

**145. Friedrich L. Hahn und Milly Loos: Synthe von Derivaten der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure.**

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität, Institut des Physikalischen Vereins zu Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 31. Mai 1918.)

Die vorliegende Arbeit wurde aus zwei Gründen unternommen. Erstens sollten Derivate der Salicylsäure mit folgenden Eigenschaften hergestellt werden: Verschlussenes Phenol-Hydroxyl, Wasserlöslichkeit in neutraler und saurer Lösung und leidliche Beständigkeit dieser Lösungen (Gegensatz zu Acetyl-salicylsäure und ihren Salzen), unbegrenzte Haltbarkeit in festem Zustande, leichter Zerfall in schwach alkalischer Lösung. Derartige Substanzen könnten bei sonst gleicher Wirkung gegenüber dem Aspirin gewisse Vorzüge haben. Zweitens sollte für synthetische Versuche festgestellt werden, wie verschiedene Substituenten in der das Phenol-Hydroxyl verschließenden Acetylgruppe die Haftfestigkeit dieser Gruppe beeinflussen.

Bei der Synthese von Gerbstoffen usw. nach E. Fischer stört bekanntlich der Umstand, daß schließlich die Analyse keinen Anhalt mehr für die Zahl der in das Molekül eingeführten Phenol-carbonsäure-Reste gibt. Fischer und Freudenberg haben daher zur Synthese leicht analysierbarer hochmolekularer Körper das Glykosid des Tribrom-phenols benutzt, um durch Bestimmung des Halogengehaltes Molekulargröße und Zusammensetzung ermitteln zu können<sup>1)</sup>. Allgemeinerer Anwendung zur Synthese beliebiger Substanzen wäre das Verfahren fähig, wenn das charakteristische Element nicht im Stammkörper, sondern in der die Phenol-Hydroxyle verschließenden Schutzgruppe vorhanden wäre. Es handelte sich also darum, einen halogen-, stickstoff- oder schwefelhaltigen Rest aufzufinden, der während der Synthese die Hydroxyle schützt und nachher ebenso leicht abgespalten werden kann, wie die Carbomethoxygruppe<sup>2)</sup>.

Es war anzunehmen, daß Salicylsäure-Derivate, in denen das Phenol-Hydroxyl durch den Rest einer Aminosäure verschlossen ist, die gewünschten Eigenschaften haben würden. Eine freie Aminoacetyl-salicylsäure konnte infolge intramolekularer Salzbildung löslich sein, ihre Derivate mit Säuren lösliche Salze bilden. Bei Ester,

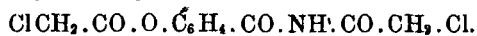
<sup>1)</sup> B. 46, 1119 [1913].

<sup>2)</sup> Die Arbeit wurde durch meine mehrmalige Einberufung empfindlich gestört und schließlich gänzlich unterbrochen, so daß nur die ersten Ergebnisse veröffentlicht werden können; sie soll später in der angedeuteten Richtung fortgeführt werden.

Hahn.

Amid und Anilid, der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure, die zunächst dargestellt wurden, ist dies tatsächlich der Fall; die freie Säure konnte bisher nicht gewonnen werden. Als Ausgangsmaterial dienten Chloracetyl-salicylsäure (bzw. Jodacetyl-salicylsäure) und ihre Derivate. Die Chlorverbindung wurde, wie schon bekannt<sup>1)</sup>, aus Salicylsäure und Chlor-acetylchlorid bei Gegenwart von Dimethylanilin gewonnen. Ebenso können die Ester dargestellt werden; doch ist es hier nicht einmal nötig, fertiges Chlor-acetylchlorid anzuwenden, man kann auch Gemische von Salicylsäure, Chlor-essigsäure und Phosphortrichlorid verwenden. Statt Dimethylanilin zuzugeben, kann man auch das Säurechlorid auf Alkalisalze der Phenole einwirken lassen.

