

Mitteilung aus dem Organisch-chemischen Institut der Deutschen
Technischen Hochschule Brünn

Zum Isomerieproblem der Disalicylide

1. Mitteilung:

Über das Disalicylsäure-anhydrid und seine Umwandlung in α - und β -Disalicylid

Von Ludwig Anschütz und Robert Neher¹⁾

(Eingegangen am 23. September 1941)

Nachstehend veröffentlichen wir die ersten Ergebnisse einer in Angriff genommenen Untersuchung über das Isomerieproblem der beiden Disalicylide, auf dessen mögliche Bedeutung erst neuerdings H. Meerwein²⁾ hingewiesen hat.

Die beiden Disalicylide sind bereits seit geraumer Zeit bekannt. Das bei 199—200° schmelzende Isomere ist im Jahre 1901 von A. Einhorn und H. Pfeiffer³⁾ aus Salicylsäure erhalten worden, in deren eisgekühlte Lösung in Pyridin sie Phosgen einleiteten; es wird nach einem Vorschlage von R. Anschütz⁴⁾ als β -Disalicylid bezeichnet, während das von ihm im Jahre 1919 durch Vakuumdestillation von Acetylsalicylsäure (Aspirin) dargestellte Isomere vom Schmp. 213° den Namen α -Disalicylid⁵⁾ erhielt. Es entsteht bei dieser Reaktion neben der Einhorn-Pfeifferschen Verbindung in

¹⁾ Vgl. die Diplomarbeit von R. Neher, Brünn, Juli 1941.

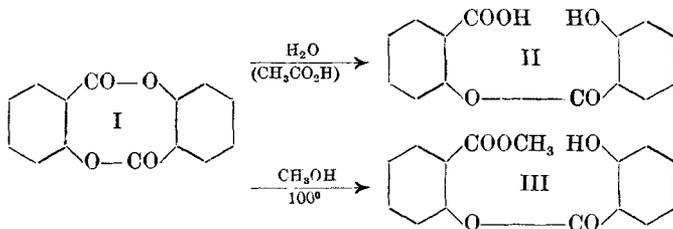
²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. (A) **74**, 52 (1941).

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2951 (1901).

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1880 (1919).

⁵⁾ G. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 2224 (1919), bezeichnet das α -Disalicylid als Salo-salicylid.

überwiegender Menge und erweist sich durch sein chemisches Verhalten¹⁾ als der wahre, dem Lactid entsprechende Doppel-ester der Salicylsäure (I); das α -Disalicylid nimmt nämlich unter geeigneten Reaktionsbedingungen Wasser, Methylalkohol, Ammoniak und Arylamine in äquimolekularer Menge auf, wobei sich unter halbseitiger Aufspaltung seines Moleküls O-Salicyl-salicylsäure (Diposal) (II) bzw. ihr Methylester (III), ihr Amid oder Arylamid bildet, z. B.:

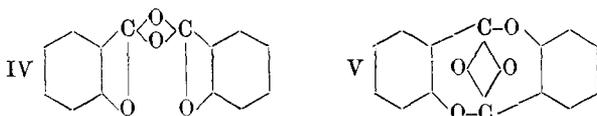


Eine ähnliche Aufspaltung des β -Disalicylids ist bisher niemals gelungen; es erweist sich als viel beständiger gegen die angeführten Reagenzien, mit denen es sich bei genügend energischen Bedingungen schließlich unter Bildung von Salicylsäurederivaten umsetzt. Dennoch bestehen sehr nahe Beziehungen zwischen den beiden Disalicyliden; jedes von ihnen liefert, in reinem Zustande i. V. erhitzt, ein Gemisch der beiden Isomeren (in dem stets die α -Verbindung vorherrscht). Hierdurch wird es verständlich, daß die meisten Bildungsweisen von Disalicyliden, da sie auf Hitzespaltungen beruhen, ebenfalls zu Gemischen der beiden Isomeren führen; dies ist z. B. nachgewiesen für die i. V. vorgenommene thermische Zersetzung des Tetrasalicylids, des Polysalicylids, der Acetylsalicylsäure und ihres Anhydrids, sowie der O-Salicyl-salicylsäure und ihrer Acetylverbindung.

