

$C_{22}H_{28}O_5N_3Cl + 2H_2O$  (485.5). Ber. 2  $H_2O$  7.42, Cl 7.31.  
Gef. » 7.55 (d. Aufn.), » 8.09.

Beim Lösen in wenig Methylalkohol und längeren Kochen nach Zugabe von Äthylalkohol (oder auch durch rasches Eindampfen der reinen methylalkoholischen Lösung) gingen das ursprüngliche Salz und auch die Nadeln in farblose, rechteckige oder quadratische Tafeln über, die lufttrocken ebenfalls die Formel  $C_{22}H_{28}O_5N_3Cl$ , HCl hatten, aber unter 20 mm bei 100° konstant blieben, also weder Wasser noch Salzsäure abgaben.

0.1116 g lufttr. Sbst.: 0.2220 g  $CO_2$ , 0.0638 g  $H_2O$ . — 0.1290 g lufttr. Sbst.: 0.0770 g AgCl.

$C_{22}H_{28}O_5N_3Cl$ , HCl (486). Ber. C 54.32, H 5.97, Cl 14.62.  
Gef. » 54.25, » 6.38, » 14.77.

Sie konnten durch Lösen in Methylalkohol und kurzes Erwärmen nach Zugabe von Äthylalkohol wieder in die Nadeln übergeführt werden. Das Gelingen der Versuche hängt jedoch von Zufällen, wohl der Impfung, ab.

---

#### 246. G. Schroeter: Salo-salicylid und die polymeren Salicylide.

[Mitteilung aus dem Chem. Institut der Tierärztl. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 31. Oktober 1919.)

In einer Abhandlung in den Annalen der Chemie<sup>1)</sup> habe ich vor längerer Zeit in Gemeinschaft mit O. Eisleb das den Diaci-piperazinen oder Dipeptid-anhydriden entsprechende cycl. Anhydrid der Anthranilsäure, das Dianthrаниlid,  $C_6H_4\begin{array}{c} NH-CO \\ | \\ CO-NH \end{array}C_6H_4$ , beschrieben. Der Vergleich dieses Körpers mit den damals bekannten

<sup>1)</sup> A. 367, 101 [1909]. — Als Ergänzung zu dieser Abhandlung bemerke ich folgendes. Bei der Spaltung der Diarylsulfon-dianthrаниlide mit kalter konz. Schwefelsäure haben wir früher nur das gelbe Anthranoyl-anthrаниlsäure-*O*-anhydrid,  $C_6H_4\begin{array}{c} N-C-C_6H_4-NH_2 \\ || \\ CO-O \end{array}$ , erhalten. Wenn man aber

statt konz. Schwefelsäure Monohydrat oder schwach rauchende Schwefelsäure anwendet, so erhält man bis zu 60% der Theorie neben dem gelben *O*-Anhydrid das isomere Dianthrаниlid, das früher nur über das Acetyl-derivat (l. c. S. 152) erhältlich war: 10 g Di-*p*-toluolsulfon-dianthrаниlid wurden in 30 g Schwefelsäure-monohydrat gelöst und die Lösung nach 24-stündigem Stehen in Eiswasser gegossen. Der ausfallende gelbliche Niederschlag war großenteils in Natronlauge löslich. Aus der alkalischen Lösung wurden durch  $CO_2$  2.5 g Dianthrаниlid, Schmp. 330°, ausgefällt. In der Bicarbonat-Lösung

Salicyliden wurde besonders dadurch herausgefordert, daß die Arylsulfoxiderivate dieses Dianthranilids aus Chloroform mit Krystall-Chloroform krystallisierten wie eines der von Anschütz dargestellten Salicylide. Während aber das Dianthranilid und seine Abkömmlinge sowohl ihren Molekulargewichtsbestimmungen als auch dem Verhalten bei der Spaltung zufolge unzweifelhaft der obigen Formel entsprechen, zeigten die Salicylide, insbesondere jenes mit Chloroform krystallisierende Salicylid, schwankendes Molekulargewicht: Bei der kryoskopischen Bestimmung in Phenol oder Nitro-benzol erhielten wir:  $(C_6H_4<\begin{smallmatrix} CO \\ O \end{smallmatrix}>)_4$ , bei der ebullioskopischen Bestimmung in Chloroform oder Nitro-benzol:  $(C_6H_4<\begin{smallmatrix} CO \\ O \end{smallmatrix}>)_2$ . Da in der Literatur außerdem noch von Einhorn und Pfeiffer ein Salicylid beschrieben war, das kryoskopisch die Formel  $(C_6H_4<\begin{smallmatrix} CO \\ O \end{smallmatrix}>)_2$  ergeben hatte, beschloß ich vor etwa 10 Jahren im Anschluß an jene oben zitierte Annalen-Abhandlung synthetisch ein Disalicylid aufzubauen, das seiner Entstehung nach unzweifelhaft die Formel  $C_6H_4<\begin{smallmatrix} CO-O \\ O-CO \end{smallmatrix}>C_6H_4$  haben mußte.

