

Synthese der Salicylursäure.

Von

Dr. S. Bondi.

(Aus dem medizinisch-chemischen Laboratorium der Wiener allgem. Poliklinik.)
Prof. J. Mauthner.)

(Der Redaktion zugegangen am 19. Mai 1907.)

Anläßlich eingehenderer Erforschung der Verteilung der Salicylsäure im Organismus¹⁾ zeigte es sich, daß die gewöhnlichen Extraktionsmittel für Salicylsäure nicht imstande waren, dieselbe aus Blut oder Organen völlig auszuziehen. Erst nach längerem Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren ließ sich die Salicylsäure annähernd quantitativ abscheiden. Diese Erfahrung macht es wahrscheinlich, daß die Salicylsäure zum Teile eine festere Bindung mit den Bestandteilen der Organe, voraussichtlich mit den Eiweißkörpern eingeht. Eine Paarung der Salicylsäure mit einem Eiweißbruchstück, die vom Organismus bewerkstelligte Verbindung mit Glykokoll ist schon seit langem bekannt. Bertagnini²⁾ hat im Jahre 1856 entdeckt, daß ein Teil der per os eingenommenen Salicylsäure im Harn als Salicylursäure wiedererscheint. Bertagnini gibt eine kurze Beschreibung dieser Säure und einiger ihrer Salze. Pickard und Beck³⁾ haben späterhin das Verfahren der Darstellung aus Harn etwas verbessert.

Versuche, diese bedeutsame und interessante Synthese dem Organismus nachzubilden — einen Aufbau der Salicylursäure aus Salicylsäure und Glykokoll in vitro vorzunehmen — liegen bisher in der Literatur nicht vor.

Eine Wiederholung des von Baum⁴⁾ angewandten Verfahrens bei der Synthese der Hippursäure — Schütteln des Säurechlorids mit Glykokoll in alkalischer Lösung — war bei

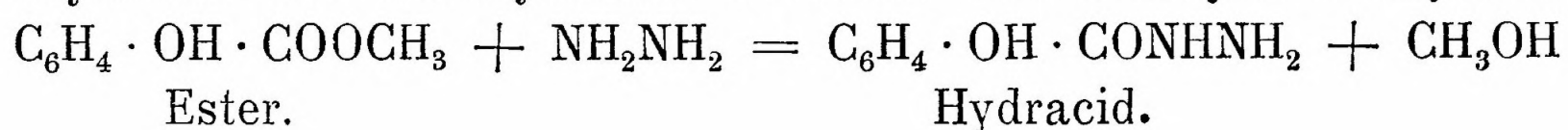
der Salicylsäure nicht anwendbar, da dieselbe kein Säurechlorid besitzt. Bei Einwirkung der üblichen Chlorierungsmittel entsteht immer das Anhydrid der Salicylsäure.⁵⁾

Es boten sich zur Ausführung der Synthese zwei Wege.

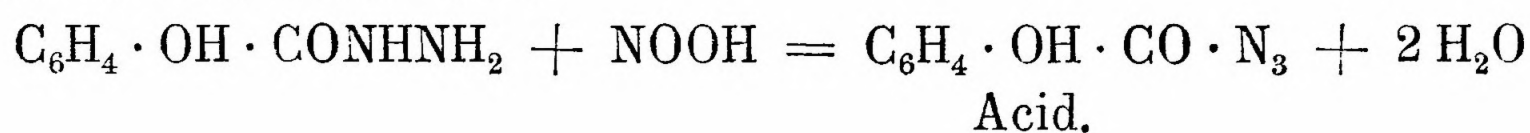
Man konnte von dem Chlorid der Acetylsalicylsäure⁶⁾ ausgehen und nach Kuppelung desselben mit Glykokoll versuchen die Acetylgruppe mit schwach angreifenden Mitteln abzusprengen, oder es ließ sich der Weg gehen, der bei der Synthese der gepaarten Gallensäuren⁷⁾ so treffliche Dienste geleistet hatte, die Darstellung des Säureacids und Kuppelung desselben mit Glykokoll.

Nach längeren Vorversuchen wurde schließlich das letztere von Curtius herrührende Verfahren gewählt.

