

Läßt man die aus verschiedenen Präparaten erhaltene Leukobase trocken an der Luft stehen, so färbt sie sich mehr oder weniger dunkelblau, die Salze vergrünen an der Luft. Suspensiert man die Leukobase in Wasser unter Zusatz von etwas Ammoniak, so bläut sie sich beim Durchblasen von Luft langsam; die Reduktionsprodukte von Bichromat-, Chlorat- und Greenschem Schwarz waren übereinstimmend nach vierzehntägigem Behandeln erst wenig mehr als einfach chinoid. Viel rascher ging die Oxydation beim Versetzen der Suspension mit ein wenig Eisenchlorür und Durchleiten von Luft. Die Leukobase aus Bichromatschwarz nahm die ursprüngliche dunkelblaue Farbe der dreifach chinoiden Anilinschwarzbase an.

Ohne besondere Reinigung kann man das oxydierte Produkt nicht mit Phenylhydrazin bestimmen, weil es eine störende Beimischung von Eisen enthält, welche katalytisch die Zersetzung von Phenylhydrazin bewirkt. Wenn man aber das regenerierte Schwarz wiederholt mit 2-n. Schwefelsäure auskocht und dann mit Ammoniak wieder die Base frei macht, so zeigt sie gegen Phenylhydrazin dasselbe Verhalten, wie das angewandte Bichromatschwarz.

Bei 150°: 0.1033 g Subst.: 11.0 ccm N (19°, 725 mm).

Stickstoffzahl, gefunden 10.98, berechnet 11.60 für die Reduktion von drei Kernen.

471. Alfred Einhorn und Rudolf Seuffert: Über acylierte Salicylsäureanhydride.

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

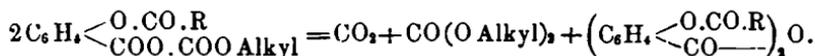
(Eingegangen am 31. Oktober 1910.)

Nach dem Verfahren des D. R.-P. Nr. 118267 von Knoll & Co.¹⁾ entsteht bei der Einwirkung von $\text{Cl.COO C}_2\text{H}_5$ auf Salicylsäure oder Carbothoxysalicylsäure in Gegenwart tertiärer Basen Salicylsäure-diäthylcarbonat, $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{O.COO C}_2\text{H}_5 \\ \text{COO.COO C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$. In Gemeinschaft mit von Bagh²⁾ hat der eine von uns gezeigt, daß diese Substanz, wenn sie nicht ganz sorgfältig von dem zu ihrer Darstellung benutzten Pyridin befreit wird, allmählich in Dicarbothoxy-salicylsäureanhydrid übergeht.

¹⁾ Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation 6, 146.

²⁾ Diese Berichte 43, 324 [1910].

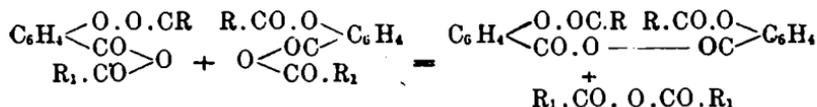
Es wurde nun weiter beobachtet, daß analog der Carbäthoxysalicylsäure auch alle anderen acylierten Salicylsäuren bei der Einwirkung von Chlorkohlensäurealkylestern in Gegenwart von Pyridin in die acylierten Salicylsäurekohlen säureester übergeführt werden können, und daß diese gemischten Anhydride aus acylierten Salicylsäuren und Alkylkohlen säuren bei längerem Erwärmen auf dem Wasserbad unter Abspaltung von Kohlen säure und Diäthylcarbonat in die acylierten Salicylsäureanhydride verwandelt werden:



So haben wir aus der Acetyl-, Valeryl-, Benzoyl- und Cinnamoyl-salicylsäure die zugehörigen Kohlen säureester und aus ihnen die Anhydride der entsprechend acylierten Salicylsäuren dargestellt. Zu diesen Verbindungen gelangten wir schließlich auch, als wir statt der Chlorkohlensäureester andere Säurechloride auf die acylierten Salicylsäuren in Gegenwart von Pyridin einwirken ließen und die entstandenen gemischten Säureanhydride erhitzen.

