starker Natronlauge mit der nötigen Menge Benzoylchlorid durch, so erstarrt das ganze zu einem Magma. Auswaschen desselben und Umkrystallisieren führt zum Benzoyl-salicylsäuremethylester, der so in quantitativer Ausbeute erhalten wird. Arbeitet man mit Pyridin an Stelle von Natronlauge, so ist die Ausbeute eine sehr schlechte.

Der Ester schmilzt bei 92°. Bei gewöhnlichem Luftdruck siedet er unter teilweiser Zersetzung zwischen 350° und 358°. Bei nur 120 mm Druck geht er unzersetzt zwischen 270° und 280° über.

Die Schwierigkeit, welche die Darstellung der Benzoylsalicylsäure verursacht hatte, ließ es wünschenswert erscheinen, das Verhalten sonstiger aromatischer Oxysäuren zur Schotten-Baumannschen Benzoylierungsweise festzustellen, und so wurden in dieser Beziehung noch untersucht:

p-Oxybenzoesäure, *m*-Oxybenzoesäure, *α*-Oxy-naphthoesäure, *β*-Oxy-naphthoesäure und *p*-Phenol-sulfonsäure nebst ihren Äthylestern.

¹⁾ Ann. d. Chem. **75**, 75.

Auch diese fünf Oxy Säuren ließen sich auf dem versuchten Wege nicht benzoylieren. Der Beweis hierfür wurde allemal, wie er bei der Salicylsäure angegeben ist, also unter Verwendung fraktionierter Fällungen durchgeführt¹⁾.

Dagegen gelang auch hier mit größter Leichtigkeit die Benzoylierung der Ester, abgesehen vom Ester der *m*-Oxybenzoesäure, bei dem aber, wie wir sehen werden, ein Spezialgrund die Hinderungsursache ist.

Der *p*-Oxy-benzoesäureäthylester²⁾ ist infolge seiner phenolischen Hydroxylgruppe in Natronlauge leicht löslich. Schütteln mit Benzoylchlorid liefert das in Wasser unlösliche Benzoylderivat. Nach dem Umkrystallisieren liegt der Schmelzpunkt des Esters bei 94°. Er siedet unzersetzt zwischen 358—360°.

0.218 g Sbst.: 0.5685 g CO₂, 0.102 g H₂O. — 0.1995 g Sbst.: 0.5195 g CO₂, 0.094 g H₂O.

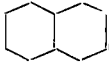
C₁₆H₁₄O₄. Ber. C 71.1, H 5.2.

Gef. » 71.1, 71.0, » 5.2, 5.3.

Der Ester der *m*-Oxy-benzoesäure³⁾ löst sich ebenfalls leicht in Natronlauge, läßt sich aber durch Schütteln der Lösung mit Benzoylchlorid nicht benzoylieren, die Lösung bleibt vielmehr klar. Säuert man sie mit Salzsäure an, so erhält man einen Niederschlag, der sich in Natriumcarbonat vollständig löst. Darnach konnte schon in der Reaktionsflüssigkeit der Ester nicht mehr unverändert vorhanden gewesen sein. Denn, da er nur ein phenolisches Hydroxyl enthält, konnte er wohl in Natronlauge, nicht aber in Natriumcarbonatlösung löslich sein. Dieses Verhalten veranlaßte uns, den *m*-Oxybenzoesäureester direkt hinsichtlich seines Verhaltens zu Natronlauge zu untersuchen. Dazu wurden einige Gramm von ihm darin kalt gelöst, und die Lösung mit Kohlensäure gesättigt, ohne daß Fällung eintrat. Das deutete schon auf seine Zersetzung in der Kälte hin. Diese wurde dadurch bewiesen, daß auf Ansäuern mit Salzsäure aus der Flüssigkeit ein Niederschlag ausfiel, der sich nach dem Umkrystallisieren durch seinen Schmp. 200° als freie *m*-Oxybenzoesäure erwies. Somit wird dieser Ester durch Natronlauge schon in der Kälte so schnell zersetzt, daß daran seine Benzoylierungsmöglichkeit in dieser Lösung mittels Benzoylchlorids scheitert.

¹⁾ Siehe wiederum die Dissertation von Löwenstein.