In ähnlicher Weise wurde das Anilid der Chloracetyl-salicylsäure hergestellt; es konnte aber auch durch Umsetzung des Chlorides mit Anilin gewonnen werden. Ebenso entsteht das Amid aus dem Chlorid und Ammoniak. Die Ausbeute ist aber sehr schwankend und meist nicht hoch. Da auch das Chlorid selbst nicht leicht in guter Ausbeute zu erhalten ist, wurde doch noch die Einwirkung von Chlor-acetylchlorid auf Salicylamid bei Gegenwart von Dimethylanilin untersucht, obwohl Kalle & Co. aus Salicylamid und Acetylchlorid das Amid der Acetyl-salicylsäure nur schlecht und unsicher erhalten konnten. Es entstand wider Erwarten in guter Ausbeute eine schön krystallisierende Verbindung. Die Analyse ergab, daß sowohl in das Phenol-Hydroxyl, wie in die Amidgruppe der Chloracetylrest eingetreten war. Die Substanz ist also das Chlor-acetamid der Chloracetyl-salicylsäure:



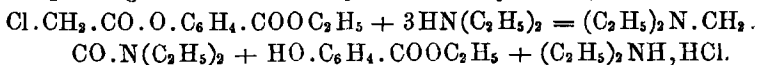
Der an der Amidgruppe haftende Chlor-acetylrest wird, wie zu erwarten war, wesentlich leichter abgespalten als der am Phenol-Hydroxyl, so daß die Verbindung leicht zu dem gewünschten Amid der Chloracetyl-salicylsäure verseift werden kann, das auf diesem Wege gut zugänglich ist.

Die entsprechenden Jodverbindungen können aus den Chlorverbindungen durch Umsetzung mit Jodnatrium in Acetonlösung gewonnen werden<sup>2)</sup>. Aus den Halogenverbindungen wurden durch Umsetzung mit Diäthylamin die entsprechenden Amino-acylverbindungen gewonnen. Die Jodverbindungen reagieren meist schnell und glatt, die Chlorverbindungen oft so langsam, daß Nebenreaktionen eintreten. So entsteht z. B. aus Chloracetyl-salicylsäure-äthylester und

<sup>1)</sup> C. 1909, II 569.

<sup>2)</sup> Finkelstein, B. 43, 1528 [1910].

Diäthylamin fast ausschließlich das Diäthylamid der [Diäthylamino]-essigsäure und Salicylsäure-äthylester, also:



Zum Vergleich wurde das Diäthylamid der [Diäthylamino]-essigsäure aus Chlor-acetylchlorid und Diäthylamin hergestellt und die Identität beider Verbindungen nachgewiesen. Als Zwischenprodukt wurde das Diäthylamid der Chlor-essigsäure isoliert.

Auf diese Weise wurden der Methyl- und der Äthylester, das Amid und das Anilid der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure hergestellt. Der Äthylester ist flüssig, und von seinen Salzen konnten nur Pikrat und Chloroplateat krystallisiert erhalten werden; die anderen Verbindungen sind selbst fest und krystallisiert und liefern gut krystallisierende Chlorhydrate, die die erwarteten Eigenschaften zeigen.

Die freie [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure konnte bis jetzt nicht dargestellt werden, weder direkt noch durch Einwirken von Natriumnitrit auf das Chlorhydrat des Amids. Hierbei schied sich beim Arbeiten in der Kälte aus konzentrierter saurer Lösung das schwer lösliche und ziemlich beständige Nitrit der Base ab, aus neutraler verdünnterer Lösung infolge von Hydrolyse die freie Base. Arbeitete man in der Wärme oder ließ man die verdünnte Lösung längere Zeit stehen, so trat Zersetzung unter Ausscheidung tiefgrüner Schmierien ein, aus denen nichts Greifbares isoliert werden konnte.

Hinsichtlich der Haftfestigkeit der Acylgruppe hat sich bis jetzt ergeben, daß sie anscheinend um so fester haftet, je schwächer die Säure ist, deren Rest das Phenol-Hydroxyl verschließt. Die Derivate der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure sind beständiger als die der Acetyl-salicylsäure, die der Chloracetyl-salicylsäure und diese Säure selbst zersetzlicher. Versuche, ganz reine Trichloracetyl-salicylsäure herzustellen, ergaben bis jetzt immer noch ein Produkt, das mit Eisenchlorid eine deutliche Salicylsäure-Reaktion lieferte. Die Säure ist also sicher so unbeständig, daß sie trotz mehrfachen Umkrystallisierens aus wasserfreien Lösungsmitteln (Chloroform, Benzol usw.) nicht rein erhalten werden konnte, oder in der kurzen Zeit der Reaktion sofort merklich hydrolisiert wurde.

Es scheinen daher die Chloracetylverbindungen zur Erreichung des oben erwähnten Zweckes vorzüglich geeignet, zumal da Fischer und Bergmann neuerdings berichten, daß sogar die Acetylverbindungen sich »überraschenderweise« ebenso leicht, ja in dem untersuchten Falle noch bequemer, aufspalten lassen, als die Carbomethoxy-

derivate<sup>1)</sup>. In einem Reagensglas-Versuch wurde aus Chloracetyl-salicylsäurechlorid und Salicylsäure (bei Anwesenheit von Dimethylanilin) mühelos [Chloracetyl-salicylo]-salicylsäure und daraus durch gelinge Verseifung Salicylo-salicylsäure hergestellt. Zu weiteren Versuchen fehlte die Zeit.