Läßt man z. B. unter geeigneten Bedingungen in Gegenwart von Pyridin Benzoylchlorid auf Salicylsäure oder Benzoylsalicylsäure einwirken, so entsteht das Benzoylsalicylsäure-benzoesäureanhydrid und aus Zimtsäurechlorid und Salicylsäure resp. Cinnamoyl-salicylsäure das Cinnamoylsalicylsäure-zimtsäureanhydrid und ferner aus Benzoylchlorid und Acetylsalicylsäure das Acetylsalicylsäure-benzoesäureanhydrid.

Diese gemischten Anhydride zerfallen, wie es nach den Untersuchungen von Autenrieth¹⁾ und Béhal²⁾ usw. vorauszusehen war, beim Erhitzen und zwar schon bei Wasserbad-Temperatur in die einfachen Anhydride, so z. B. das Benzoylsalicylsäure-benzoesäureanhydrid in Benzoylsalicylsäureanhydrid und Benzoesäureanhydrid, das Cinnamoylsalicylsäure-zimtsäureanhydrid in Cinnamoylsalicylsäureanhydrid und Zimtsäureanhydrid und das Acetylsalicylsäure-benzoesäureanhydrid in Acetylsalicylsäureanhydrid und Benzoesäureanhydrid, und es gelingt leicht, die jeweils entstandenen Paare einfacher Anhydride durch geeignete Lösungsmittel zu trennen.



¹⁾ Diese Berichte 20, 3188 [1887]; 34, 168 [1901].

²⁾ Compt. rend. 128, 1460; 129, 681.

In ihren D. R.-P. Nr. 201 325 und 201 326 beschreiben die Farbenfabriken vorm. Bayer & Co. eine Reihe von Verfahren, auf die hier nur verwiesen sei, die ebenfalls zu den Anhydriden der acylierten Salicylsäuren führen, von welchen uns die folgenden zwei besonders interessiert haben. Dasjenige, welches durch Einwirkung von Acetylchlorid auf die Lösung von Benzoylsalicylsäure und Pyridin in Benzol direkt zum Benzoylsalicylsäureanhydrid führt und jenes, welches durch Einwirkung von Pyridinbasen auf die benzolische Lösung von Carbäthoxysalicylsäure und Chlorkohlensäureäthylester in einer Operation Carbäthoxysalicylsäureanhydrid liefert.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß in diesen beiden Fällen vorübergehend die analogen resp. gleichen Zwischenprodukte wie bei unserem Verfahren entstehen, nämlich Benzoylsalicylsäure-essigsäureanhydrid und Carbäthoxysalicylsäure-kohlensäureäthylester, die aber unter den obwaltenden Reaktionsbedingungen — freie Entfaltung der Reaktionswärme in Gegenwart von Pyridin resp. längere Berührung mit der Base — nicht beständig sind, sondern genau so zerfallen, wie es bei längerem Erwärmen auf Wasserbad-Temperatur der Fall ist. Daß in der Tat durch reine Kontaktwirkung das Pyridin die Rolle des Erhitzens hier zu übernehmen vermag, läßt sich leicht zeigen; fügt man z. B. zum Acetylsalicylsäure-kohlensäureäthylester, bei dem wir u. a. diesen Vorgang eingehend studiert haben, bei gewöhnlicher Temperatur Pyridin, so setzt alsbald unter lebhafter Kohlensäure-Entwicklung eine Reaktion ein, und es entsteht, obne daß eine Temperaturerhöhung zu bemerken wäre, in nahezu theoretischer Ausbeute Acetylsalicylsäureanhydrid.

Experimenteller Teil.

Acetylsalicylsäure-kohlensäureäthylester, $C_6H_4(O.CO.CH_3)(COO.COOC_2H_5)$.