Die von C. F. Böhringer & Söhne unter dem Namen Diplosal in Handel gebrachte Salicylo-salicylsäure,  $HO.C_6H_4.CO.O.C_6H_4.COOH$ , gibt trotz ihrer freien Phenolgruppe, mit Thionylchlorid in guter Ausbeute ein wohl krystallisierendes Chlorid<sup>1</sup>).

verblich und wurde daraus als zweites Nebenprodukt mit Salzsäure gefällt Toluolsulfon-anthranoylanthranilsäure,  $C_7H_7.SO_2.NH.C_6H_4.CO.NH.C_6H_4.COOH$ , (gef. 7.75 % S, ber. 7.80 % S). Von dem Dianthranilid ist ferner noch zu berichten, daß es aus alkalischer Lösung durch Natrium-hydrosulfit als schön krystallisierendes Additionsprodukt ausgefällt wird, und daß es mit  $PCl_5$  Dianthranilchlorid,  $C_6H_4<\begin{smallmatrix} CCl & N \\ N & CCl \end{smallmatrix}>C_6H_4$ , liefert: 10 g Dianthranilid, in 70 ccm Chloroform gelöst, wurden mit 18 g  $PCl_5$ , 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, nach dieser Zeit hatten sich der Theorie entsprechend 2 Mol. HCl abgespalten, beim Erkalten der Lösung scheidet sich der größte Teil (ca. 6 g) des entstandenen Chlorids in schönen, glänzenden Krystallen ab, die nach Umkrystallisieren aus Benzol bei 220° schmelzen, aus den Mutterlaugen wird weniger reines Produkt gewonnen (0.1978 g Sbst.: 0.2055 g AgCl.  $C_{14}H_8N_2Cl_2$ . Ber. Cl 25.88. Gef. Cl 25.69). Das Chlorid wurde hergestellt, um durch dessen Reduktion den Körper  $C_6H_4<\begin{smallmatrix} N=CH \\ CH=N \end{smallmatrix}>C_6H_4$  zu gewinnen, welcher theoretisches Interesse hatte; die Versuche sind aber s. Z. leider nicht zum Abschluß gekommen.

<sup>1</sup>) Das Chlorid der Salicylsäure selber ist später bekanntlich auch mittels Thionylchlorids dargestellt worden. Wir hatten dieses zur Zeit seiner Beschreibung in der Patentliteratur schon in Händen.

10.4 g Diplosal wurden mit 16 g Thionylchlorid auf dem Wasserbade erwärmt, dabei entweichen der Theorie entsprechend 4 g  $\text{HCl} + \text{SO}_2$ . Der Rückstand wurde mit Petroläther gefällt und gab 10 g Salicylo-salicylsäurechlorid,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.O.C}_6\text{H}_4.\text{CO.Cl}$ , welches nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther bei 99° schmelzende Krystalle bildete.

0.1962 g Sbst.: 0.1014 g  $\text{AgCl}$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}$ . Ber. Cl 12.84. Gef. Cl 12.78.

Zur Charakterisierung wurden aus dem Chlorid einige Derivate dargestellt: 2.76 g Chlorid, in 50 ccm Äther gelöst und mit einer Lösung von 1.8 g Anilin in 20 ccm Äther unter Kühlung versetzt, gaben einen Niederschlag von Anilin-chlorhydrat und Salicylo-salicylsäure-anilid,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.O.C}_6\text{H}_4.\text{CO.NH.C}_6\text{H}_5$ ; letzteres bildet nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Benzol oder aus verd. Alkohol lange filzige Nadeln vom Schmp. 160.5°.

14 g Chlorid, in 120 g Benzol gelöst und mit 14 g *p*-Phenetidin versetzt, gaben ein Gemisch von Phenetidin-chlorhydrat und Salicylo-salicylsäure-*p*-phenetidid,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.O.C}_6\text{H}_4.\text{CO.NH.C}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_5)$ , aus dem nach Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Alkohol 16 g des reinen Phenetidids vom Schmp. 154° erhalten wurden.

7.8 g Glykokolester-chlorhydrat, in 30 ccm Wasser gelöst, wurden mit 16.8 g Salicylo-salicylsäurechlorid in 30 ccm Benzol gelöst und mit 10.2 g Natriumbicarbonat, in 90 ccm Wasser gelöst, geschüttelt, das aus der Benzollösung erhaltene Rohprodukt wurde aus viel Äther oder aus Alkohol umkristallisiert und so der in schönen Rhomboedern kristallisierende Salicylo-salicyl-glycinester,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.O.C}_6\text{H}_4.\text{CO.NH.CH}_2.\text{CO.O.C}_2\text{H}_5$ , Schmp. 90—91° gewonnen (0.6190 g Sbst.: nach Kjeldahl 0.02548 g N.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ . Ber. 4.20% N. Gef. 4.12% N). Der Ester ist leicht durch Alkalien verseifbar und gibt bei weiterer Spaltung Salicylsäure und Salicylursäure,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.NH.CH}_2.\text{COO}^{\text{H}}\text{^1}$ , bzw. Salicylursäureester,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.NH.CH}_2.\text{CO.O.C}_2\text{H}_5$ , verfilzte Nadeln, Schmp. 88°, aus Äther oder Wasser umkristallisiert (0.5618 g Sbst. nach Kjeldahl: 0.0339 g N.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. N 6.28%. Gef. N 6.04%).

5.5 g Salicylo-salicylsäurechlorid wurden in 20 ccm Methylalkohol in der Wärme gelöst. Beim Einstellen in Kältemischung kristallisiert der Ester Salicylo-salicylsäure-methylester,  $\text{HO.C}_6\text{H}_4.\text{CO.O.C}_6\text{H}_4.\text{COOCH}_3$ , in etwa 65% Ausbeute in Krystallen vom Schmp. 88° aus (0.1864 g Sbst.: 0.4537 g  $\text{CO}_2$  und 0.0746 g  $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$ . Ber. C 66.17%, H 4.41%. Gef. C 66.26%, H 4.47%).

<sup>1)</sup> Vergl. Bondi, Ph. Ch. 52, 170; E. Fischer, B. 42, 219 [1909]; Bertagnini, A. 97, 251.