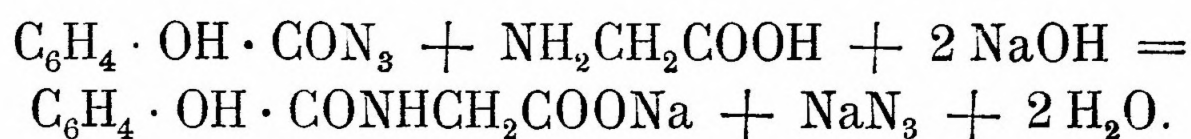
Hierzu war zunächst das Hydracid und Acid der Salicylsäure darzustellen, nach den Angaben von Struve und Radenhausen.⁸⁾ Durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf den Methylester der Salicylsäure entsteht das Salicylsäurehydracid.



Das Hydracid wandelt sich bei Einwirkung von salpetriger Säure in das Acid um.



Dieses Produkt läßt sich nun in alkalischer Lösung mit Glykokoll verbinden zu dem Salze der Salicylursäure, während gleichzeitig Stickstoffalkali sich in der Flüssigkeit bildet.



Salicylsäurehydracid. $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} \cdot \text{CONH} \cdot \text{NH}_2$.

Da die Ausführungen von Struve und Radenhausen sehr kurz gefaßt sind, im Laufe dieser Arbeit jedoch mehrfache Darstellungen zur Vervollständigung der Erfahrungen über das Hydracid Gelegenheit gaben, so sei die Darstellungsmethode etwas ausführlicher wiedergegeben.

30,4 g frisch destillierten Salicylsäureesters (Siedep. 117°) werden mit 14,7 g Hydrazinhydrat auf dem Wasserbade am

Rückflußkühler erwärmt. Nach $2\frac{1}{4}$ Stunden beginnt eine leichte Krystallisation. Es ist nun gut, den Kolben nicht mehr lange auf dem Wasserbade zu belassen, da zu langes Erhitzen die Entstehung eines hochschmelzenden Produktes, wahrscheinlich Dihydracid, bedingt. Beim Erkalten erstarrt die ganze Masse zu einem harten Krystallkuchen. Dieser wird in der Reibschale mit etwas Äther verrieben zur Entfernung von überschüssigem Ester, abgesaugt und getrocknet, erhalten 30 g. Diese werden mit ca. 80 ccm 95%igen Alkohols in der Hitze umkrystallisiert.

Ein ganz geringer Teil geht dabei mitunter nicht in Lösung, auch bei längerem Erhitzen (Dihydracid). Aus dem Filtrate reichliche Krystallisation. Dieselbe wiegt nach dem Trocknen 20,0 g.

Aus der Mutterlauge werden durch Einengen weitere 6 g gewonnen.

Das so erhaltene Produkt ist ganz farblos und rein und zeigt einen Schmelzpunkt von 147° . Derselbe liegt etwas höher als der von Struve und Radenhausen angegebene von 145° .

Stickstoffbestimmung:

0,2000 g Substanz (im Vakuumexsikkator getrocknet) gaben bei 20° und 748 mm 32,8 ccm N — entspr. 18,46% N, berechnet 18,42% N.

Salicylursäure: $C_6H_4 \cdot OH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2COOH$.

Die Salicylursäure wurde häufig unter mehrfachen Variationen des Arbeitsmodus dargestellt. Folgendes Verfahren der Darstellung befriedigte am meisten.

3 g Salicylsäurehydracid werden in 20 ccm Normalsalpetersäure und 50 ccm Wasser gelöst. Durch tropfenweises Zufügen weiterer 20 ccm Normalnatriumnitritlösung in die eisgekühlte Lösung unter häufigem Umrühren entsteht das Acid der Salicylsäure. Nach ungefähr halbstündigem Stehen in Eiswasser ist die Bildung des Acids völlig beendet. Dasselbe besteht aus Krystallblättchen von sehr unangenehmem, zu Tränen reizendem Geruch. Sie werden abgesaugt und mit Eiswasser nachgewaschen.

Das feuchte Acid wird sodann portionenweise in eine gekühlte Lösung von 1,6 g Glykokoll in 20 ccm Normallauge und 50 ccm Wasser eingetragen. Bei häufigem Schütteln und por-

tionenweisem Zufügen von weiteren 23 ccm Normalnatronlauge tritt völlige Lösung gewöhnlich im Laufe einer Stunde ein.

