

Weitere Bromierungsversuche unter Verwendung verschiedenen Cuprens gaben Bromprodukte ähnlicher Eigenschaften und wechselnder Zusammensetzung.

Zum Reduktionsversuch wurden 1.5 g des Bromkörpers in alkoholischer Lösung unter starker Kühlung der Reduktion mit metallischem Natrium unterzogen. Es schieden sich braune, dem Cupren ähnliche Flocken ab, die nach Beendigung der Reaktion abfiltriert, mit Alkohol ausgewaschen und getrocknet wurden. Der Rückstand, unlöslich in Säuren und organischen Lösungsmitteln, hat einen höheren Wasserstoff-Gehalt als das Cupren (82—85% C und 18—15% H). Wir gedenken, die Versuche fortzusetzen.

31. H. P. Kaufmann und W. Kaufmann:

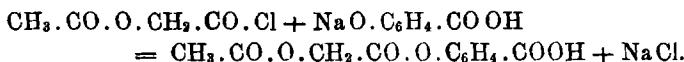
Über substituierte Salicylsäuren (I.).

[Mitteilung aus d. I. Chem. Institut d. Universität Jena.]

(Eingegangen am 14. Oktober 1921.)

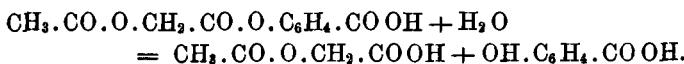
Bei Gelegenheit von Versuchen, die der eine von uns zur Feststellung des Einflusses verschiedener Substituenten auf die physiologische Wirkung der Salicylsäure ausführte, wurden einige Derivate gewonnen, die auch chemisch nicht ohne Interesse sind.

Läßt man Acetyl-glykolsäurechlorid, hergestellt nach Anschütz und Bertram¹⁾, auf eine etwas mehr als äquivalente Menge Natrium-salicylat einwirken, so setzt langsam eine Reaktion ein, die unter starker Erwärmung schließlich einen allmählich erstarrenden Brei ergibt. Durch Extraktion mit Benzol gewinnt man die Acetylglykoyl-salicylsäure. Wesentlich günstigere Ergebnisse lieferte eine Abänderung des Versuches derart, daß in Benzol gelöstes Acetyl-glykolsäurechlorid auf Natrium-salicylat bei Zimmertemperatur zur Einwirkung kam. Nach Abdunsten des Benzols kristallisierte der genannte Körper in Form kleiner weißer Nadeln vom Schmp. 103—104° aus. Er gibt keine Eisenchlorid-Reaktion; die Umsetzung verläuft im Sinne der Gleichung:



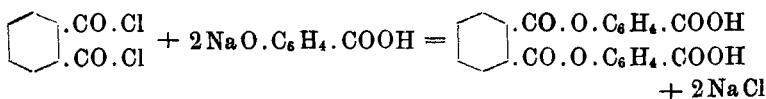
Die Acetylglykoyl-salicylsäure ist sehr leicht verseifbar; schon bei mäßigem Erhitzen mit Wasser spaltet sie sich glatt in Acetyl-glykolsäure und Salicylsäure:

¹⁾ B. 36, 467 [1903].



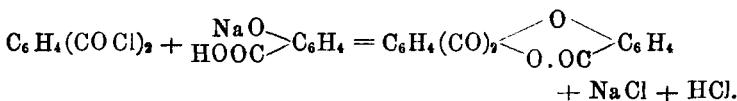
Auf Grund der dabei auftretenden Eisenchlorid-Reaktion der Salicylsäure wurde der Verlauf der Verseifung, verzögert durch Zusatz verdünnter Säuren, beschleunigt durch Alkalien, auf colorimetrischem Wege quantitativ messend verfolgt.