### Beschreibung der Versuche<sup>2)</sup>.

#### Methylester der Chloracetyl-salicylsäure.

##### I. Mit Chlor-acetylchlorid.

Zu 25 g Salicylsäure-methylester (Gaultheriaöl) gibt man 26 g Dimethylanilin und unter Kühlung mit kaltem Wasser allmählich 25 g Chlor-acetylchlorid. Das Gemisch bleibt etwa 5 Stunden stehen und wird dabei ganz zähflüssig. Man versetzt dann mit Eisstücken, um den Überschuß an Säurechlorid zu zerstören, und gibt weiter Eis und verdünnte Salzsäure hinzu. Den ausgeschiedenen Ester saugt man ab, trocknet ihn erst auf Ton, dann im Vakuumexsiccator über Calciumoxyd und unterwirft ihn schließlich am besten der Destillation bei vermindertem Druck. Zunächst destilliert etwas unveränderter Salicylsäureester, dann das acylierte Produkt bei 195–200° (30 mm). Es krystallisiert beim Erkalten. Schmp. 62°. Ausbeute: 80–85 % der Theorie.

##### II. Mit Chlor-essigsäure und Phosphortrichlorid.

In einem Kolben mit Luftkühlrohr werden 16 g Salicylsäure-methylester mit 10 g Chlor-essigsäure und 5 g Phosphortrichlorid etwa 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird von der ausgeschiedenen phosphorigen Säure abgegossen, mit etwas trockenem Äther nachgespült und unter Kühlung 20 ccm Dimethylanilin zugegeben. Am nächsten Tage wird erst mit Salzsäure, dann mit Sodalösung mehrfach durchgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdunstet. Es scheidet sich sofort ein Teil des Reaktionsproduktes in Krystallen aus, ein Teil bleibt ölig. Dieser wird abgesaugt und bei vermindertem Druck destilliert. Der Vorlauf (unveränderter Salicylsäureester) wird ohne weitere Reinigung stets wieder zu neuen Darstellungen verwandt. Siedepunkte usw. siehe unter I.

0.2586 g Sbst.: 0.4978 g CO<sub>2</sub>, 0.0876 g H<sub>2</sub>O. — 0.1320g Sbst.: 0.0826 g AgCl.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Cl. Ber. C 52.5, H 4.0, Cl 15.5.

Gef. » 52.5, » 3.8, » 15.5.

<sup>1)</sup> B. 51, 298 [1918].

<sup>2)</sup> Näheres siehe die Dissertation von M. Loos, Frankfurt a. M. 1917.

## Methylester der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure.

Der als Ausgangssubstanz dienende Methylester der Chloracetyl-salicylsäure wird zunächst in die Jodverbindung verwandelt, jedoch ist es zwecklos, diese zu isolieren, da sie selbst bei vermindertem Druck im Kohlensäurestrom nicht unzersetzt destilliert, andererseits das Rohprodukt glatt und gut mit Diäthylamin reagiert. — 23 g Methylester der Chloracetyl-salicylsäure werden mit einer Lösung von 16 g Jodnatrium in 100 ccm Aceton versetzt und einige Zeit stehen gelassen. Dann wird ohne Rücksicht auf das ausgeschiedene Chlornatrium das Aceton abdestilliert (am besten bei gelinde vermindertem Druck), der Rückstand mit Äther aufgenommen, die Lösung mit Natriumsulfit- oder Thiosulfatlösung durchgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und unter Kühlung mit kaltem Wasser allmählich 14 g Diäthylamin zugegeben. Die Umsetzung findet sofort statt. Vom ausgeschiedenen Diäthylamin-jodhydrat wird abgesaugt (14 g; Theorie, auf die Chlorverbindung berechnet, 20 g), der Äther verdunstet und der Rückstand im Vakuum gelinde erwärmt, damit das unverbrauchte Diäthylamin entweicht, dann mit Essigester aufgenommen. In die Lösung wird unter Eiskühlung Salzsäuregas bis zur sauren Reaktion (Kongo) eingeleitet, ein Überschuß ist zu vermeiden. Nach einigem Stehen wird der weiße, krystalline Niederschlag abgesaugt, mit etwas Essigester und Äther nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 8 g. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Aceton. Aus Essigester läßt sie sich gut umkrystallisieren. Schmp. 131°.