Die Umwandlung des Salicylo-salicylsäurechlorids mittels Pyridins oder Chinolins gab keine einheitlichen Produkte, wohl aber führte Diäthyl-anilin zu einem gut krystallisierenden Salicylid, das ich seiner Bildung entsprechend Salosalicylid nennen will: 23 g Salicylo-salicylsäurechlorid, in 50 ccm Benzol gelöst, wurden mit 27 g Diäthyl-anilin 5 Stunden am Rückflußkübler gekocht; die zunächst gelbe Lösung färbte sich grün und schied einen Krystallbrei ab, dieser wurde abgesaugt und mit Wasser und Salzsäure zur Entfernung des Diäthylanilin-chlorhydrats gewaschen, wobei 10.5 g in krystallinischer Form hinterblieben. Die getrockneten Krystalle zeigten bei schnellem Erhitzen den Schmp. 234°, nach Umkrystallisieren aus Nitro-benzol jedoch sank der Schmp. auf 214—217° und blieb auf dieser Höhe auch nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Nitro-benzol. Beim Umkrystallisieren aus Benzol sank der Schmp. sogar auf 204—208°. Worauf diese Schmelzpunktdepressionen beruhen, vermochten wir nicht zu ermitteln. Die Krystalle machten einen einheitlichen Eindruck und waren gut ausgebildet. Aus den Mutterlaugen wurde Salicylo-salicylsäure isoliert. Die aus Nitro-benzol umkrystallisierte alkaliunlösliche Salicylid-Substanz gab folgende Analysenresultate:

0.1606 g Sbst.: 0.4111 g CO<sub>2</sub>, 0.0477 g H<sub>2</sub>O.  
 $C_{14}H_8O_4$ . Ber. C 70.00, H 3.33.  
 Gef. > 69.81, > 3.32.

Molekulargewichtsbestimmungen in Nitro-benzol kryoskopisch:

0.1448 g in 21.99 g Nitro-benzol  $\Delta = 0.181$  (im Mittel),  
 0.2496 g > > >  $\Delta = 0.331$  • •

Berechnet für  $C_{14}H_8O_4$  Mol.-Gew. 240, gefunden 257, 242.

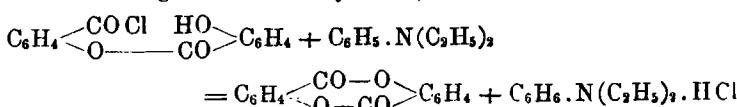
Molekulargewichtsbestimmungen in Nitro-benzol ebullioskopisch:

0.1955 g in 16.99 g Nitro-benzol  $\epsilon = 0.270$   
 0.2449 > > >  $\epsilon = 0.295$   
 0.3875 > > >  $\epsilon = 0.470$   
 0.5467 > > >  $\epsilon = 0.670$ .

Berechnet für  $C_{14}H_8O_4$  Mol.-Gew. 240, gefunden 226, 259, 257, 257.

Bei der kryoskopischen Bestimmung in Phenol ergab sich das Molekulargewicht 227.

Diese Bestimmungen zeigten also, daß im Gegensatz zu dem mit Chloroform krystallisierenden Salicylid dieses Disalicylid oder Salosalicylid der Formel  $C_{14}H_8O_4$  unter allen Umständen entsprach in Übereinstimmung mit seiner Synthese, welche durch die Gleichung



wiedergegeben wird.

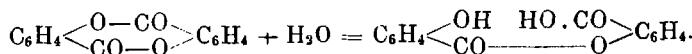
Wir haben nun eine Reihe von Versuchen zur Vergleichung des chemischen Verhaltens des sogenannten Chloroform-Salicylids (Tetrasalicylids) einerseits und des neu aufgefundenen Salo-salicylids anderseits angestellt und hierbei folgende bemerkenswerte Unterschiede gefunden:

1. Das Salo-salicylid wurde schon durch Kochen mit Eisessig zu Salicylo-salicylsäure aufgespalten: 2.5 g Salosalicylid wurden mit 25 ccm Eisessig 3 Stunden gekocht, beim Erkalten schied sich noch eine sehr kleine Menge unverändertes Salosalicylid aus, die Hauptmenge war in Salicylo-salicylsäure gespalten, welche erst auf Zusatz von Wasser krystallinisch abgeschieden und durch Schmelzpunkt und Titration identifiziert wurde:

0.2546 g brauchten 10 ccm  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge.

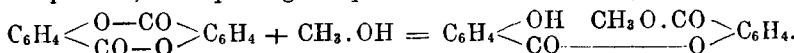
$C_{14}H_{10}O_5$ . Mol.-Gew. Ber. 258. Gef. 254.6.

Die Spaltung entspricht der Gleichung



Das Chloroform-Salicylid dagegen war noch nach 8-tägigem Kochen mit Eisessig, in welchem es sich in der Siedehitze gleichfalls löst, völlig unverändert.

2. Das Salo-salicylid wird durch methylalkoholische Salzsäure schon nach wenigen Minuten beim Erwärmen glatt zu Salicylo-salicylsäure-methylester gespalten: 0.5 g Disalicylid wurden mit 25 ccm Methylalkohol, welcher 4 % HCl enthielt, 10 Minuten gekocht, das in reinem Alkohol schwer lösliche Salo-salicylid ging schnell in Lösung und beim Erkalten krystallisierte reiner Salicylo-salicylsäure-methylester, Schmp. 88°, identisch mit dem oben beschriebenen aus Salicylo-salicylsäurechlorid mit Methylalkohol direkt gewonnenen Körper aus, die Spaltung entspricht also der Gleichung



Das Chloroform-Salicylid konnte selbst mit 20 % HCl enthaltendem Methylalkohol und ebenso mit 20 % HCl enthaltendem Eisessig lange Zeit gekocht werden, ohne daß eine Veränderung dieses Salicylids eintrat.