Die Flüssigkeit wird filtriert, sodann zweimal mit Äther ausgeschüttelt, um etwas Acid zu entfernen, welches nun in Lösung gegangen war, ohne in die Reaktion einzutreten. Durch Hindurchblasen von Luft wird der Äther entfernt. Sodann wird mit Schwefelsäure (Kongo positiv) angesäuert und sofort mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt, um das Reaktionsprodukt von der Einwirkung der Säure zu befreien. Aus dem Essigester fallen bei längerem Stehen Krystalle aus, welche dem weiterhin zu beschreibenden, hochschmelzenden Nebenprodukte angehören. Der Essigester wird durch Absaugen von den Krystallen getrennt und bis auf ein kleines Volumen abdestilliert. Der Rest wird im Vakuum über Paraffinschnitzeln eingetrocknet. Man erhält ca. 2,5 g einer fast farblosen, sich fettig anführenden Krystallmasse. Eine geringere Menge des gleichen Produktes erhält man, wenn man die Säure direkt in der wässrigen Flüssigkeit auskrystallisieren läßt.

Zur Reinigung wird 1 g in 3 ccm heißen Alkohols gelöst. (Bleibt ein geringer Teil ungelöst, so filtriert man davon ab, da es sich um ein Nebenprodukt handelt.) Die alkoholische Lösung wird mit 30 ccm heißen Benzols gemischt und noch kurze Zeit am Rückflußkühler auf dem kochenden Wasserbad gelassen. Beim Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt zu einem Krystallbrei von langen seidenglänzenden Nadeln. Es wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält eine farblose Krystallmasse, die beim Zerreiben stark elektrisch wird.

Die Substanz zeigt folgendes Verhalten bei Prüfung des Schmelzpunktes. Bei 165° beginnt sie zu sintern, bei 170° Eintritt des Schmelzens, die trübe Schmelze wird aber erst bei 171—172° völlig klar.

Die Substanz ist in Äthyl- und Methylalkohol, Essigester, Aceton leicht löslich auch bei Zimmertemperatur. Wenig löslich bei Zimmertemperatur, gut löslich in der Siedehitze ist sie in Wasser. Doch verändert sich ein Teil der Substanz besonders bei längerem Erhitzen mit Wasser und geht in das hochschmelzende Produkt über. In Benzol, Äther, Petroläther, Chloro-

form ist die Substanz bei Zimmertemperatur wenig löslich, etwas besser löslich wird sie beim Erwärmen, doch sind zum Umkrystallisieren große Mengen der Lösungsmittel nötig.

Für letzteren Zweck ist am geeignetsten das beschriebene Gemisch von 3 ccm Alkohol und 30 ccm Benzol für 1 g Substanz, welches auch, wie eigene Versuche bewiesen, beigemengte Salicylsäure völlig in Lösung hält. Man erhält dabei 85% der Substanz sofort durch Auskrystallisieren.

Ein hochschmelzendes Produkt mit anderem Lösungsvermögen entsteht als Nebenprodukt bei der beschriebenen Darstellung, ferner enthält eine Substanzprobe, welche mehrfach aus Wasser umkrystallisiert wurde, große Mengen davon.

Diese Substanz ist farblos und läßt sich durch ihre geringe Löslichkeit in Alkohol leicht von der Salicylursäure trennen. 1 g davon läßt sich aus ca. 55 ccm heißen Alkohols umlösen. Der Schmelzpunkt der so gereinigten Substanz liegt bei 230 bis 231°. Die Substanz ist nur in größeren Mengen Methyl- und Äthylalkohol, Essigester und Aceton bei längerem Erhitzen löslich und fällt beim Abkühlen zum Teile wieder aus. Auch beim Sieden nur sehr wenig löslich ist sie in Äther, Benzol und Chloroform. Eine eingehendere Untersuchung dieses Produktes wurde bisher nicht ausgeführt.

Die reine Salicylursäure ergab bei Bestimmung von Stickstoff genaue Werte.