Mischt man in einer Reibschale äquivalente Mengen von Natrium-salicylat und *symm.* *o*-Phthalylchlorid, so tritt Erwärmung ein, die bis zum Flüssigwerden des Reaktionsproduktes sich steigert, während Chlorwasserstoff und kleine Mengen Phthalsäure-anhydrid entweichen. Die nach Beendigung der Reaktion erstarrende Masse enthält einen neuen Körper vom Schmp. 158 bis 159°, der in wesentlich besserer Ausbeute durch 8-stündiges Erhitzen von Natrium-salicylat mit einer Lösung von Phthalylchlorid in wasserfreiem Benzol nach dem Umkristallisieren aus Alkohol in Form schöner weißer Nadeln gewonnen wurde. Die nähtere Untersuchung des Rückstandes ergab, daß ca. die Hälfte des Natrium-salicylats in Salicylsäure verwandelt war. Diese Tatsache, verbunden mit der bei dem Versuch ohne Lösungsmittel beobachteten Chlorwasserstoff-Entwicklung, ließ die Bildung einer Phthalyl-salicylsäure im Sinne der Gleichung:

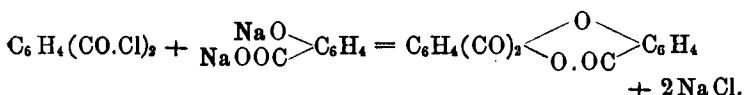


als unwahrscheinlich annehmen. Vielmehr bewies die Analyse des gewonnenen Körpers, daß 1 Mol. Phthalylchlorid mit einem Mol. Natriumsalicylat in Reaktion getreten war unter Austritt von Natriumchlorid und Salzsäure. Letztere zerlegt weiterhin die Hälfte des angewandten Natriumsalicylats.

Die Reaktion spielt sich also wie folgt ab:

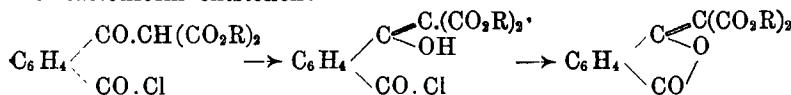


Analyse und Molekulargewichts-Bestimmung ergaben Werte, die auf diesen Körper zutreffen. Da die Eisenchlorid-Reaktion des Salicylats verschwunden ist, so muß an der Phenol-Gruppe substituiert worden sein. Daß daneben der Wasserstoff der Carboxylgruppe an der Abspaltung der Salzsäure beteiligt ist, ergibt sich unzweideutig aus der durch den Versuch erkannten Tatsache, daß Dinatrium-salicylat den gleichen Körper liefert, wobei freie Salicylsäure nicht auftritt:

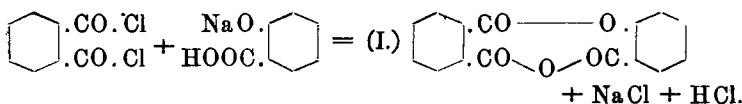


Er ließ sich auch in anderen Lösungsmitteln, z.B. Eisessig und Schwefelkohlenstoff, gewinnen, doch scheint die Anwendung von Benzol die besten Ausbeuten zu liefern.

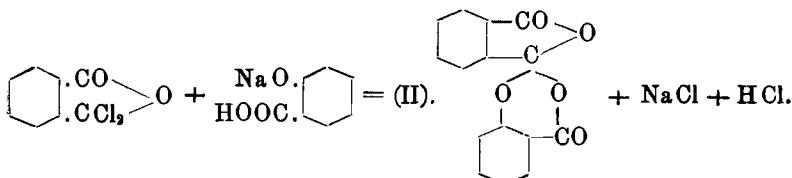
Daß das verwandte Phthalylchlorid vom Sdp. 268° der symmetrischen Form entspricht, ist nach der Darstellung des asymmetrischen Isomeren durch E. Ott¹⁾ sicher bewiesen, nachdem Scheiber²⁾ sich schon früher für diese Auffassung ausgesprochen hatte. Die gleiche Sicherheit besteht jedoch nicht in Bezug auf Verbindungen, die aus Phthalylchlorid gewonnen werden. So gibt z. B. J. Wislicenus³⁾ dem von ihm entdeckten Phthalyl-malon-säureester die unsymmetrische Form, während ihn Scheiber²⁾ vom *symm.* Phthalylchlorid ableitet. Nach Ansicht von K. v. Auwers und E. Auffenberg⁴⁾ ist keine der beiden Auffassungen — es muß in Bezug auf die ganze Frage auf die Originalliteratur verwiesen werden — zwingend. Denn auch bei Anwendung von *symm.* Phthalylchlorid könnte durch Enolisierung des primären Reaktionsproduktes und darauffolgende Chlorwasserstoff-Abspaltung die Lactonform entstehen:



Für vorliegende Reaktion kann folgende Umsetzung eintreten:



Ein Zwischenprodukt, das sich in ein Derivat des *asymm.* Phthalylchlorids umlagert, ist hier mit einiger Wahrscheinlichkeit nicht anzunehmen. Entsteht kein derartiges Derivat, so könnte bei der Reaktion eine Umwandlung des Phthalylchlorids in die isomere Form angenommen werden, die dann wie folgt reagiert:



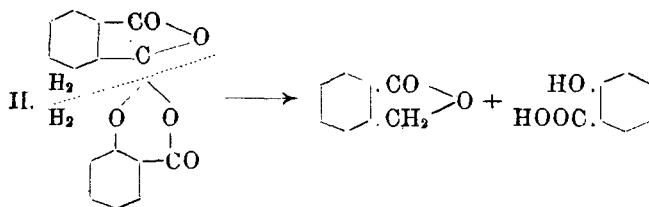
¹⁾ A. 392, 274 [1912]. ²⁾ A. 389, 121 [1912]. ³⁾ A. 242, 23 [1887].

⁴⁾ B. 51, 1106 [1918].

Der neue Körper wird durch wässrige Natronlauge und Sodalösung auch in der Siedehitze nicht verseift. Erst bei längerem Erhitzen mit alkoholischer Natronlauge im Einschlußrohr oder am Rückflußkühler tritt eine Spaltung in *o*-Phthalsäure und Salicylsäure ein, die nahezu theoretische Mengen beider Körper liefert. Die Verseifung kann eine Entscheidung zwischen Formel I. und II. nicht geben, denn sie müßte die gleichen Produkte finden lassen.

Formel I. stellt einen Körper dar, der gleichzeitig Säureanhydrid und Ester ist. Welche Gruppe der Verseifung am leichtesten zugänglich ist, müßte durch Anwendung gemäßigterer Versuchsbedingungen, wobei die Spaltung nur eine Gruppe trifft und Zwischenprodukte entstehen lassen könnte, festgestellt werden. Zeigt man vergleichsweise Benzoesäure-anhydrid und Benzoesäure-phenylester heran, so könnte man in Anbetracht der von W. Autenrieth¹⁾ erwähnten verhältnismäßig großen Beständigkeit des ersten gegenüber heißer Sodalösung die Säure-anhydrid-Bindung als die festere betrachten. Doch ist das Verhalten des Benzoesäure-phenylesters, der nach M. Nencki und E. Stöber²⁾ mit verdünnten Ätzkalien in der Wärme verseift wurde, unter genau gleichen Bedingungen noch nicht geprüft worden.

Bei der Reduktion mit Eisessig und Zinkstaub wurden Salicylsäure und Phthalid festgestellt. Letzteres ist gegenüber der zur Neutralisation verwandten Sodalösung beständig und geht erst mit mäßig konzentriertem Alkali in das Natriumsalz der Benzylalkohol-*o*-carbonsäure (*o*-Oxymethyl-benzoësäure) über³⁾, die beim Ansäuern als freie Säure vom Sdp. 120° hätte gefunden werden müssen. Auch die Rückverwandlung dieser Säure in Phthalid, die nach Hjelt⁴⁾ in einer gesättigten wässrigen Lösung nach 16 Tagen bis zu 9% fortgeschritten sein soll, kommt nicht in Frage. Ziehen wir aus den Reduktionsprodukten einen Rückschluß auf die Konstitution unseres Körpers, so gibt zunächst die asymmetrische Formulierung die einfachste Erklärung:

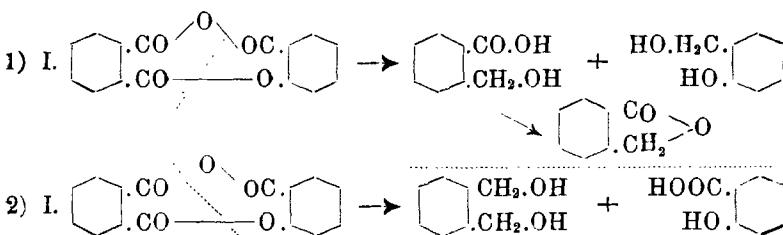


¹⁾ B. 34, 184 [1901].

²⁾ B. 30, 1771 [1897].