3. Das Salo-salicylid wurde durch Anilin sofort zu Salicylo-salicylsäureanilid gespalten: 0.5 g Salosalicylid wurden mit 5 g Anilin bei 70° digeriert bis zur Auflösung, dann die gekühlte Lösung mit Äther versetzt, es scheiden sich lange, filzige Nadeln aus, die nach Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 160.5° schmelzen und durch Mischschmelzpunkt mit dem oben beschriebenen, aus Salicylo-salicylsäurechlorid mit Anilin erhaltenen Körper als Salicylo-sali-

cylsäure-anilid,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , identifiziert wurden. — Ebenso gaben 0.5 g Salo-salicylid, mit 5 ccm *p*-Phenetidin auf 60—70° erwärmt, 0.73 g Salicylo-salicylsäure-phenetidid, Schmp. 154°, dem Schmelzpunkt und Aussehen nach identisch mit dem oben beschriebenen Produkt aus Salicylosalicylsäurechlorid mit Phenetidin.

Das Chloroform-Salicylid wurde mehrere Stunden mit Anilin gekocht, ohne daß die Substanzen verändert wurden.

4. Wenn man das Salo-salicylid mit Methylalkohol, welcher ein wenig Natriumalkoholat enthält, kurze Zeit kocht, wird es glatt zu Salicylsäure-methylester gespalten: 2.4 g Salo-salicylid (10 Millimol.) wurden mit 25 ccm Methylalkohol, in welchem 0.023 g Natrium (1 Milliatom) gelöst waren, etwa 5 Minuten gekocht, bis Lösung eingetreten war, dann wurde der Alkohol verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert; er erwies sich als reiner Salicylsäure-methylester.

Diese Totalspaltung ist um deswillen begreiflich, weil auch Salicylo-salicylsäure schon durch Stehen mit stark verdünnter Natronlauge gleichfalls glatt zu Salicylsäure verseift wird. 0.532 g Salicylo-salicylsäure wurden in 45 ccm  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge gelöst, am nächsten Tage wurde die Lauge zurücktitriert; verbraucht wurden 4.5 ccm  $\frac{1}{10}$ -Salzsäure, so daß also fast genau 2 Mol. NaOH neutralisiert worden waren, aus der Lösung wurde durch überschüssige Salzsäure Salicylsäure gefällt.

Das Chloroform-Salicylid zeigt, wie schon früher<sup>1)</sup> dargetan wurde, gegenüber alkoholischem Natriumalkoholat das gleiche Verhalten wie das Salo-salicylid, es wird zu Salicylsäureester gespalten. Der früher (l. c.) aus dieser Spaltung gezogene Schluß, daß das Chloroform-Salicylid ein Polymeres von  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$  sei, würde nun für sich allein nicht mehr bündig sein (s. aber weiter unten).

5. Es wurde nun eine Gruppe weiterer Umsetzungen unternommen, um einen Einblick in die Molekularverhältnisse, besonders des Chloroform-Salicylids zu erhalten.

a) Je 1 g Chloroform-Salicylid, Salo-salicylid und Salicylo-salicylsäure wurden in je 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und nach kurzer Zeit auf Eis gegossen; in allen Fällen resultierte Salicylsäure.

b) Je 1 g der 3 Substanzen wurde in 25 ccm Nitro-benzol gelöst und unter Kühlung mit je 10 g konz. Schwefelsäure gemischt und

<sup>1)</sup> A. 367, 166.

die Lösungen nach kurzer Zeit mit Eis versetzt, wie oben war in allen 3 Fällen auch hier Spaltung in Salicylsäure eingetreten.

c) Je 1 g der 3 Substanzen, in 25 ccm Nitro-benzol gelöst, wurde mit 5 g konz. Schwefelsäure vermischt und nach 10 Minuten aufgearbeitet. Das Chloroform-Salicylid war unverändert, das Salo-salicylid zu 8%, die Salicylo-salicylsäure vollkommen zu Salicylsäure gespalten.

6. Ein anderes Bild bot die Einwirkung von Essigsäure-anhydrid-Schwefelsäure auf die 3 Substanzen.

a) 1 g Salicylo-salicylsäure wurde in 30 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und die heiße Lösung mit einem Gemisch von 20 ccm Essigsäure-anhydrid und 9 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, beim Versetzen mit Eis wurde ein Niederschlag erhalten, der nach Lösen in Soda und Wiederfällen Acetyl-salicylo-salicylsäure ergab.

0.2490 g Sbst. brauchten 8.2 ccm  $\text{NaOH}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$ . Ber. Mol.-Gew. 300. Gef. Mol.-Gew. 303.

b) 0.5 g Salo-salicylid wurden in 15 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst und mit einem Gemisch von 15 ccm Essigsäure-anhydrid mit 6 ccm konz. Schwefelsäure in der Hitze versetzt, beim Aufarbeiten ergab sich ein Niederschlag, der zum Teil in Soda löslich war und bieraus eine Säure, deren Titer,

0.0542 g Sbst. brauchten 2 ccm  $\text{NaOH}$ , einen für Acetyl-salicylo-salicylsäure etwas zu hohen Wert ergab, die Säure enthielt daher wohl als Beimengung weitere Spaltungsprodukte.

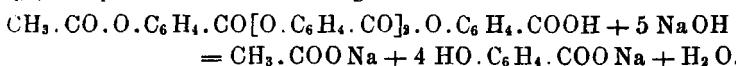
c) 3 g Chloroform-Salicylid wurden in 3 Portionen in je 35 g Essigsäure-anhydrid gelöst und bei etwa 100° mit einem Gemisch von je 12 g Essigsäure-anhydrid und 12 g konz. Schwefelsäure versetzt, die Lösungen nach kurzer Zeit in viel Eiswasser schnell eingetragen; die abgeschiedenen weißen Flocken werden in Äther gelöst, von unlöslichen Teilen abfiltriert und die ätherische Lösung mit Soda extrahiert. Die Sodalösung gibt beim Ansäuern weiße Flocken, amorph, in Äther, Alkohol, Benzol leicht löslich, nicht krystallisierbar und unscharf schmelzend (ca. 120°). Die Titration der Substanz ergab einen auf Acetyl-tetrasalicylsäure,  $\text{CH}_3\text{CO}(\text{O.C}_6\text{H}_4\text{COOC}_6\text{H}_4\text{CO})_2\text{O.C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ , stimmenden Wert:

0.1860 g Sbst. brauchten 3.4 ccm  $\text{NaOH}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$ . Ber. Mol.-Gew. 540. Gef. Mol.-Gew. 547.