Zu einer ätherischen Lösung von 10 g Acetylsalicylsäure und ca. 10 g Pyridin tropft man unter guter Kühlung 6.2 g Chlorkohlensäureäthylester, wobei sich salzsaures Pyridin abscheidet, und schüttelt die ätherische Lösung nacheinander einige Male mit eiskalter Salzsäure, verdünnter Sodalösung und Wasser durch, trocknet sie dann mit entwässertem Natriumsulfat und dunstet das Lösungsmittel bei höchstens 20—30° im Vakuum ab. Es hinterbleibt hierbei der Acetylsalicylsäure-kohlensäureäthylester als farbloses, dickes Öl, welches sich bei der Destillation unter Bildung von Diäthylcarbonat und hoch siedenden Estern, die wir nicht näher untersucht haben, zersetzt. Die Ver-

bindung gelangte daher, wie auch die folgenden analogen Ester, als Rohprodukt zur Analyse.

0.2479 g Sbst.: 0.5093 g CO₂, 0.1042 g H₂O.

C₁₂H₁₂O₆. Ber. C 57.14, H 4.76.

Gef. • 57.56, • 4.70.

Acetylsalicylsäure-kohlensäureamylester,
C₆H₄(O.CO.CH₃)(COO.COOC₂H₅).

Fügt man 8.3 g Chlorkohlensäureamylester zu einer gekühlten Lösung von 10 g Acetylsalicylsäure und der gleichen Menge Pyridin in Benzol und verarbeitet die Reaktionsmasse wie oben, so erhält man den rohen Acetylsalicylsäure-kohlensäureamylester als schwach gelb gefärbtes, dickes Öl.

0.2478 g Sbst.: 0.5591 g CO₂, 0.1461 g H₂O.

C₁₅H₁₈O₆. Ber. C 61.23, H 6.12.

Gef. » 61.55, » 6.60.

Valerylsalicylsäure-kohlensäureäthylester,
C₆H₄(O.CO.C₄H₉)(COO.COOC₂H₅).

Derselbe wird in analoger Weise als farbloses, dickes Öl erhalten, wenn man 4.7 g Chlorkohlensäureäthylester auf eine ätherische Lösung von 15 g Valerylsalicylsäure und ca. 15 g Pyridin einwirken läßt.

0.2318 g Sbst.: 0.5269 g CO₂, 0.1291 g H₂O.

C₁₅H₁₈O₆. Ber. C 61.22, H 6.12.

Gef. • 61.99, • 6.18.

Benzoylsalicylsäure-kohlensäureäthylester,
C₆H₄(O.CO.C₆H₅)(COO.COOC₂H₅).

Nach Zugabe von 5.5 g Chlorkohlensäureäthylester zu kalt gehaltener ätherischer Lösung von 10 g Benzoylsalicylsäure und ca. 10 g Pyridin erhält man bei bekannter Aufarbeitung der Reaktionsmasse den Benzoylsalicylsäure-kohlensäureäthylester ebenfalls als dickes, gelbliches Öl.

0.2324 g Sbst.: 0.5556 g CO₂, 0.1026 g H₂O.

C₁₇H₁₄O₆. Ber. C 64.97, H 4.46.

Gef. » 65.20, » 4.94.

Cinnamoylsalicylsäure-kohlensäureäthylester,
C₆H₄(O.CO.CH:CH.C₆H₅)(COO.COOC₂H₅).

Derselbe entsteht beim Zutropfen von 4.1 g Chlorkohlensäureäthylester zur gut gekühlten ätherischen Lösung von 10 g Cinnamoylsalicylsäure und ca. 8 g Pyridin und wird wie die analogen Verbindungen

dungen isoliert, von denen er sich jedoch durch seine Krystallisationsfähigkeit unterscheidet; er krystallisiert aus Methylalkohol in Nadeln und schmilzt bei 57°.