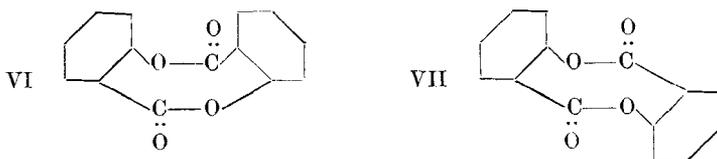
R. Anschütz²⁾ hat für das β -Disalicylid die nachstehenden Formeln IV und V in Erwägung gezogen:

¹⁾ Vgl. R. Anschütz und Mitarbeiter, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 1875 (1919); J. prakt. Chem. [2] 105, 158 (1922/23); Liebigs Ann. Chem. 439, 1 (1924); G. Schroeter, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 2224 (1919).

²⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 1882 (1919).



Fritz Höhn¹⁾ hat dagegen die Meinung ausgesprochen, das β -Disalicylid besitze die gleiche Struktur (I) wie das α -Disalicylid und der Unterschied zwischen beiden Verbindungen bestehe darin, daß der achtgliedrige Heteroring einmal in einer cis-Form (entsprechend der „Wannenform“ des Cyclohexans) und das andere Mal in einer trans-Form (entsprechend der „Sesselform“ des Cyclohexans) vorliege (VI und VII):



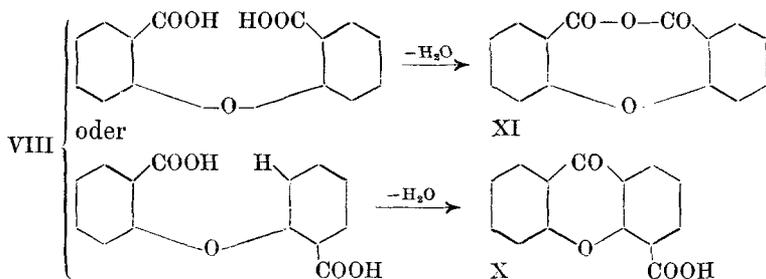
Mit der von Fritz Höhn vorgeschlagenen Deutung stehen viele Tatsachen der Disalicylidchemie im Einklang, aber nicht alle. So ist es z. B. nicht ohne weiteres verständlich, warum sich daß β -Disalicylid im Gegensatz zur α -Verbindung bisher niemals zu O-Salicyloyl-salicylsäure-derivaten hat aufspalten lassen. Unerklärt bleibt des weiteren die Tatsache, daß R. Anschütz²⁾ und Mitarbeiter trotz sorgfältigster Suche unter den thermischen Umwandlungsprodukten der 3 Kresotinsäuren keine dem β -Disalicylid entsprechenden β -Dikresotide neben den α -Dikresotiden haben auffinden können.

Im Hinblick auf diese Unklarheiten muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß dem β -Disalicylid vielleicht doch eine andere Struktur zukommt als dem α -Isomeren. Die von R. Anschütz vorgeschlagenen Formeln (IV und V) sind wenig wahrscheinlich, da die angenommenen kondensierten Ringsysteme ungewöhnlich große Spannungen aufweisen würden. Doch hat R. Anschütz früher einmal die Lösung des Disalicylidproblems darin gesehen, daß dem einen der beiden Isomeren (allerdings der α -Verbindung) die Formel des Anhydrids der

¹⁾ Vgl. Richter-Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 12. Aufl., Bd. II, 2, S. 392.

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 439, 8 (1924).

