

445. Alfred Einhorn, Leo Rothlauf und Rudolf Seuffert: Zur Kenntnis acylierter Salicylsäuren.

[Mittlg. v. A. Einhorn, a. d. Labor. d. Kgl. Akad. d. Wiss. zu München.]

(Eingegangen am 13. November 1911.)

Schon verschiedentlich ist versucht worden, die Benzoylsalicylsäure darzustellen, ohne daß es bisher gelungen wäre, dieses Ziel in befriedigender Weise zu erreichen. Als Gerhard¹⁾ Benzoylchlorid auf Natriumsalicylat in der Wärme reagieren ließ, erhielt er ein biegsames, schmieriges, nur schwer zu reinigendes Einwirkungsprodukt, welches er als Benzoe-salicylsäureanhydrid bezeichnete, von dem Beilstein²⁾ angibt, daß es offenbar Benzoylsalicylsäure war.

Nach dem D. R. P. 169 247 der Firma Hofmann-La Roche³⁾ in Basel entsteht die Benzoylsalicylsäure bei der heftigen Reaktion, welche bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Dinatriumsalicylat in einem neutralen, niedrig siedenden Lösungsmittel stattfindet. Lassar-Cohn und Josef Löwenstein⁴⁾ geben jedoch an, was wir durchaus bestätigen können, daß dieses Verfahren nur sehr geringe Ausbeuten liefert, die sich bei Anwendung des Dikaliumsalzes nach diesen Chemikern etwas verbessern lassen sollen.

Lassar-Cohn und Löwenstein ist es nicht gelungen, aus Benzoylchlorid und Salicylsäure weder beim direkten Erhitzen, noch nach der Schotten-Baumannschen oder der Pyridin-Methode Benzoylsalicylsäure zu erhalten, trotzdem, wie sie besonders hervorheben, die Untersuchungen sehr genau durchgeführt wurden. Das kann aber schwerlich der Fall gewesen sein, denn, wie ich in Gemeinschaft mit Seuffert fand, bietet es in der Tat nicht die geringsten Schwierigkeiten, nach der Pyridin-Methode Benzoylsalicylsäure in guter Ausbeute herzustellen; wir haben auch beobachtet, daß sie bei direkter Einwirkung von Benzoylchlorid auf salicylsaures Natrium bei gewöhnlicher Temperatur entsteht, es aber in Hinsicht auf die guten Resultate, welche die Pyridin-Methode gibt, für überflüssig gehalten, dieses Verfahren noch weiter auszuarbeiten.

Außer der Benzoylsalicylsäure wurde mit Seuffert nach der Pyridin-Methode noch die Isovaleryl- und Cinnamoylsalicylsäure und mit Rothlauf auf verschiedenen Wegen die Carbothymoxy- und Carbomenthoxy-salicylsäure dargestellt.

¹⁾ A. 87, 161. ²⁾ Beilstein, II., S. 1497.

³⁾ Friedländer, 8, 949. ⁴⁾ B. 41, 3360 [1908].

Benzoyl-salicylsäure, $C_6H_4(COOH).O.CO.C_6H_5$ (S.)¹⁾.

Wir haben das Verfahren zur Darstellung von Benzoyl-salicylsäure aus Salicylsäure und Benzoylchlorid in Gegenwart tertiärer Basen mit Pyridin, Dimethylanilin und Chinolin genau durchgearbeitet und gefunden, daß die besten Ausbeuten — 82—83 % der Theorie — erhalten werden, wenn man folgende Vorschrift befolgt.

Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 10 g Salicylsäure und 15 g Pyridin in 50 ccm Äther tropft man 10 g Benzoylchlorid, gießt die Flüssigkeit dann auf festgestoßenes Eis und konzentrierte Salzsäure, wäscht die Ätherlösung noch mehrmals mit Salzsäure und Wasser aus und entzieht ihr mit Sodalösung die organischen Säuren. Fügt man nun vorsichtig Eisessig zur alkalischen Lösung, so fällt die entstandene Benzoyl-salicylsäure aus, während unangegriffene Salicylsäure in Lösung bleibt.

Zur Reinigung krystallisiert man die Benzoyl-salicylsäure aus verdünntem Spirit um, aus dem sie sich in Nadeln vom Schmp. 132° abscheidet; sie ist in Äther und Benzol leicht löslich und gibt mit Eisenchlorid keine Farbenreaktion.

0.2046 g Subst.: 0.5206 g CO_2 , 0.0758 g H_2O .

$C_{14}H_{10}O_4$. Ber. C 69.42, H 4.13.

Gef. » 69.39, » 4.14.

Natriumsalz. Löst man Benzoyl-salicylsäure in unzulänglicher Menge Soda auf, filtriert von ungelöster Substanz ab und engt das Filtrat im Exsiccator ein, so erhält man das Natriumsalz, welches aus Spirit in Prismen krystallisiert.

0.2375 g Subst.: 0.0642 g Na_2SO_4 .

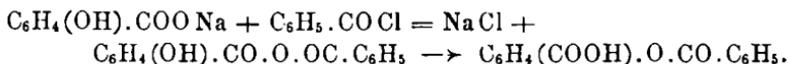
$C_{14}H_9O_4Na$. Ber. Na 8.71. Gef. Na 8.76.

Bringt man bei gewöhnlicher Temperatur molekulare Mengen Benzoylchlorid und salicylsaures Natrium direkt zusammen und rührt um, so findet unter spontaner Temperaturerniedrigung Einwirkung statt.