Aus der nötigenfalls etwas konzentrierten Mutterlauge kann durch Äther der Rest als schmierige Masse gefällt werden. Sie wurde wieder in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Pikrinsäure gefällt. Das gut krystallisierende Pikrat kann aus Alkohol umkrystallisiert werden. Ausbeute 6 g reines Produkt. In Wasser, Aceton und Chloroform ist es leicht löslich. Schmp. 147°. Chlorhydrat und Pikrat sind analysiert.

Zur Darstellung der freien Base schlämmt man das Chlorhydrat in Äther auf, schüttelt mit starker Kalilauge durch, trennt die ätherische Lösung ab und trocknet sie mit Kaliumcarbonat oder -hydroxyd. Beim Verdunsten des Äthers krystallisiert die Base. Sie ist leicht löslich in Essigester, Äther, Benzol, Chloroform, Alkohol und Methylalkohol, schwer in Wasser und in Ligroin. Sehr schöne Krystalle erhält man aus Chloroform, doch bleibt verhältnismäßig viel in der Mutterlauge; auch aus einem Gemisch von Benzol mit Ligroin kann sie umkrystallisiert werden. Schmp. 58—59°.

0.1831 g Sbst.: 0.3105 g CO<sub>2</sub>, 0.0816 g H<sub>2</sub>O. — 0.2132 g Sbst.: 10.0 ccm N (17°, 757 mm, über 50-proz. KOH).

$C_{14}H_{19}O_4N$ . Ber. C 63.4, H 7.2, N 5.3.  
Gef. » 63.6, » 6.9, » 5.5.

### Äthylester der Chloracetyl-salicylsäure.

Die Darstellung erfolgt genau wie beim Methyl ester angegeben mit einer äquivalenten Menge Salicylsäure-äthylester. Sdp. (25 mm) 180°. Schmp. 67°. Die Substanz kann auch aus gewöhnlichem Alkohol umkrystallisiert werden. Sie ist analysiert.

### Äthylester der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure.

12 g Äthylester der Chloracetyl-salicylsäure werden mit 7.5 g Jodnatrium in 50 ccm Aceton übergossen und einige Stunden stehen gelassen. Das Aceton wird bei vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit etwa 50 ccm Äther aufgenommen, abfiltriert und unter guter Kühlung mit 7 g Diäthylamin versetzt. Die Reaktion erfolgt sofort äußerst lebhaft. Man saugt vom ausgeschiedenen Diäthylaminjodhydrat ab (etwa 5 g) und entzieht der ätherischen Lösung die Basen durch Ausschütteln mit Salzsäure. (Durch Abdestillieren des Äthers kann etwas Salicylsäure-äthylester zurückgewonnen werden.) Aus der abgetrennten sauren Lösung werden die Basen mit Natronlauge wieder frei gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und die Lösung mit Natriumsulfat oder Natriumcarbonat getrocknet. Der Äther und das unverbrauchte Diäthylamin werden abdestilliert und der ziemlich dünnflüssige, schwach gelb gefärbte Rückstand bei vermindertem Druck destilliert. Das zwischen 136° und 146° (11 mm) Übergehende ist genügend rein.

0.2116 g Sbst.: 0.5002 g  $CO_2$ , 0.1506 g  $H_2O$ . — 0.1120 g Sbst.: 5.0 ccm N (15°, 755 mm).

$C_{16}H_{21}O_4N$ . Ber. C 64.5, H 7.6, N 5.0.  
Gef. » 64.5, » 8.0, » 5.2.

Mit alkoholischer Pikrinsäure gibt die Base ein Pikrat, das aus verdünntem Alkohol gut umkrystallisiert werden kann. Feine Nadeln, Schmp. 138°. Es ist analysiert.

Versetzt man die Base mit Platinchlorwasserstoffsäure, so krystallisiert sofort das Chloroplateat. Es ist in absolutem Alkohol und in Wasser kaum löslich, aus verdünntem Alkohol läßt es sich gut umkrystallisieren. Schmp. 161—162°.

0.06834 g Sbst.: 0.01376 g Pt.

$C_{30}H_{44}O_8N_2PtCl_6$ . Ber. Pt 20.16. Gef. Pt 20.14.