Disalicylsäure zukomme, das er gemeinsam mit W. Claasen¹⁾ aus dieser Säure durch Wasserspaltung darzustellen suchte (VIII \rightarrow IX). Die Wasserabspaltung verlief jedoch unter mehrfach abgeänderten Bedingungen stets so, daß statt des gewünschten Anhydrids (IX) die Xanthon-4-carbonsäure (X) erhalten wurde:



Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, ob vielleicht dem β -Disalicylid die Formel des Disalicylsäureanhydrids (IX) zukomme. Für wahrscheinlich hielten wir dies nicht; dennoch schien es uns notwendig, volle Klarheit über diese Frage zu erlangen. Wir haben daher die erwähnten Versuche von R. Anschütz und W. Claasen wieder aufgenommen und dabei gefunden, daß es sowohl durch Umanhydrisierung mit Essigsäureanhydrid wie auch durch Einwirkung von Thionylchlorid bei Gegenwart von Pyridin gelingt, aus der Disalicylsäure ihr Anhydrid darzustellen (VIII \rightarrow IX).

Das so erhaltene Disalicylsäure-anhydrid (IX) ist eine farblose, schwerlösliche, aus Nitrobenzol umkrystallisierbare Verbindung vom Schmelzpunkt 248—250°. Durch Kochen mit wäßrigem Alkali bis zur Lösung und anschließenden Zusatz von Salzsäure läßt sich das Anhydrid in Disalicylsäure zurückverwandeln. Beim Erhitzen auf 200—230° unter 14 mm Druck verwandelt sich das Disalicylsäure-anhydrid in ein Gemisch von α - und β -Disalicylid. Es besteht also nicht der geringste Zweifel, daß für keines der beiden Disalicylide die Formel des Disalicylsäure-anhydrids in Frage kommt. Die thermische Umwandlung des Disalicylsäure-anhydrids in die beiden Disalicylide stützt

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 680 (1922).

dagegen die bereits von R. Anschütz¹⁾ ausgesprochene Ansicht, daß die Bildung der Disalicylide beim Erhitzen der Acetylsalicylsäure und ihres Anhydrids über die Zwischenstufe des Disalicylsäure-anhydrids hinwegläuft.

Um die Frage nach der Ursache der Disalicylidisomerie auch von der physikalischen Seite her einer Lösung entgegenzuführen, haben wir Herrn Prof. K. W. F. Kohlrausch, Graz, gebeten, die Ramanspektren der beiden Disalicylide aufnehmen zu lassen. Er hat diesen Wunsch in dankenswerter Weise erfüllt und uns bereits die vorläufigen Befunde an den ihm zur Verfügung gestellten völlig reinen Präparaten von α - und β -Disalicylid nebst einer ebenfalls vorläufigen Diskussion der beiden Ramanspektren übersandt. Da Herr Prof. Kohlrausch die Ergebnisse seiner noch im Gang befindlichen Untersuchung ausführlich zu veröffentlichen gedenkt, geben wir hier nur seine bisherigen wichtigsten Schlußfolgerungen wieder; sie lauten:

„1. Das Disalicylid hat zwei CO-Gruppen; wären diese eng gekoppelt, müßten sie (wie z. B. das Anhydrid) zwei CO-Frequenzen geben. Da die Koppelung im Achterringsystem nur locker sein kann, fallen beide Frequenzen zu einer einzigen zusammen, vorausgesetzt, daß die beiden CO-Gruppen gleichartig eingebaut (substituiert) sind. Daraus folgt: Jede der beiden Substanzen hat zwei CO-Gruppen, die gleichartig eingebaut sind. Keine der beiden Substanzen kann die von R. Anschütz vorgeschlagene Formel mit dem $C \begin{matrix} O \\ \diagdown \diagup \\ O \end{matrix} C$ -Ring besitzen, da für einen solchen keine Frequenz um 1700 cm^{-1} zu erwarten ist.

2. Für beide Substanzen ist es wegen des verhältnismäßig hohen Wertes der CO-Frequenz plausibel, daß die CO-Gruppe O-substituiert ist (besondere Exaltationen im Anhydrid und Benzoyl-superoxyd).

3. Da zu wenig Linien beobachtet wurden, gilt das Folgende mit Vorbehalt: Im Hinblick auf die Ähnlichkeit des α - und β -Spektrums erscheint die Annahme, daß es sich um cis- und trans-Form handelt, ebenfalls plausibel.“

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 680—681 (1922); vgl. auch Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1882 (1919).

Wir bitten, uns das Isomerieproblem der Disalicylide einige Zeit zur ungestörten chemischen Bearbeitung zu überlassen.