0.2364 g Sbst.: 0.578 g CO₂, 0.0926 g H₂O.

C₁₉H₁₆O₆. Ber. C 67.06, H 4.71.

Gef. » 66.68, » 4.38.

Acetylsalicylsäure-anhydrid,
[C₆H₄(O.CO.CH₃).CO.]₂O.

Erhitzt man den Acetylsalicylsäure-kohlensäureäthylester auf dem Wasserbad, so geht er allmählich in das Anhydrid über, und zwar erfordert die Überführung größerer Mengen längeres Erhitzen (bis zu 30—40 Stunden) als die kleinerer. Jedoch läßt sich die Umwandlung beschleunigen, wenn man die Erwärmung im Vakuum vornimmt.

Erhitzt man z. B. 10 g Ester 9 Stunden auf dem Wasserbad und fügt dann Äther hinzu, so scheiden sich 6.6 g Anhydrid ab, und aus dem Rückstand der Ätherlösung erhält man nach weiterem 6-stündigem Erwärmen auf Zusatz von Äther noch 0.8 g Anhydrid. Erwärmt man hingegen 10 g Ester auf die gleiche Weise im Vakuum, so scheidet Äther schon nach 5 Stunden 7.2 g Anhydrid ab, und der ätherlösliche Rückstand liefert nach einstündigem weiterem Erwärmen im Vakuum noch 0.6 g Anhydrid.

Das Acetylsalicylsäure-anhydrid krystallisiert aus absolutem Alkohol oder Sprit in glänzenden Blättchen vom Schmp. 85° und ist leicht löslich in Methylalkohol und Aceton, hingegen sehr schwer in Äther; mit Eisenchlorid gibt es keine Farbenreaktion.

0.2364 g Sbst.: 0.5469 g CO₂, 0.0894 g H₂O. — 0.2881 g Sbst.: 0.6679 g CO₂, 0.1056 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₇. Ber. C 63.17, H 4.08.

Gef. » 63.09, 63.23, » 4.23, 4.10.

Fügt man zu 2 g Acetylsalicylsäure-kohlensäureäthylester in der Kälte 0.5 g Pyridin und läßt bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so findet eine katalytische Wirkung statt, und es beginnt alsbald eine lebhaftere Kohlensäure-Entwicklung. Gießt man die Reaktionsmasse noch 4 Stunden auf Eis und konzentrierte Salzsäure, so scheidet sich ein Öl ab, das bald zum Acetylsalicylsäure-anhydrid erstarrt. Die Ausbeute beträgt 1.35 g.

Benzoylsalicylsäure-anhydrid, [C₆H₄(O.CO.C₆H₅).CO.]₂O.

Erhitzt man 15 g Benzoylsalicylsäure-kohlensäureäthylester ca. 30 Stunden auf dem Wasserbade und fügt dann Äther hinzu, so scheidet sich das entstandene Anhydrid ab, von dem man noch eine

weitere Menge erhält, wenn man den Rückstand der Ätherlösung noch länger erwärmt und dann wieder Äther hinzufügt. Die Ausbeute beträgt 70% der Theorie. Dieses Anhydrid krystallisiert aus Spirit in prismatischen Nadeln vom Schmp. 110—111° und ist in Chloroform und Benzol leicht, hingegen in Äther unlöslich und gibt mit Eisenchlorid keine Farbenreaktion.

0.2652 g Sbst.: 0.699 g CO₂, 0.0936 g H₂O.

C₂₈H₁₈O₇. Ber. C 72.10, H 3.86.

Gef. » 72.22, » 3.95.

Cinnamoylsalicylsäure-anhydrid,

[C₆H₄(O.CO.CH:CH.C₆H₅).CO.]₂O.