### Diäthylamid der Diäthylamino-essigsäure.

#### I. Einwirkung von Diäthylamin auf Chloracetyl-salicylsäure-methylester.

Läßt man statt auf die Jodverbindung auf die Chlorverbindung Diäthylamin einwirken, so erhält man bei gleicher Aufarbeitung ein

stark basisches, farbloses Öl, das bei 134—136° (25 mm) einheitlich destilliert. Die mit Salzsäure ausgeschüttelte Ätherlösung hinterläßt als Rückstand nahezu die theoretische Menge Salicylsäure-methylester. Der Stickstoffgehalt der basischen Substanz betrug 14.0 und 14.2 %, berechnet für  $(C_2H_5)_2N.CH_2.CO.N(C_2H_5)_2$ : 15.1 %. Auf weitere Reinigung der Base wurde verzichtet, da das Rohprodukt mit alkoholischer Pikrinsäure ein gut krystallisierendes Pikrat lieferte, das durch Umkrystallisieren aus Alkohol leicht rein gewonnen werden konnte. Schmp. 133°. Die Substanz enthält Krystallwasser, das über  $P_2O_5$  bei 12 mm Druck und 80° entfernt wurde; sie ist analysiert.

## II. Einwirkung von Diäthylamin auf Chlor-acetylchlorid.

Diäthylamid der Chlor-essigsäure. 1 Mol. Chlor-acetylchlorid wird in ätherischer Lösung unter guter Eiskühlung mit etwas über 2 Mol. Diäthylamin versetzt, nach der stürmisch verlaufenden Reaktion vom ausgeschiedenen Diäthylamin-chlorhydrat abgesaugt, getrocknet, verdunstet und der Rückstand bei 25 mm Druck und 190—195° destilliert. Die Substanz enthält Chlor, ihre Dämpfe reizen die Augen stark. Die Analyse stimmt auf  $Cl.CH_2.CO.N(C_2H_5)_2$ . Auch bei Anwendung eines sehr großen Überschusses von Diäthylamin und langem Stehen wurde nichts anderes erhalten.

Diäthylamid der Diäthylamino-essigsäure. Das durch Umsetzung von Chlor-acetylchlorid mit Diäthylamin erhaltene Öl wurde ohne weitere Reinigung in Aceton gelöst, mit Jodnatrium umgesetzt, das Aceton verdunstet und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Dazu wurden etwas über 2 Mol. Diäthylamin gegeben. Nach längerem Stehen wurde abfiltriert, der Äther mit Natronlauge durchgeschüttelt, getrocknet und verdunstet. Der ölige Rückstand gab mit alkoholischer Pikrinsäure ein Pikrat, das mit dem oben beschriebenen gleichen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt zeigte.

### Chlorid der Chloracetyl-salicylsäure.

Das Chlorid ist, besonders bei der Darstellung, gegen Wasser und andere Verunreinigungen sehr empfindlich, so daß zunächst die Ausbeuten stark schwankten; als Neben- bzw. Zersetzungsprodukte traten außer dunkel gefärbten, schmierigen Massen Phenol, Salicylsäure, Salol, Salicylide usw. auf. Schließlich gab folgendes Verfahren meist gute Ergebnisse:

20 g reine Chloracetyl-salicylsäure (1 Mol.) werden mit etwas Phosphoroxychlorid übergossen und 20 g Phosphorpentachlorid (etwas über 1 Mol.) hinzugefügt. Die Reaktion tritt sofort ein; wenn sie nachläßt, verschließt man den Kolben mit einem Chlorcalciumrohr

und erwärmt auf dem schwach siedenden Wasserbad, bis alles klar in Lösung gegangen ist (etwa 1 Stde.). Dann destilliert man bei vermindertem Druck das Phosphoroxychlorid aus dem Wasserbad ab, nimmt den Rückstand nach dem Erkalten mit absolutem Äther auf und filtriert von den meist geringen Phosphorrückständen in einem Claisen-Kolben ab; den Äther destilliert man vom Wasserbad ab. Das jetzt schon krystallisierende Säurechlorid unterwirft man zur völligen Reinigung einer Vakuumdestillation aus dem Luftbad. Bei 12 mm Druck geht alles zwischen 165° und 170° über. Ausbeute bei gut gelungener Darstellung quantitativ. Schmp. 55°.

0.1527 g Sbst.: 0.2589 g CO<sub>2</sub>, 0.0302 g H<sub>2</sub>O. — 0.1753 g Sbst.: 0.2088 g AgCl. — 0.1990 g Sbst.: 0.2376 g AgCl.

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. C 46.4, H 2.6, Cl 30.4.

Gef. » 46.2, » 2.2, » 29.5, 29.5.