Beschreibung der Versuche

Disalicylsäure-anhydrid (IX)

a) Darstellung aus Disalicylsäure und Essigsäure-anhydrid. 10 g Disalicylsäure, dargestellt nach der Vorschrift von R. Anschütz und W. Claasen¹⁾, werden in 120 g möglichst 100%igem Essigsäure-anhydrid gelöst. Nach 6-stündigem Kochen am Rückflußkühler wird aus der nun bräunlich-gelben Lösung die entstandene Essigsäure und das überschüssige Essigsäure-anhydrid abdestilliert, schließlich unter 14 mm Druck und bei einer Badtemperatur von 150° (da Lösungsmittelreste die Aufarbeitung des Ansatzes sehr erschweren). Der erkaltete Rückstand wird nach seiner Erhärtung (die durch Zusatz von etwas Äther beschleunigt werden kann) aus dem Kolben mit wenig heißem Aceton herausgelöst. Beim Abkühlen scheidet sich aus der dunklen Lösung das rohe Disalicylsäure-anhydrid ab (widrigenfalls nach Einengen der Lösung oder nach Zusatz von etwas Petroläther). Nach dem Abnutschen wird das Anhydrid mit Aceton gewaschen und aus möglichst wenig Nitrobenzol auf dem Wasserbade umkrystallisiert (in siedendem Nitrobenzol zersetzt sich das Anhydrid teilweise). Zwecks Erhöhung der Ausbeute ist es ratsam, die Nitrobenzollösungen einige Tage stehen zu lassen. Aus der acetonischen Mutterlauge scheiden sich auf Zusatz von Wasser sofort braune Schmierer ab, die an der Luft nach einigen Tagen erhärten. Die so erhaltene bräunliche Masse hinterläßt beim Auskochen mit Alkohol noch geringe Mengen von Disalicylsäure-anhydrid, während aus dem alkoholischen Auszug durch Zugabe von Wasser ein beträchtlicher Teil unveränderter Disalicylsäure zurückgewonnen werden kann. Das rohe Disalicylsäure-anhydrid schmilzt bei 241—243° und enthält eine geringfügige Beimengung an Xanthon-4-carbonsäure, wie daraus hervorgeht, daß es sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe und hellblauer Fluorescenz löst²⁾. Diese Reaktion verschwindet nach

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 684 (1922).

²⁾ Vgl. R. Anschütz u. W. Claasen, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 687 (1922).

dem Umkrystallisieren des Anhydrids aus Nitrobenzol und Nachwaschen mit Chloroform und Äther. Das reine Disalicylsäureanhydrid, das in einer Ausbeute von etwa 20% erhalten wird, schmilzt bei 248—250°.

b) Darstellung von Disalicylsäure-anhydrid durch Einwirkung von Thionylchlorid auf eine Lösung von Disalicylsäure in Benzol und Pyridin. In Anlehnung an die Vorschriften des DRP. 201325 der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. zur Darstellung der Anhydride von Acylsalicylsäuren¹⁾ verfährt man folgendermaßen: 10 g Disalicylsäure werden in 100 ccm Benzol und 6,12 g Pyridin unter Erwärmen gelöst. Auf die gut gekühlte Lösung läßt man unter Rühren 2,8 ccm Thionylchlorid in 25 ccm Benzol einwirken. Nach Beendigung der Reaktion, die sich unter Abscheidung von Pyridiniumchlorid und Entwicklung von Schwefeldioxyd vollzieht, fügt man zerstoßenes Eis und verd. Salzsäure zu dem Ansatz und schüttelt im Scheidetrichter so lange kräftig durch, bis sich alles Pyridiniumchlorid in der wäßrigen Schicht gelöst hat. Von dieser sowie der als zähe Masse abgeschiedenen unveränderten Disalicylsäure wird die benzolische Lösung des Disalicylsäure-anhydrides abgetrennt und über Calciumchlorid getrocknet. Das nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterbliebene Disalicylsäure-anhydrid wird aus Nitrobenzol umkrystallisiert und gereinigt, wie unter a) angegeben. Die nach beiden Methoden dargestellten Präparate von Disalicylsäure-anhydrid schmelzen für sich sowie miteinander gemischt bei 248—250°. Das zweite Verfahren ergibt zwar eine etwas geringere Ausbeute als das erste, liefert aber ein reineres Rohprodukt (außer unveränderter Disalicylsäure keine störenden Beimengungen).