Werden 10 g Cinnamoylsalicylsäure-kohlensäureäthylester im Vakuum ca. 20 Stunden auf Wasserbad-Temperatur erhitzt, und fügt man dann Äther hinzu, so erhält man etwa 8 g Anhydrid. Es krystallisiert aus einem Gemisch von Aceton und etwas Wasser in lichtbrechenden Prismen vom Schmp. 129—130° und ist in Holzgeist, absolutem Alkohol und Benzol in der Wärme löslich; von Essigäther wird es leicht aufgenommen, und mit Eisenchlorid gibt es keine Reaktion.

Man erhält dieses Anhydrid auch in guter Ausbeute, wenn man zu einer Lösung von 9 g Cinnamoylsalicylsäure-kohlensäureäthylester in wenig Benzol 3 g Pyridin fügt. Nach 1—2 Stunden trübt sich dann die Flüssigkeit und erstarrt alsbald zu einem Krystallbrei des Anhydrids. Man filtriert die Verbindung ab, wäscht sie mit kalter Salzsäure und Wasser aus und digeriert sie vor dem Umkrystallisieren noch mit Äther.

0.1776 g Sbst.: 0.4808 g CO₂, 0.0743 g H₂O.

C₂₃H₂₂O₇. Ber. C 74.13, H 4.25.

Gef. » 73.84, » 4.57.

Acetylsalicylsäure-benzoesäure-anhydrid,

C₆H₄(O.CO.CH₃).CO.O.CO.C₆H₅.

In eine gekühlte ätherische Lösung von 5 g Acetylsalicylsäure und 10 g Pyridin tropft man die molekulare Menge Benzoylchlorid, gießt die Reaktionsmasse dann auf gestoßenes Eis und konzentrierte Salzsäure, wäscht die ätherische Lösung nach einander mit kalter Salzsäure, Sodalösung und Wasser aus, trocknet sie mit entwässertem Natriumsulfat und dunstet das Lösungsmittel im Vakuum bei niedriger Temperatur ab, wobei ca. 6 g Acetylsalicylsäure-benzoesäure-anhydrid hinterbleiben. Es krystallisiert aus Methylalkohol in Nadeln vom Schmp. 75—76°, ist in Äther löslich und gibt mit Eisenchlorid keine Farbenreaktion.

0.3192 g Sbst.: 0.7892 g CO₂, 0.120 g H₂O.
 C₁₆H₂₂O₅. Ber. C 67.59, H 4.23.
 Gef. » 67.43, » 4.21.

Erhitzt man das Acetylsalicylsäure-benzoesäureanhydrid ca. 20 Stunden auf dem Wasserbade, so zerfällt es in Acetylsalicylsäureanhydrid und Benzoesäureanhydrid, die sich aus der wieder erstarrten Schmelze mit Äther isolieren lassen, in dem das Acetylsalicylsäureanhydrid unlöslich, das Benzoesäureanhydrid jedoch leicht löslich ist.

Benzoylsalicylsäure-benzoesäure-anhydrid,
 C₆H₄(O.CO.C₆H₅).CO.O.CO.C₆H₅.

Es läßt sich sowohl aus Benzoylsalicylsäure als auch direkt aus Salicylsäure darstellen.

Zu dem Zweck gibt man entweder tropfenweise 6 g Benzoylchlorid zu einer gut gekühlten ätherischen Lösung von 10 g Benzoylsalicylsäure und ca. 15 g Pyridin oder 20 g Benzoylchlorid zur ätherischen Lösung von 10 g Salicylsäure und ca. 20 g Pyridin. Nach beendeter Einwirkung wird die Reaktionsmasse in gestoßenes Eis und konzentrierte Salzsäure eingetragen und die ätherische Lösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, dann mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedunstet, wobei das Benzoylsalicylsäure-benzoesäureanhydrid zurückbleibt. Die Ausbeute beträgt 80—85 % der Theorie. Das gemischte Anhydrid krystallisiert aus Toluol in rhombischen Täfelchen, aus Sprit in Täfelchen oder Nadeln und schmilzt bei 74—75°. In Chloroform und Aceton ist es in der Kälte löslich; in Äther ist es schwer und in Ligroin unlöslich; mit Eisenchlorid gibt es keine Farbenreaktion.