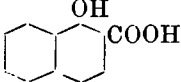
²⁾ Ann. d. Chem. **139**, 146. ³⁾ Ann. d. Chem. **142**, 351.

Der Ester der β -Oxy-naphthoesäure¹⁾ (Schmp. 216°) läßt sich in alkalischer Lösung leicht mit Benzoylchlorid benzoylieren. Das Produkt  schmilzt bei 98° und destilliert unzer setzt zwischen 342° und 345°.

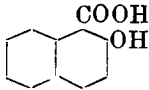
0.189 g Subst.: 0.519 g CO₂, 0.085 g H₂O. — 0.173 g Subst.: 0.4745 g CO₂, 0.078 g H₂O.

C₂₀H₁₆O₄. Ber. C 75.0, H 5.0.
Gef. » 74.9, 74.8, » 5.0, 5.0.

Der α -Oxy-naphthoesäure²⁾ (Schmp. 186°) wird in der Literatur

die Formel, , zugeschrieben. Dieses kann aber nicht

richtig sein. Nach dem Viktor Meyerschen Veresterungsgesetz mußte diese Säure in absolut-alkoholischer Lösung durch genügendes Einleiten von salzsaurem Gas verestert werden. Dieses ist aber nicht der Fall, denn gießt man die saure Flüssigkeit in genügendes Wasser, so erhält man wohl einen Niederschlag, er ist aber in Natriumcarbonatlösung vollständig löslich, somit wird die unveränderte Säure wiedergewonnen. Auch zeigt das wiedergewonnene Material nach dem Umkrystallisieren den Schmelzpunkt der Säure. Somit müssen beide α -Stellungen neben der Carboxylgruppe besetzt sein, und dem ent-

spricht die Formel . Stellt man den Ester mittels des

Silbersalzes der Säure und Jodäthyl im Einschlußrohr bei der Temperatur des siedenden Wasserbades dar, so zeigt er nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 46°.

0.228 g Subst.: 0.603 g CO₂, 0.1135 g H₂O. — 0.2015 g Subst.: 0.532 g CO₂, 0.101 g H₂O.

C₁₃H₁₂O₃. Ber. C 72.2, H 5.5.
Gef. » 72.1, 72.0, » 5.6, 5.6.

Die Benzoylierung dieses Esters nach Schotten-Baumannscher Methode bereitet keine Schwierigkeiten. Sein Benzoylderivat schmilzt bei 51°.

0.212 g Subst.: 0.5815 g CO₂, 0.0955 g H₂O. — 0.195 g Subst.: 0.5355 g CO₂, 0.087 g H₂O.

C₂₀H₁₆O₄. Ber. C 75.0, H 5.0.
Gef. » 74.8, 74.9, » 5.0, 5.0.

¹⁾ Diese Berichte **25**, 3635 [1892].

²⁾ Ann. d. Chem. **152**, 277 u. 291. Diese Berichte **20**, 2699 [1887].

Es schien nun weiter von Interesse, auch eine aromatische Oxy-sulfonsäure in den Kreis dieser Untersuchungen zu ziehen. Als Ausgangsmaterial wurde käufliches, *p*-phenolsulfonsaures Natrium gewählt. Nach dem Lösen dieses Salzes in Natronlauge und Schütteln mit Benzoylchlorid enthielt auch diese Lösung nach dem Ansäuern nur *p*-Phenolsulfonsäure und Benzoesäure. Eine Benzoylierung hatte also auch hier nicht stattgefunden.

Zum Ester der Säure¹⁾ kamen wir schließlich in folgender Art: Weil *p*-Phenolsulfonsäure überaus wasserlöslich ist, und sich aus der Lösung nicht ausschütteln läßt, sowie nur leicht lösliche, neutrale Salze liefert, wurde die Lösung des *p*-phenolsulfonsauren Natriums mit der genügenden Menge Chlorbariumlösung versetzt und kochende Ätzbarytlösung zugesetzt. Dadurch fällt ein fast unlösliches, basisches Bariumsalz aus. Nach dem Trocknen wurde davon eine Bariumbestimmung ausgeführt. Das Salz wurde darauf mit der berechneten Menge Normschwefelsäure übergossen und das Gemisch in der Schüttelmaschine bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion geschüttelt. Durch Filtration kamen wir jetzt zu einer wäßrigen Lösung von freier *p*-Phenolsulfonsäure. Sie löste frisch bereitetes Silbercarbonat leicht auf. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und hier bei 105° getrocknet. Das Silbersalz war weiß und in Wasser leicht löslich geblieben. Im Einschlußrohr wurde es mit überschüssigem Jodäthyl übergossen und das Gemisch 10 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Der erkaltete Inhalt wurde mit Alkohol erschöpfend extrahiert und der alkoholische Auszug stark eingedampft. Die in der Kälte sich allmählich abscheidenden Krystalle waren in ein Harz gebettet. Versuche ergaben, daß dieser Ester beim Umkrystallisieren stets teilweise verharzt. Er ist daher nicht analysenrein erhalten worden.