³⁾ Hjelt, B. 25, 524 [1892].

Bei der Reduktion des vom *symm.* Phthalylchlorid abgeleiteten Körpers hängt der Reaktionsverlauf hauptsächlich von dem Verhalten des zwischen den beiden Carbonylgruppen befindlichen Sauerstoffs ab (Anhydrid-Sauerstoff):



Bei 1. könnte die Benzylalkohol-*o*-carbonsäure entstehen, die nach der Neutralisation unter Umständen die oben erwähnte Umwandlung in Phthalid eingehen könnte, was wir jedoch in Anbetracht unserer Arbeitsweise nicht annehmen. Salicylsäure entsteht daneben nicht, wohl aber könnte der Oxy-benzylalkohol oder bei weiterer Reduktion das *o*-Kresol entstehen; beide wurden nicht beobachtet. Die Reduktion 2. ergibt wohl Salicylsäure, daneben aber Phthalylalkohol oder primär Phthalaldehyd (Schimp. 56°). Nach Thiele und Günther¹⁾ soll letzterer mit starkem Alkali leicht in Phthalid übergehen. Ob er gegenüber Sodalösung diese Neigung auch zeigt, ist noch nicht untersucht. Da bei einem unserer Versuche Soda nur bis zur Neutralisation zugegeben und sofort ausgeäthert wurde, wobei Phthalid resultierte, so scheint uns das primäre Auftreten von Phthalaldehyd kaum möglich. Scheidet diese Annahme aus, so könnte ersteres nur als durch kompliziertere Zwischenreaktionen entstanden gedacht werden. Wie bei der Verseifung, so ist auch bei der Reduktion des Körpers nach Formel I. nicht ohne weiteres zu erkennen, wo die Reaktion zuerst angreift. Darüber hoffen wir durch Anwendung gelinderer Reduktionsmittel, die nur eine Gruppe aufspalten, Klarheit zu gewinnen.

Man könnte geneigt sein, auf Grund der bisher vorliegenden Versuche, besonders infolge der leichten Bildung des Phthalids, die neue Substanz von dem *asymm.* Phthalylchlorid abzuleiten, wofür auch die außer den Benzolkernen im Molekül vorhandenen beständigeren Fünf- und Sechsringe gegenüber dem Neunring in Formel I. sprechen könnten. In Bezug auf erstgenannte Reaktion ist jedoch eine vorsichtige Beurteilung angezeigt, da auch das *symm.* *o*-Phthalylchlorid bei Reduktion leicht in Phthalid übergeht,

¹⁾ A. 347, 108 [1906].

desgl. Phthalsäure-anhydrid¹⁾). Deshalb enthalten wir uns einer endgültigen Entscheidung, bis weitere Versuche, bei denen auch das *asymm.* Phthalylchlorid und andere Oxy-carbonsäuren benutzt werden sollen, ein klareres Bild ergeben haben.

Versuche.

Acetylglykyl-salicylsäure. (Bearbeitet von H. Götting.)

Das Acetyl-glykolsäurechlorid wurde nach Anschütz und Bertram²⁾ mit einer kleinen Abänderung derart hergestellt, daß die Reaktion bei ca. 80° vorgenommen wurde, wobei überschüssiges Phosphortrichlorid sofort abdestillierte. 20 g des Präparates mit 25 g trocknem Natrium-salicylat in Benzol blieben 3 Tage im Exsiccator stehen. Darauf wurde filtriert, der Rückstand dreimal mit Benzol ausgekocht, Auszüge und Filtrat vereinigt, die Lösung eingeeengt und in Kältemischung die Substanz auskristallisiert, die nach mehrfachem Umkristallisieren den Schmp. 103—104° hatte. Ausbeuten schwankend, meist 13 g = 37 % der Theorie. Schwierigkeiten macht die Filtration von dem sich unter Umständen kolloidal lösenden Kochsalz. Weiße, kleine Nadeln, die an der Luft leicht zerfallen, löslich in Alkohol und Äther, weniger in Chloroform, schwer in Wasser, das bei mäßiger Wärme Spaltung in Acetyl-glykolsäure und Salicylsäure bewirkt.

0.2567 g Sbst.: 0.5190 g CO₂, 0.0930 g H₂O.

C₁₁H₁₀O₆. Ber. C 55.5, H 4.2.