0.3108 g Sbst.: 0.8258 g CO₂, 0.1248 g H₂O. — 0.232 g Sbst.: 0.6184 g CO₂, 0.0882 g H₂O.

C₂₁H₁₄O₅. Ber. C 72.83, H 4.05.
 Gef. » 72.47, 72.69, » 4.49, 4.45.

Cinnamoylsalicylsäure-zimtsäure-anhydrid,
 C₆H₄(O.CO.CH:CH.C₆H₅).CO.O.CO.CH:CH.C₆H₅.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung dieser Verbindung wurde sowohl Cinnamoylsalicylsäure als auch Salicylsäure benutzt. Man tropft entweder unter guter Kühlung 6.2 g Zimtsäurechlorid in eine ätherische Lösung von 10 g Cinnamoylsalicylsäure und ca. 10 g Pyridin oder 25.4 g des Säurechlorids in die Ätherlösung von 10 g Salicylsäure und ca. 20 g Pyridin.

Nach erfolgter Einwirkung gießt man die Reaktionsmasse auf gestoßenes Eis und konzentrierte Salzsäure. Hierbei scheidet sich

das entstandene Cinnamoylsalicylsäure-zimtsäureanhydrid zum größten Teil direkt aus; es wird unter Anwendung von Glaswolle abfiltriert und nun die Ätherlösung vom Wasser getrennt. Man wäscht sie mit kalter Salzsäure, Sodalösung und Wasser aus, trocknet mit entwässertem Natriumsulfat und destilliert den Äther ab, welcher den Rest des entstandenen gemischten Anhydrids hinterläßt.

Die Verbindung krystallisiert aus Sprit oder Methylalkohol in Nadeln vom Schmp. 78—79°; sie ist in Benzol und Essigäther löslich und in Äther fast unlöslich. Mit Eisenchlorid gibt sie keine Farbenreaktion.

0.2274 g Sbst.: 0.6259 g CO₂, 0.0968 g H₂O.

C₂₀H₁₆O₅. Ber. C 75.87, H 4.58.

Gef. » 75.07, » 4.77.

Erhitzt man das gemischte Anhydrid 20 Stunden auf dem Wasserbade, so erhält man ein Gemenge von Cinnamoylsalicylsäureanhydrid und Zimtsäureanhydrid, welches man mit Benzol trennen kann, wobei das Zimtsäureanhydrid in Lösung geht und das Cinnamoylsalicylsäureanhydrid zurückbleibt.

472. Alfred Winhorn und Rudolf Seuffert: Zur Kenntnis der Ester der *p*-Amido-benzoesäure.

[Mittteilung aus dem Laborat. der Kgl. Akad. der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 31. Oktober 1910.)

Die günstige Aufnahme, welche das salzsaure Salz des *p*-Amido-benzoesäure-diäthylaminoäthylesters — das Novocain — in der Medizin gefunden hat, ließ es wünschenswert erscheinen, noch andere basische Derivate von *p*-Aminobenzoesäureestern kennen zu lernen, Bestrebungen, welchen die folgenden Versuche zum Teil ihre Entstehung verdanken.

Schon vor längerer Zeit hat der eine von uns in Gemeinschaft mit Fiedler beobachtet, daß beim Erhitzen von Chloracetamid mit *p*-Amino-benzoesäureäthylester in Gegenwart von Jodkalium und Natriumacetat das Glycinamid des *p*-Amino-benzoesäureesters, $C_6H_4 \begin{cases} \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{cases}$ (I), entsteht, und daß sich neben dieser Verbindung stets eine beträchtliche Menge des *p*-Diketopiperazino-dibenzoesäurediäthylesters bildet, indem zwei Moleküle *p*-Amidobenzoesäureester mit zwei Molekülen Chloracetamid unter Ab-