Löst man dann nach 6—8 Stunden die fest gewordene Reaktionsmasse in verdünnter Soda auf und säuert mit Essigsäure an, so erhält man annähernd 50 % der theoretischen Menge Benzoyl-salicylsäure.

¹⁾ Der Anteil meiner Mitarbeiter an den einzelnen Präparaten ist durch die beigefügten Anfangsbuchstaben S. = Seuffert und R. = Rothlauf bezeichnet.

Der Verlauf dieser Reaktion dürfte wohl der sein, daß sich in der ersten Phase des Prozesses Salicylsäure-benzoesäureanhydrid bildet, welches sich dann in Benzoylsalicylsäure umlagert:



Isovaleryl-salicylsäure, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot$
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (S.)

Diese Säure wird schon in dem englischen Patent Nr. 9123 beschrieben, nach dem sie bei 1-stündigem Erwärmen von Salicylsäure und Isovaleriansäurechlorid mit Schwefelsäure auf dem Wasserbad entsteht. Wir haben sie folgendermaßen dargestellt:

8.8 g Isovalerylchlorid tropft man unter Kühlung mit Eis zu einer Lösung von 10 g Salicylsäure und 15 g Pyridin in ca. 50 ccm Äther und trägt die Flüssigkeit in Eis und konzentrierte Salzsäure ein, wäscht die Ätherlösung dann zunächst mit Salzsäure und Wasser aus, schüttelt sie mit Sodalösung durch und fällt aus letzterer die Isovaleryl-salicylsäure mit Eisessig. Sie krystallisiert aus verdünntem Alkohol oder auf Zusatz von Ligroin zur Benzollösung in vierseitigen Blättchen vom Schmp. 95° und gibt mit Eisenchlorid keine Farbenreaktion. Die Ausbeute beträgt 71.5 % der Theorie.

0.2218 g Sbst.: 0.5270 g CO_2 , 0.1252 g H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Ber. C 64.86, H 6.31.
Gef. » 64.91, » 6.31.

Cinnamoyl-salicylsäure, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})\cdot\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$.

Jo wett und Pyman¹⁾ haben diese Säure durch Erhitzen von Salicylsäure mit Zimtsäurechlorid auf dem Wasserbad dargestellt. In einer Ausbeute von ca. 80 % der Theorie wurde sie von uns erhalten, als wir zu einer ätherischen Lösung von 8.1 g Salicylsäure und ca. 15 g Pyridin unter guter Kühlung tropfenweise eine ätherische Lösung von 10 g Zimtsäurechlorid fließen ließen und die Reaktionsmasse dann auf die gleiche Weise verarbeiteten, wie es in den vorhergehenden Fällen geschah.

Die Cinnamoyl-salicylsäure krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Nadeln vom Schmp. $150\text{--}152^\circ$ und gibt mit Eisenchlorid keine Reaktion.

0.3038 g Sbst.: 0.7975 g CO_2 , 0.1228 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Ber. C 71.64, H 4.48.
Gef. » 71.59, » 4.52.

¹⁾ P. Ch. S. 22, 317 [1906].

die Salicylsäure in Lösung bleibt. Schließlich krystallisiert man die Säure noch aus Ligroin um, aus dem sie in sehr großen sechseckigen Prismen erhalten werden kann; sie schmilzt bei 121.5° und ist in Sprit, Aceton und Benzol sehr leicht löslich; mit Eisenchlorid gibt sie keine Färbung, und von ätzenden Alkalien wird sie in Salicylsäure und Menthol zerlegt. Die Ausbeute beträgt 9 g, entsprechend 45% der Theorie.

0.2655 g Subst.: 0.6553 g CO_2 , 0.18 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Ber. C 67.5, H 7.5.

Gef. » 67.32, » 7.58.

446. Hans Fischer und E. Bartholomäus:

Zur Hämopyrrol-Frage.

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

(Eingegangen am 11. November 1911.)

Knorr und Hess¹⁾ veröffentlichten vor kurzem die Synthese des 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols und wiesen nach, daß dieser Körper nicht identisch ist mit dem von Nencki entdeckten und von Piloty als 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol erklärten Hämopyrrol.

Die Hauptdifferenz besteht in einem Schmelzpunktsunterschied des Pikrats um 23° .

Nencki sowohl wie Piloty²⁾ geben den Schmelzpunkt des Hämopyrrol-Pikrats zu 108.5° an, während Knorr und Hess für das Pikrat des 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols $131-132^{\circ}$ finden.

Der eine von uns hat schon früher³⁾ beobachtet, daß der Schmelzpunkt des Hämopyrrol-Pikrats nicht bei 108.5° liegt, sondern höher.

Wir haben nun wiederum Hämopyrrol-Pikrat aus Blutfarbstoff nach der Nenckischen Methode dargestellt, das Hämopyrrol jedoch vor der Umwandlung in das Pikrat fraktioniert destilliert.

Da wir jedoch in einigen, nicht unwichtigen Punkten von der Nenckischen Vorschrift abgewichen sind, führen wir unser Verfahren an:

Hämin wird in Portionen von 9 g in 240 ccm Eisessig-Jodwasserstoff (ca. 37%) gelöst. Nachdem sehr schnell Lösung eingetreten ist, werden 27 ccm Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1.96) zugesetzt. Nun erwärmt man $\frac{1}{4}$ Stunden im siedenden Wasserbad und fügt innerhalb 20–25 Minuten 20 g Jod-

¹⁾ Knorr und Hess, B. 44, 2758 [1911].

²⁾ Piloty und Quitmann, B. 42, 4697 [1909].

³⁾ Hans Fischer, H. 73, 228 [1911].