Daß aber der gesuchte Ester hier vorliegt, ergab sich daraus, daß der Rohester durch Behandeln mit Natronlauge und Benzoylchlorid in sein ausgezeichnet krystallisierendes Benzoylderivat, $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot C_7H_5O \\ \backslash \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ übergeht. Der Benzoyl-*p*-phenolsulfonsäure-äthylester schmilzt bei 62°.

0.573 g Sbst.: 0.431 g BaSO₄. — 0.524 g Sbst.: 0.3905 g BaSO₄ (nach Carius). — 0.258 g Sbst.: 0.555 g CO₂, 0.186 g H₂O. — 0.223 g Sbst.: 0.479 g CO₂, 0.092 g H₂O.

C₁₅H₁₄O₅S. Ber. C 58.8, H 4.6, S 10.5.

Gef. » 58.7, 58.6, » 4.7, 4.6, » 10.3, 10.2.

¹⁾ Siehe über die Darstellung der Ester von Sulfonsäuren diese Berichte 25, 2256 [1892].

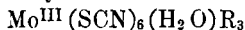
Das von einander abweichende Verhalten der Oxysäuren und ihrer Alkylester beim Benzoylieren kann nach den vorangehenden Mitteilungen wohl als ein gesetzmäßiges angesehen werden. Dadurch klingen die gemachten Erfahrungen in gewisser Weise an das Viktor Meyersche Veresterungsgesetz an. Während dieses bekanntlich besagt, daß Carboxylgruppen aromatischer Carbonsäuren, bei denen beide zugehörigen Orthostellen nicht mehr durch Wasserstoffatome besetzt sind, mittels Alkohol und Chlorwasserstoff nicht alkyliert werden können, macht sich hier bei der Carboxyl- und der Sulfonsäuregruppe eine Gesetzmäßigkeit schon geltend, wenn neben einer dieser Gruppen an einer beliebigen Stelle am gleichen Ringe nur eine Hydroxylgruppe vorhanden ist. Diese Gesetzmäßigkeit besagt erstens, daß, unabhängig von der Stellung einer Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppe am Ringe zur Hydroxylgruppe diese Hydroxylgruppe nach der Schotten-Baumannschen Methode nicht benzoyliert werden kann. Zweitens aber läßt sich der Einfluß der Carboxyl- bzw. Sulfonsäuregruppe hier dadurch ausschalten, daß man die gar so beweglichen Wasserstoffatome dieser beiden Gruppen durch Alkyl festlegt.

540. Johanna Maas und J. Sand: Die Hexarhodanatosalze des Molybdäns.

[Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 1. Oktober 1908.)

Wir haben in den letzten zwei Jahren verschiedene Abkömmlinge einer gelben Molybdänhexarhodanatosäure eingehend untersucht¹⁾ und haben gezeigt, daß die analysierten Salze sich vom Grundtypus²⁾



ableiten. Die HHrn. Rosenheim und Garfunkel haben in allerletzter Zeit eine Arbeit³⁾ veröffentlicht, in der diese Autoren — im Gegensatz zu unserer Auffassung — für die einfachsten Salze der gelben Reihe die Formulierung



aufstellen. Im Folgenden sei auf die kritischen Ausführungen der HHrn. Rosenheim und Garfunkel, soweit sie die Sache selbst betreffen, kurz erwidert.

¹⁾ Diese Berichte **40**, 4504 [1907]; **41**, 1500, 1861 [1908].

²⁾ Diese Berichte **41**, 1861 [1908]. ³⁾ Diese Berichte **41**, 2386 [1908].