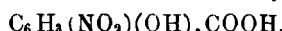
Die Struktur ergab sich aus der quantitativen Verseifung. Die Lösung wurde mit überschüssiger  $\text{NaOH}$  versetzt und nach längerem Stehen auf dem Wasserbad erwärmt, schließlich die überschüssige Lauge zurücktitriert.

0.1860 g brauchten zur Totalverseifung 17.15 ccm  $\text{NaOH}$  17.20 ccm  $\text{NaOH}$ ; berechnet für den Verbrauch von 5 Mol.  $\text{NaOH}$  17.20 ccm  $\text{NaOH}$  entsprach der Gleichung:



7 Schließlich wurde die Einwirkung der Salpetersäure auf das Chloroform- und das Salo-salicylid untersucht.

a) 1 g Salo-salicylid wurde mit 10 ccm konz. Salpetersäure übergossen; sofort trat farblose, später gelb werdende Lösung ein; am nächsten Tage wurde auf Eis gegossen; der entstehende gelbe Niederschlag war völlig in Soda löslich, die aus dieser Lösung gefällte Säure ergab sich bei der Titration als Nitro-salicylsäure,



0.0596 g Sbst. brauchten 3.3 ccm  $\text{NaOH}$   
 $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$ . Ber. Mol.-Gew. 183. Gef. Mol.-Gew. 181.

Durch besonderen Versuch wurde noch festgestellt, daß reine 5-Nitro-salicylsäure der Sammlung sich mit Phenol-phthalein scharf einbasisch titriert wie Salicylsäure.

Chloroform-Salicylid gab bei gleicher Behandlung wie oben nur sehr wenig sodalösliche Substanz, jedoch trat auch hier Nitrierung ein, ebenso bei Behandlung mit Salpeterschwefelsäure.

b) 1 g Chloroform-Salicylid wurde langsam unter Kühlung in 10 ccm eines Gemisches gleicher Gewichtsteile konz. Salpeter- und Schwefelsäure eingetragen, nach einiger Zeit wird die Lösung in Eiswasser eingerührt, der entstehende gelbe Niederschlag ist in Soda nicht löslich und bildet nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Phenol und Alkohol Krystalle, die bei  $265^\circ$  schmelzen und bei höherem Erhitzen verpuffen. Der Stickstoff-Bestimmung zufolge lag ein Nitro-salicylid,  $(\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_x$  vor.

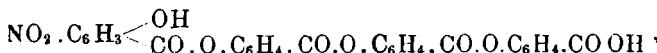
0.1448 g Sbst : 14 ccm N ( $20.5^\circ$ , 764.5 mm).  
 $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$ . Ber. N 8.48. Gef. N 8.65.

Bei weniger vorsichtigem Eintragen des Salicylids in die Nitriersäure erhält man andere soda-unlösliche, krystallinische Nitro-salicylide, die aber wegen der theoretisch geringeren Bedeutung für diese Arbeit nicht untersucht wurden.

Aufspaltung erhielt ich bei längerer Einwirkung von Salpetersäure in Verdünnung mit Nitro-benzol auf das Chloroform-Salicylid.

c) 1 g Chloroform-Salicylid wurde in 10 ccm Nitro-benzol gelöst, mit 15 ccm konz. Salpetersäure ( $D = 1.48$ ) versetzt; am nächsten

Tage wurde die Lösung mit Eis versetzt, mit Äther verdünnt und mit Soda ausgeschüttelt; nur ein Teil der Substanz ging in die alkalische Lösung, die daraus gefällte Säure bildet nach einigem Stehen ein gelblichweißes Pulver, das den Ergebnissen der Titration mit  $\text{NaOH}$  zufolge als eine Nitro-tetrasalicylsäure,



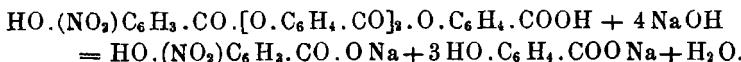
aufzufassen sein dürfte, wobei angenommen wird, daß die Phenol-Gruppe durch den Einfluß der Nitrogruppe eigene Acidität erlangt hat und sich mit Phenol-phthalein einbasisch titriert, während bei der durch Spaltung des Moleküls entstehenden Nitro-salicylsäure die Acidität der Phenolgruppe durch die der Carboxylgruppe aufgesogen wird<sup>1)</sup>). Daher titriert sich die Nitro-tetrasalicylsäure mit Phenol-phthalein insgesamt zweibasisch, das durch Totalverseifung entstehende Gemisch von 1 Mol. Nitro-salicylsäure und 3 Mol. Salicylsäure vierbasisch.

0.1407 g Sbst. brauchten 5.3 ccm  $\text{NaOH}$ .

$\text{C}_{28}\text{H}_{14}\text{NO}_{11}$ . Ber. Mol.-Gew. 543. Gef. Mol.-Gew. 530.

Die Lösung wurde dann mit Laugenüberschuß versetzt, erwärmt und mit  $\text{NaOH}$  zurücktitriert.