Bei der leichten Zersetzlichkeit der Substanz ist es erklärlich, daß die Chlorbestimmungen (Carius) etwas zu niedrig ausfielen.

#### Anilid der Chloracetyl-salicylsäure.

I. Aus dem Chlorid und Anilin. 5 g Chlorid der Chloracetyl-salicylsäure werden in etwa 30 ccm Essigester gelöst und unter Kühlung mit 4 g Anilin versetzt. Die Reaktion ist sehr lebhaft. Es fällt sofort ein weißer Niederschlag von Anilin-chlorhydrat aus. Davon wird abfiltriert, die Essigesterlösung mit Salzsäure, dann mit Soda durchgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und der Essigester fast völlig verdunstet. Beim Erkalten krystallisiert der Rückstand. Er wird abgesaugt, auf Ton getrocknet und nochmals aus Essigester oder Chloroform umkrystallisiert. Schmp. 121°. Ausbeute 5 g = 89 % der Theorie.

II. Aus dem Kaliumsalz des Salicylanilids und Chloracetylchlorid. 12 g gut getrocknetes Kaliumsalz werden mit 50 ccm Essigester übergossen und mit 6.3 g Chloracetylchlorid versetzt, wobei sofort lebhafte Reaktion eintritt. Von dem ausgeschiedenen Kaliumchlorid wird abfiltriert und die Lösung wie oben aufgearbeitet. Ausbeute 80 % der Theorie.

Obwohl die Ausbeute hierbei nicht ganz so gut ist wie bei der ersten Darstellung, ist die zweite Art doch vorzuziehen, da man dabei die Darstellung des Säurechlorids umgehen kann. Das Kaliumsalz des Salicylanilids muß vorher im Vakuumexsiccator bei 100° (14 mm) getrocknet werden, da es 2 1/2 Mol. Krystallwasser enthält.

Das Anilid der Chloracetyl-salicylsäure ist in kaltem Wasser schwer, in warmem leichter löslich. Leicht löst es sich in Alkohol,



fast gar nicht in Aceton. Aus Chloroform und Essigester läßt es sich gut umkrystallisieren. Die Substanz ist analysiert.

#### Anilid der Jodacetyl-salicylsäure.

8.6 g Chlorverbindung werden in Aceton mit 6 g Natriumjodid umgesetzt. Die Substanz geht sofort in Lösung, und allmählich scheidet sich Kochsalz aus. Nach etwa 2 Stdn. wird die Lösung in Wasser gegossen, dem einige Tropfen Natriumsulfatlösung zugesetzt sind. Die Jodverbindung scheidet sich in weißen Krystallen aus. Diese werden abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkrystallisiert. Schmp. 128°, schon bei etwa 118° tritt Braunfärbung ein. Jodbestimmung 33.1 %, Theorie 33.3 %.

#### Anilid der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure.

4 g Jodverbindung werden mit 16 g Diäthylamin in Essigester versetzt und einige Zeit stehen gelassen. Die Reaktion ist ziemlich lebhaft, so daß Kühlung ratsam ist. Es wird vom Diäthylamin-jodhydrat abfiltriert, der Lösung die Basen durch Salzsäure entzogen, aus der Salzsäure wieder mit Sodalösung frei gemacht und mit Essigester aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und der Essigester zum größten Teil bei vermindertem Druck verdunstet. Das Krystallisierende wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Die Verbindung kann aus absolutem Alkohol umkrystallisiert werden. Schmp. 129—130°.

0.1210 g Sbst.: 0.3080 g CO<sub>2</sub>, 0.0746 g H<sub>2</sub>O. — 0.1450 g Sbst.: 10.8 ccm N (23°, 760 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 69.9, H 6.8, N 8.6.

Gef. » 69.4, » 6.9, » 8.6.

Löst man das Anilid in Alkohol und versetzt vorsichtig mit alkoholischer Salzsäure, so scheidet sich das Chlorhydrat krystallinisch ab. Es läßt sich aus absolutem Alkohol unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure gut umkrystallisieren. Schmp. 131—133°. Es ist löslich in Essigester und gewöhnlichem Alkohol, unlöslich in Ather und Benzol. In Chloroform und absolutem Alkohol löst es sich nur in der Wärme.

Ber. Cl 9.8. Gef. Cl 9.8.