Das Disalicylsäure-anhydrid ist rein weiß und völlig geruchlos, praktisch unlöslich in Wasser, Äther, Petroläther, Chloroform, Aceton, Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff, schwerlöslich in Dioxan, Alkohol und Benzol, löslich in Nitrobenzol.

¹⁾ Friedlaender, Fortschr. d. Teerfarbenfabr. IX, 933; Chem. Zentralbl. 1908, II, 996.

Elementaranalyse¹⁾ und Molekulargewichtsbestimmung lieferten die erwarteten Werte:

5,014 mg 4,777 mg, 0,1736 g, 0,2048 g Subst.: 12,860 mg, 12,260 mg, 0,4438 g, 0,5242 g CO₂, 1,560 mg, 1,480 mg, 0,0529 g, 0,0617 g H₂O.

C ₁₄ H ₈ O ₄ (240,20)	Ber. C 70,0	H 3,4
	Gef. „ 70,0, 70,0	„ 3,5, 3,5
	69,8, 69,8	3,4, 3,4

0,0131, 0,0134, 0,0166 g Subst. in 0,1433, 0,1423, 0,2201 g Campher (Rast): 15,2°, 15,8°, 13,5° Depression (K = 40,0).

C ₁₄ H ₈ O ₄	Ber. Mol.-Gew. 240
Gef. „ „	241, 239, 224.

Rückspaltung des Disalicylsäure-anhydrids zu Disalicylsäure

Ein Anteil des erhaltenen Disalicylsäure-anhydrids wurde mit wäßrigem Alkali bis zur klaren Lösung gekocht. Sodann wurde mit Salzsäure angesäuert. Die hierbei gebildete Disalicylsäure schied sich voluminös ab. Sie schmolz nach der Reinigung für sich und gemischt mit einem synthetisch dargestellten Vergleichspräparat bei 225° u. Zers.²⁾

Destillation des Disalicylsäure-anhydrids unter vermindertem Druck

Ein Anteil des erhaltenen Disalicylsäure-anhydrids wurde einer Vakuumdestillation unterworfen. Hierbei ging unter 14 mm Druck und bei 200—230° ein bald erstarrendes Destillat über, das sich als ein Gemisch von α - und β -Disalicylid erwies, in dem erstere Verbindung überwog. Die Isomeren wurden durch fraktionierte Krystallisation aus Chloroform getrennt. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben schmolz das α -Disalicylid bei 213°, das β -Disalicylid bei 199—200°. Die gleichen Schmelzpunkte zeigten Mischproben mit Präparaten der beiden Isomeren, die durch Vakuumdestillation von Aspirin³⁾ und anschließende fraktionierte Krystallisation aus Chloroform gewonnen waren.

¹⁾ Die beiden Mikroanalysen vom Laboratorium Dr.-Ing. A. Schoeller, Berlin-Schmargendorf.

²⁾ Vgl. R. Anschütz u. W. Claasen, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 684 (1922).

³⁾ Vgl. R. Anschütz, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1883 (1919).

Erhitzt man Disalicylsäure-anhydrid im Schmelzpunktsröhrchen, so findet oberhalb seines Schmelzpunktes (248 bis 250°), und zwar bei etwa 255°, Zersetzung der Substanz unter Gasentwicklung statt. Wahrscheinlich geht hierbei das Anhydrid unter Abspaltung von Kohlendioxyd in Xanthon über; denn der Inhalt des Schmelzpunktsröhrchens löst sich nach dem Versuch in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe und intensiv hellblauer Fluorescenz. Bemerkenswerterweise zeigte der im Kolben verbliebene dunkelbraune Rückstand der Vakuumdestillation des Disalicylsäure-anhydrids nicht diese Reaktion mit Schwefelsäure.