Gesamtverbrauch für die Totalspaltung 10.2 ccm  $\text{NaOH}$ , für 4 H-Ionen berechnet . . . . . 10.4  $\rightarrow$   $\rightarrow$  , entsprechend der Gleichung



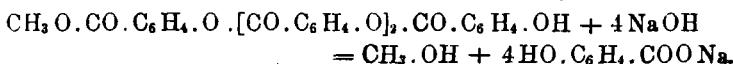
Bei Wiederholung dieses Versuches unter Variation der Einwirkungsdauer der Salpetersäure wurden teilweise dieselben, teilweise auch etwas abweichende Resultate bei der Titration der aufgespalteten Bestandteile erhalten, was bei der amorphen Natur dieser hochmolekularen Körper leicht erklärliech ist.

Zur weiteren Charakterisierung dieser Abkömmlinge der Tetrasalicylsäure wurde versucht, deren Methylester synthetisch darzustellen.

d) 5.4 g Salicylo-salicylsäure-methylester (s. o.) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und mit 0.46 g Natriumdraht (2 volle Umdrehungen der »Normal-Natriumpresse«) erwärmt, bis sich das Salz  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{OC}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{Na}$  gebildet hatte, danu mit einer Lösung von 5.4 g Salicylo-salicylsäurechlorid  $\text{Cl} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$  in 20 ccm Benzol versetzt; beim Zusammengießen der Komponenten bildet sich sofort Natriumchlorid neben einer etwas schmierigen Substanz,

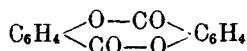
<sup>1)</sup> s. o. Titration der 5-Nitro-salicylsäure und B. 38, 3860 [1905].

so daß der Niederschlag nur durch Schleudern von der Lösung völlig getrennt werden konnte. Der Niederschlag bestand aus 1.2 g Cl Na (theoretisch 1.16 g) und 0.7 g einer nicht näher untersuchten organischen Substanz, das Benzol hinterließ nach Abdestillieren 9.3 g eines zähen, gelblichen Rückstandes, schwer löslich in Alkohol und Äther, leicht löslich in Aceton; dieses Produkt, das zum Krystallisieren nicht gebracht werden konnte, stellt seiner Entstehung, sowie dem Resultat der Verseifung entsprechend den Tetrasalicylsäure-methylester,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OC} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_3$ , dar. Versetzt man die Acetonlösung dieses Esters mit 1 Mol. NaOH, so tritt alsbald neutrale Reaktion ein. Das entstehende Salz wird durch Verdünnen mit Wasser hydrolysiert unter Abscheidung eines Öles; bei Zugabe von weiteren 3 Mol. NaOH tritt nach Erwärmen wiederum neutrale Reaktion ein, und die Lösung enthält nur noch Salicylsäure entsprechend der Gleichung



Die Versuche, diesen Tetrasalicylsäureester in ein Tetrasalicylid umzuwandeln und dieses mit dem Chloroform-Salicylid zu vergleichen, sind seinerzeit nicht zum Abschluß gekommen, und ich hatte seither auch keine Gelegenheit, sie wieder aufzunehmen trotz ihrer Wichtigkeit für die vorliegende Frage.

Wegen dieses mangelnden Abschlusses habe ich die vor nun schon geraumer Zeit erhaltenen Resultate nicht veröffentlicht<sup>1)</sup>. Die Veranlassung zu der jetzt erfolgenden Publikation ist die soeben<sup>2)</sup> erschienene Abhandlung von R. Anschütz: »Über ein neues Disalicylid«. Es wird daselbst ein bei 213° schmelzendes Disalicylid beschrieben, welchem in Analogie mit der Formel des von mir und Eisleb aufgefundenen Dianthranilids die eigentliche Lactidformel



zukommen soll, und es fragt sich, ob dieses » $\alpha$ -Disalicylid« mit Salo-salicylid, über dessen der obigen Struktur entsprechende Formel nach Molekular-Gewicht, Bildung und Spaltung kein Zweifel sein

<sup>1)</sup> Die Bildung des Salo-salicylids aus dem Salicylo-salicylsäurechlorid ist jedoch Gegenstand einer auf meine Veranlassung erfolgten Patentanmeldung der Firma C. F. Böhringer und Söhne im Jahre 1913 gewesen (vergl. Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation, Teil XII, S. 669). Das Patent wurde 1915 fallen gelassen, weil die erhoffte pharmakologische Wirkung der Präparate ausblieb.

<sup>2)</sup> B. 52, 1875 [1919].

kann, identisch ist oder nicht? Für die Identität spricht die von Anschütz angegebene leichte Spaltbarkeit des » $\alpha$ -Disalicylids« in Salicylo-salicylsäure-methylester, dagegen das Verhalten gegen Anilin, welches nach Anschütz' Angaben Disalicyl-anilid,  $(HO.C_6H_4.CO)_2N.C_6H_5$ , Schmp. 165° (kleine Nadelchen, aus Alkohol umkristallisiert) liefert, während das Salo-salicylid Salicylo-salicylsäure-anilid,  $HO.C_6H_4.CO.O.C_6H_4.CO.NH.C_6H_5$ , Schmp. 160.5° (lange filzige Nadeln aus wässrigem Alkohol) ergibt, dessen Struktur dadurch bewiesen ist, daß es auch aus Salicylo-salicylsäurechlorid mit Anilin in ätherischer Lösung entsteht; auch für das gleiche Verhalten des Phenetidins gegen Salo-salicylid ist oben der gleiche Beweis erbracht. Andererseits erhebe ich aber aus der zitierten Abhandlung nicht, woraus Anschütz schließt, daß das von ihm aus » $\alpha$ -Disalicylid« erhaltene Produkt tatsächlich Disalicylanilid,  $(HO.C_6H_4.CO)_2N.C_6H_5$ , ist. Die l. c. angeführte Spaltung mit Kalilauge in Salicylsäure-anilid ist kein bündiger Beweis für diese Struktur; da die Schmelzpunktendifferenzen nicht sehr große sind, bliebe diese Frage noch nachzuprüfen. Auch die Schmelzpunktendifferenzen der Salicylide selber scheinen mir eine Identität nicht ganz auszuschließen, da, wie oben angegeben, das Salo-salicylid, aus verschiedenen Lösungsmitteln umkristallisiert, verschiedene Schmelzpunkte zeigt (204—208° aus Benzol, 214—217° aus Nitro-benzol, 234° als Rohprodukt); aus Chloroform, wie das Anschütz'sche » $\alpha$ -Disalicylid«, haben wir das Salo-salicylid seinerzeit nicht umkristallisiert. Sollte die Identität der Produkte nicht erwiesen werden, so würde die Proteus-ähnliche Natur der Salicylide noch gesteigert erscheinen.