#### Amid der Chloracetyl-salicylsäure.

I. Aus dem Chlorid und Ammoniak. 5 g Chlorid der Chloracetyl-salicylsäure werden in absolutem Äther aufgeschlämmt, 1 Tropfen *p*-Nitro-phenol-Lösung hinzugegeben und unter Eiskühlung so lange gut getrocknetes Ammoniakgas eingeleitet, bis Gelbfärbung eintritt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther nachgewaschen,

mit Essigester am Rückflußkühler ausgekocht und abgesaugt. Aus der nötigenfalls eingedampften Lösung fällt beim Erkalten das Amid in großen, weißen Nadeln aus. Schmp. 160°. Ausbeute etwa 60 %, aber unsicher.

II. Mit Ammoniumcarbonat. 2.5 g Chlorid werden im Mörser mit 1 g Ammoniumcarbonat innig verrieben, bis der Geruch des Säurechlorids verschwunden ist. Die Masse wird mit Essigester wie oben ausgezogen und aufgearbeitet. Man erhält ebenfalls reines Amid, aber in sehr schlechter Ausbeute.

III. Aus Salicylamid und Chlor-acetylchlorid über das Chlor-acetamid der Chloracetyl-salicylsäure. 8 g Salicylamid werden mit 18 g Dimethylanilin und 16.5 g Chlor-acetylchlorid versetzt und einige Zeit stehen gelassen. Dann gibt man Eisstückchen und kalte, verdünnte Salzsäure hinzu und rührt gut durcheinander. Man erhält eine feste, krystalline Masse, die abgesaugt, auf Ton abgepreßt, im Vakuum über Calciumoxyd gut getrocknet und schließlich aus Chloroform umkrystallisiert wird. — Weiße, seidige Nadeln, Schmp. 133—134°. Leicht löslich in Alkohol, Benzol, Essigester, etwas schwerer in kaltem Chloroform, schwer in Ligroin und in Wasser.

0.2208 g Sbst.: 0.3664 g CO<sub>2</sub>, 0.0690 g H<sub>2</sub>O. — 0.2686 g Sbst. 11.9 ccm N (23°, 742 mm). — 0.1496 g Sbst.: 0.1445 g AgCl. — 0.1498 g Sbst.: 0.1478 g AgCl.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>NCl<sub>2</sub>. Ber. C 45.5, H 3.1, N 4.8, Cl 24.5.

Gef. » 45.3, » 3.5, » 5.0, » 23.9, 24.4.

Die feste Substanz und wasserfreie Lösungen sind beständig. In wasserhaltigen tritt besonders in der Wärme Abspaltung der Acylgruppen ein, so daß beim Erkalten etwas Amid der Chloracetyl-salicylsäure ausfällt, während die Hauptmenge der Substanz als Salicylamid in Lösung bleibt, das durch Eindampfen der Lösung gewonnen werden kann. Die am Stickstoff haftende Chloracetylgruppe allein abzuspalten, gelingt leicht auf folgende Weise:

3 g des diacylierten Produktes werden in 3 ccm gewöhnlichem Alkohol in der Wärme rasch gelöst und in 100 ccm Wasser eingegossen, dem die äquivalente Menge Ammoniak (0.7 ccm 25-proz. Lösung) zugesetzt sind. Es entsteht sofort eine milchige Trübung, aus der sich rasch ein weißer, krystallinischer Niederschlag abscheidet, der abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkrystallisiert wird. Er schmilzt bei 160° und ist identisch mit dem aus dem Chlorid dargestellten Amid der Chloracetyl-salicylsäure. Das Amid ist leicht löslich in Alkohol, etwas schwerer in kaltem Essigester und Chloroform, sehr schwer in kaltem Wasser, in warmem leicht. Es krystallisiert

also sehr gut aus Wasser, doch treten durch Abspaltung der Acylgruppe dabei leicht beträchtliche Verluste ein. Die Substanz ist analysiert.

#### Amid der Jodacetyl-salicylsäure.

Darstellung durch Umsetzung von 20 g Chlorverbindung mit 15 g Jodnatrium in etwa 150 ccm Aceton und Aufarbeitung, wie üblich. Kann aus Essigester umkrystallisiert werden. Zersetzungspunkt 138—139°.

Ber. J 41.6. Gef. J 41.7.

#### Amid der [Diäthylamino-acetyl]-salicylsäure.

Chlorhydrat. 5 g Amid der Chloracetyl-salicylsäure (1 Mol.) werden in etwas Aceton aufgeschlämmt und mit 3.5 g Diäthylamin (2 Mol) versetzt. Hierbei tritt schnell Lösung ein, und allmählich scheidet sich etwas Diäthylamin-chlorhydrat aus. Nach einigen Stunden wird die Abscheidung durch Zusatz von etwas absolutem Äther vervollständigt, die Lösung abgesaugt und so lange mit alkoholischer Salzsäure versetzt, bis sie Kongopapier bläut. Das Chlorhydrat des Amids krystallisiert in kleinen, weißen Würfeln aus. Es wird am besten aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 195—196°. Ausbeute 85 % der Theorie. Leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol und Methylalkohol, sehr schwer in Aceton.