Gef. » 55.3, » 4.1.

Phthalylchlorid und Natrium-salicylat.

Das *symm.* *o*-Phthalylchlorid vom Sdp. 268° wurde nach Ott³⁾ durch Erhitzen von Phthalsäure-anhydrid mit Phosphorpentachlorid in geringem Überschuß hergestellt. 10 g desselben mit 14 g getrocknetem Natrium-salicylat in 250 ccm wasserfreiem Benzol 8 Std. am Rückflußkühler erhitzt, ließen nach Abkühlung und Filtration einen Rückstand entstehen, der aus Kochsalz, Salicylsäure und unverändertem Natrium-salicylat bestand. Nach öfterem Ausziehen mit kaltem Benzol, Vereinigung der Benzol-Lösungen und Abdestillieren des Lösungsmittels ließ sich der Rückstand aus 80-proz. Alkohol gut umkristallisieren. Ausbeute 8 g. Schöne weiße Nadeln vom Schmp. 158.5°. Gut löslich in Benzol und Eisessig, weniger in Schwefelkohlenstoff und Alkohol, wird aus letzterem durch Zusatz von Wasser leicht gefällt. Gibt keine Eisenchlorid-Reaktion, auch nach längerem Kochen mit Natronlauge nicht.

1) *Wislicenus*, B. 17, 2173 [1884].

2) B. 36, 467 [1903].

3) A. 392, 273 [1912].

0.2108 g Sbst.: 0.5174 CO₂, 0.0564 H₂O.

C₁₅H₈O₅. Ber. C 67.1, H 2.98.

Gef. » 66.96, » 2.99.

Mol.-Gew.-Best.: 0.2470 g in 21.15 g Benzol: Gefrierppts.-Erniedrig. 0.196°.

Mol.-Gew. Ber. 268, Gef. 297.0.

Phthalylchlorid und Dinatrium-salicylat.

5 g *o*-Phthalylchlorid wurden mit 4.5 g wasserfreiem Dinatrium-salicylat in 100 ccm Benzol 12 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach Filtration und Abdestillieren des Benzols ergab der Benzol-Rückstand nach Umkristallisieren aus 80-proz. Alkohol 3.0 g der Substanz vom Schmp. 158.5°.

Verreiben von Natrium-salicylat und Phthalylchlorid gab unter Zersetzung und starkem Erhitzen den gleichen Körper in geringer Ausbeute, desgleichen die Verwendung von Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel bei dem oben beschriebenen Versuch.

Verseifung.

3 g Substanz wurden im Einschlußrohr mit 10 ccm 10-proz. alkoholischer Natronlauge bei 120° 8 Stdn. erhitzt. Die alkoholische Lösung blieb auf Wasserzusatz klar, wurde angesäuert und zur Trennung der Phthalsäure und Salicylsäure der Wasserdampf-Destillation unterworfen, bis das Destillat keine Eisenchlorid-Färbung mehr gab. Nach Ausäthern und Umkristallisieren aus Wasser blieben 1.44 g Salicylsäure. Der Äther-Auszug des Kolbenrückstandes lieferte nach dem Umkristallisieren aus Wasser 1.88 g *o*-Phthalsäure.

Reduktion.

In eine Lösung von 5 g der Substanz in 75 ccm Eisessig wurden im Verlauf von 1 Stde. unter Erhitzen am Rückflußkühler 12 g Zinkstaub eingebracht und darauf weitere 10 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde mit Soda im Überschuß versetzt, von ausgeschiedenem Zinkcarbonat abfiltriert und dieses nach Absaugen auf der Filterplatte mit Alkohol ausgekocht. Nach Verdünnen mit Wasser hinterblieben aus der alkoholischen Lösung 1.5 g unveränderte Substanz. Die oben abgesaugte Lösung, blieb 1 Stde. stehen und wurde darauf ausgeäthert. Nach Abdunsten des Äthers ließen sich 1.65 g Phthalid vom Schmp. 73° gewinnen. Die Verbrennung bestätigte den Befund. Die übriggebliebene alkalische Mutterlauge gelangte nach Ansäuern mit Salzsäure bis zur sauren Reaktion wiederum zur Extraktion mit Äther, der nach Trocknen und Abdunsten 1.30 g Salicylsäure zurückließ.