In schematischer Zusammenstellung kann die Verschiedenheit im Verhalten des Salo-salicylids und des Chloroform-Salicylids (sogen. Tetrasalicylids) folgenderart (s. S. 2235) wiedergegeben werden.

Als Resultat ergibt sich also, daß das Salo-salicylid ein den Lactiden analoges, unitäres Molekül darstellt; denn es wird bei allen Reaktionen, bei denen nicht auch Salicylo-salicylsäure<sup>1)</sup> weitere Spaltung erleidet, in letztere und deren Derivate umgewandelt, und es entsteht aus dem wohlcharakterisierten Chlorid dieser Säure nach wohlbekannten Analogien durch HCl-Abspaltung unter innerer Esterbildung.

Schwieriger ist die Interpretation der Versuchsresultate bei dem Chloroform-Salicylid (sogen. Tetrasalicylid). Dieses ist erheblich beständiger gegen alle aufspaltenden Reagenzien als das Salo-salicylid und gibt bei eintretender Spaltung keine Salicylo-salicylsäure oder deren Derivate, sondern nur einfache Salicylsäure

<sup>1)</sup> Vergl. w. o. Versuche 4, 5 a, b, c.

	Salo-salicylid	Chloroform-Salicylid
Molekular-Gewicht . . . . .	$\left\{ \text{C}_6\text{H}_4 < \text{O} - \text{CO} > \text{C}_6\text{H}_4 \right. \text{1})$ u. kryoskop. $\left( \text{C}_6\text{H}_4 < \text{O} - \text{CO} > \text{C}_6\text{H}_4 \right)_2$	ebullioskop. $\left( \text{C}_6\text{H}_4 < \text{O} - \text{CO} > \text{C}_6\text{H}_4 \right)_2$ , kryosk. $\left( \text{C}_6\text{H}_4 < \text{O} - \text{CO} > \text{C}_6\text{H}_4 \right)_4$
Spaltung mit Methylalkohol + HCl . . . . .	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{CO} - \text{OH} - \text{CH}_3 \text{O} - \text{CO} - \text{O} > \text{C}_6\text{H}_4$ unverändert <sup>3)</sup>	unverändert <sup>3)</sup>
Spaltung mit Eisessig . . . . .	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{CO} - \text{OH} - \text{HO} - \text{CO} - \text{O} > \text{C}_6\text{H}_4$ unverändert <sup>4)</sup>	unverändert <sup>4)</sup>
Spaltung mit Anilin . . . . .	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{CO} - \text{OH} - \text{C}_6\text{H}_5\text{NH.CO} - \text{O} > \text{C}_6\text{H}_4$ unverändert <sup>5)</sup>	$\left( \text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3 < \text{O} - \text{CO} \right)_2$ $\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COO} - \text{OH}$
Spaltung mit konz. Salpetersäure bezw. Nitriersäure . . . . .	$2 \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2) < \text{COOH}$ 2 $\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOCH}_3$ <sup>6)</sup>	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOH}$ bzw. unverändert <sup>10)</sup>
Spaltung mittels Methylalkohol + Na-alkoholat . . . . .	$2 \text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOCH}_3$ <sup>6)</sup>	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOCH}_3$
Spaltung durch konz. Schwefelsäure . . . . .	$2 \text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOH}$ <sup>10)</sup>	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOH}$ bzw. unverändert <sup>10)</sup>
Spaltung durch Essigsäure-anhydrid-Schwefelsäure . . . . .	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOCH}_3$ $\text{HO.CO} - \text{O} > \text{C}_6\text{H}_4$ (unrein) <sup>11)</sup>	$\text{C}_6\text{H}_4 < \text{COOCH}_3$ $\text{HO.CO.C}_6\text{H}_3 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO} - \text{O} > \text{C}_6\text{H}_4$ (?) <sup>12)</sup>
Spaltung durch Nitrobenzol-Salpetersäure . . . . .	—	$\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3 < \text{OH}$ $\text{HO.CO.C}_6\text{H}_3 - \text{O} - \text{CO} - \text{O} > \text{C}_6\text{H}_4$ (?) <sup>13)</sup>

1) s. w. o. 2) A. 367, 8. 3) s. w. o. Versuch 2. 4) s. w. o. Versuch 1.

5) s. w. o. Versuch 3. 6) s. w. o. Versuch 7 a. 7) s. w. o. Versuch 7 b. 8) s. w. o. Versuch 4. 9) A. 367, 166.