Ber. N 9.8. Gef. N 10.2, 10.0.

Freie Base. Versetzt man eine konzentrierte wäßrige Lösung des Chlorhydrats mit etwas mehr als der berechneten Menge Soda-lösung, so krystallisiert beim Reiben der Gefäßwände rasch die freie Base aus. Sie läßt sich gut aus Wasser umkrystallisieren und enthält dann  $\frac{1}{2}$  Mol. Krystallwasser. In Alkohol und Essigester ist sie leicht löslich. Schmp. 144—145°. Das Krystallwasser entweicht bei 100° und 11 mm über  $P_2O_5$ . Die wasserhaltige und wasserfreie Substanz ist analysiert.

Mit einem doppelt so großen Verbrauch an Diäthylamin kann man die Verbindung auch unmittelbar aus dem Chloracetamid der Chloracetyl-salicylsäure und Diäthylamin erhalten.

#### Einwirkung von Natriumnitrit auf das Chlorhydrat des Amids.

1.5 g Chlorhydrat wurden in 3 ccm Wasser mit einigen Tropfen Salzsäure bei gelinder Wärme gelöst, eine konzentrierte Lösung von 0.4 g Natriumnitrit zugegeben und sofort abgekühlt. Beim Reiben der Gefäßwände fiel rasch ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet wurde. Der Schmelzpunkt schwankte etwas bei verschiedenen Darstellungen, der

höchste war 110°. Die Substanz scheint im wesentlichen das Nitrit zu sein, wohl mit wechselnden Mengen freier Base verunreinigt. Da eine Reinigung nicht möglich war, wurden die Bestandteile einzeln nachgewiesen. Ein wenig Substanz wurde in absolutem Alkohol gelöst, ein Tropfen Natronlauge zugefügt, der entstehende Niederschlag von Natriumnitrit abgesaugt, mit Alkohol nachgewaschen, in Wasser gelöst und mit Ferrosulfat, Diazoreagenz und Diphenylamin die salpetrige Säure nachgewiesen. Eine zweite Probe wurde mit lauwarmer Sodalösung verrieben. Dabei entstand die freie Base, die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nachgewiesen wurde.

Beim Erwärmen einer Lösung des Nitrits oder längeren Stehen einer verdünnten Lösung tritt teils Zersetzung unter Bildung tiefgrüner Schmierer, teils Hydrolyse und Abscheidung der freien Base ein. Ebenso scheidet sich diese unmittelbar aus, wenn man in größerer Verdünnung und ohne Zusatz von Salzsäure einen Überschuß von Natriumnitrit mit dem Chlorhydrat reagieren läßt.

#### 146. Erich Krause: Fluoride metallorganischer Verbindungen. I.: Trialkylzinnfluoride und Dialkylzinn difluoride.

[Aus dem Anorganischen Laboratorium der Kgl. Techn. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 20. Juni 1918.)

Alkyl- und Arylzinnchloride, -bromide und -jodide sind in großer Zahl dargestellt worden, dagegen keine der entsprechenden Fluorverbindungen, wie denn überhaupt über Fluorderivate metallorganischer Verbindungen so gut wie nichts bekannt ist<sup>1)</sup>. Im Folgenden sollen die Alkylzinnfluoride genauer behandelt werden. Ihre Untersuchung erschien besonders lohnend, da sich zeigte, daß sie in ihren Eigenschaften ganz auffällig von den übrigen Halogenverbindungen abweichen.

Die Trialkylzinnchloride, -bromide und -jodide sind bei Zimmertemperatur flüssig, destillierbar, von sehr starkem Geruch, mit organischen Lösungsmitteln unbegrenzt mischbar, meist so gut wie unlöslich in Wasser; im ganzen verhalten sie sich wie Analoge der tertiären Halogenkohlenwasserstoffe. Ganz anders die Fluoride: diese sind durchweg fest, kristallisiert, geruchlos, besitzen sehr hohe, meist zwischen 200° und 300° liegende Schmelzpunkte, sublimieren

<sup>1)</sup> Abgesehen von einer unrichtigen Angabe von Cahours, A. 114, 858.