10) s. w. o. Versuch 4 a, b, c. 11) s. w. o. Versuch 6 b. 12) s. w. o. Versuch 6 c. 13) s. w. o. Versuch 7 c.

und unter Umständen anscheinend Derivate der Tetrasalicylsäure, eines »Tetradepsids« nach Emil Fischerscher Nomenklatur. Ich glaube aber nicht, daß man aus diesem letzteren Umstände folgern darf, daß die Formel  $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \\ \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \end{smallmatrix} > \text{C}_6\text{H}_4$  für das Tetrasalicylid zutreffend sei; denn ein solcher 16-gliedriger Ring dürfte gegen aufspaltende Reagenzien nicht beständiger sein als der 8-gliedrige des Salo-salicylids, wie er sich tatsächlich in hohem Grade erweist. Vielmehr bin ich der Meinung, daß das Tetra- oder Chloroform-Salicylid ein besonders beständiges »Polymolekül« ist im Sinne der Darlegungen in meiner Abhandlung »Über die Beziehungen zwischen den polymeren Ketenen und dem Cyclobutan-1.3-dion und seinen Derivaten<sup>1</sup>). Daselbst habe ich u. a. auch darauf hingewiesen, daß die dimeren Ketene, welche gleichfalls großenteils Polymoleküle darstellen, der Verschmelzung zu unitären Molekülen u. U. anheimfallen können. So lieferte das einfachste dimere Keten,  $[\text{CH}_2:\text{CO}]_2$ , welches sicherlich, wie l. c. dargetan, nicht 1.3-Cyclobutandion ist, doch bei den meisten seiner Umsetzungen Acetessigsäure-Derivate, und ebenso liefern die dimeren Keten-carbonsäurester,  $[\text{CH}_3\cdot\text{O} \cdot \text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{R} \end{smallmatrix} > \text{C}:\text{CO}]_2$ , deren Isomerie mit den 1.3-Cyclobutandion-di-carbonsäureestern l. c. erwiesen wurde, Aceton-dicarbonsäure-Derivate. Ebenso dürfte die Bildung der Derivate der Tetrasalicylsäure aus dem polymeren Molekül  $[\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{O} \end{smallmatrix} >]$  des Chloroform-Salicylids auf nachmaliger Verschmelzung zu einem unitären Molekül zu erklären sein. Die verhältnismäßig leicht erfolgende Zerlegung des polymeren Moleküls des Tetrasalicylids in alkoholischer Lösung durch geringe Mengen Natriumalkoholat in 4 Mol. Salicylsäureester ist der Zerlegung der dimeren  $\beta$ -Keten-carbonsäureester in alkoholischer Lösung durch geringe Mengen Natriumalkoholat in 2 Mol. Malonsäureester<sup>2</sup>) an die Seite zu stellen.

<sup>1</sup>) Vergl. B. 49, 2697 [1916]. Meine früheren (A. 367, 166), jetzt von R. Anschütz (B. 52, 1882 [1919]) wieder aufgenommenen Versuche, die Formeln der polymeren Salicylide durch unitäre Formeln unter Verknüpfung mittels aufgerichteter Sauerstoff-Doppelbindungen, ähnlich der üblichen Formulierung der polymeren Aldehyde zu erklären, halte ich, entsprechend meinen in der zitierten »Berichte«-Abhandlung gegebenen Darlegungen, für verfehlt, bin vielmehr der Meinung, daß die Salicylid-Moleküle durch Molekularvalenzen, die als Resultante aller Überschußkräfte im Molekül zu betrachten sind, vereinigt werden.

<sup>2</sup>) G. Schroeter, B. 49, 2705 [1916].

Ob das Einhorn-Pfeiffersche Disalicylid, welches Anschütz (l. c.) » $\beta$ -Disalicylid« benannt hat, den polymeren oder unitären Molekülen zuzuzählen ist, muß ich dahingestellt sein lassen, solange bis diese Substanz einer systematischen Untersuchung auf ihre Spaltungsprodukte unterzogen ist.

Jedenfalls scheint mir das Gebiet der Salicylide für die Fortentwicklung der Lehre von der Isomerie zwischen polymeren und unitären Molekülen von Wichtigkeit zu sein<sup>1)</sup>.

**247. C. Neuberg und F. F. Nord:**  
**Die phytochemische Reduktion der Ketone. Biochemische Darstellung optisch-aktiver sekundärer Alkohole.**

(Aus der Chemischen Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Instituts für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem.)

(Eingegangen am 31. Oktober 1919; vorgetragen in der Sitzung vom 10. November.)

In den früheren Mitteilungen<sup>2)</sup> über die phytochemischen Reduktionen ist mehrfach hervorgehoben, daß die biologischen Hydrierungen ein ganz besonderes Interesse deshalb für die Vorgänge in lebenden Organismen besitzen, weil der in letzter Linie benötigte Wasserstoff nicht in disponibler Form frei in der Natur vorkommt, sondern erst auf Umwegen beschafft werden muß. Dadurch unterscheiden sich diese Prozesse von den oxydativen Umwandlungen, für die der Sauerstoff in der umgebenden Atmosphäre reichlich zur Verfügung steht.

Um ein möglichst großes Material für die Kenntnis der biochemisch ausführbaren Reduktionen zu gewinnen, haben wir Vertreter recht verschiedenartiger Körperflassen herangezogen. Als arbeitende Organismen haben wir die Hefenzellen gewählt, weil deren physiologischer Zustand gut bekannt ist und weil diese Erreger mit angenähert konstanten Eigenschaften leicht erhältlich sind. Auch ist die Methodik

<sup>1)</sup> Ein weiteres derartiges Gebiet dürften die polymeren Aldehyde und Aldehyd-Derivate darbieten. Z. B. ist das  $\alpha$ -Trioxytmethylen von Pratesi, welches Auerbach und Barschall (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 27, 183) näher untersucht haben, sehr wahrscheinlich ein unitäres Molekül der Formel  $O<\begin{matrix} CH_3-O \\ | \\ CH_3-O \end{matrix}>CH_3$ , welchem in den polymeren Oxymethylenen  $[CH_3O]_x$  isomere Polymoleküle gegenüberstehen, und bei den höheren Aldehyden werden die Verhältnisse vermutlich ähnlich liegen.

<sup>2)</sup> C. Neuberg und Mitarbeiter, Bio. Z. 1912—1918.