I. 0,2115 g Substanz (im Vakuum getrocknet) gaben bei 21° und 737,5 mm 14,0 ccm N.

II. 0,1993 g Substanz (im Vakuum getrocknet) gaben bei 22° und 743 mm 12,6 ccm N.

III. 0,1987 g Substanz (im Vakuum getrocknet) gaben bei 21° und 751 mm 13,0 ccm N.

In 100 Teilen

Berechnet:

Gefunden:

N = 7,18%

I.	II.	III.
7,26%	6,96%	7,29%

Um so überraschender war es, daß die Kohlenstoffwasserstoffbestimmungen Werte für den Kohlenstoff gaben, welche den berechneten Wert ständig überragten und zwar jedesmal wechselnd von + 0,6% bis + 1,5%. Es wurden Analysen

von 5 bei verschiedenen Darstellungen gewonnenen Substanzen — auch von drei verschiedenen Analytikern ausgeführt, immer mit dem ähnlich ungünstigen Erfolge —. Über die Ursache dieser Erscheinung lassen sich nur Vermutungen aussprechen, vielleicht handelt es sich um Beimengung einer kohlenstoffreicheren Verbindung (Anhydrid?). Eine Titration erwies sich nicht ausführbar, da die Salicylursäure Doppelsalze bildet und der Umschlag von Phenolphthalein bei Zusatz des zweiten Moleküls der gestellten Barytlösung ein ganz allmählicher ist.¹⁾

Es wurde deshalb späterhin das Silbersalz der Salicylursäure dargestellt, das dann auch bei der Analyse genaue Werte lieferte.

Silbersalz der Salicylursäure.

1,0 g der reinen Säure werden in 5 ccm Normalnatronlauge unter leichtem Anwärmen gelöst, filtriert und nach dem Erkalten mit einer konzentrierten Lösung von salpetersaurem Silber gefällt. Man erhält 1,6 g (theoretische Ausbeute 1,51 g). 1 g des Salzes wird aus 100 ccm Wasser umkrystallisiert, am besten indem man das Salz in das kochende Wasser einträgt. Von etwas ungelöst Bleibendem filtriert man schnell ab. Aus dem Filtrate krystallisiert beim Abkühlen das reine, farblose Silbersalz in Form feiner, ziemlich kurzer Nadeln, die oft haarzopfartig untereinander verflochten sind. Es wurden erhalten 0,7 g. Die Substanz bräunt sich, wenn sie längere Zeit dem Lichte ausgesetzt wird, auch bei längerem Kochen mit Wasser.

Das Silbersalz ist in den gewöhnlichen, organischen Lösungsmitteln fast unlöslich, auch in der Siedehitze.

I. 0,2005 g Substanz (im Vakuum getrocknet) gaben nach dem Glühen im Porzellantiegel 0,0719 g Silber.

II. 0,3149 g Substanz (im Vakuum getrocknet) gaben nach dem Glühen im Porzellantiegel 0,1135 g Silber.

III. 0,1999 g Substanz (im Vakuum getrocknet) gaben nach dem Glühen im Porzellantiegel 0,0713 g Silber.

IV. 0,2998 g Substanz gaben bei 17° und 744 mm 12,7 ccm N.

V. 0,2195 » » » 0,2900 g CO₂ und 0,0615 g H₂O.

VI. 0,2915 » » » 0,3820 » CO₂ und 0,0721 » H₂O.

¹⁾ Auch bei Bertagnini — loc. cit. — sind die Kohlenstoffwerte etwas zu hoch.

Berechnet:	In 100 Teilen					
	Gefunden:					
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
Ag = 35,76%	35,86%	36,04%	35,66%	—	—	—
N = 4,63%	—	—	—	4,77%	—	—
C = 35,76%	—	—	—	—	36,03%	35,74%
H = 2,98%	—	—	—	—	3,11%	2,78%

Die vorstehenden Zahlen zeigen, daß es auf dem Wege des Salicylsäureacids gelingt, die Salicylursäure aufzubauen. Ein weiterer Beweis wurde erbracht durch die Zersetzung der Salicylursäure. Kocht man das Silbersalz einige Stunden mit Salzsäure, so läßt sich mit Äther eine Substanz extrahieren, welche nach Aussehen, Löslichkeit und Schmelzpunkt (156°) der reinen Salicylsäure entspricht.

Die synthetische Salicylursäure stimmt mit der im Harne auftretenden völlig überein, soweit deren wichtigste Eigenschaften sich aus der Beschreibung von Bertagnini erkennen lassen.

Literatur.

1. Samuel Bondi und Martin Jacoby, «Über die Verteilung der Salicylsäure bei normalen und infizierten Tieren», Hofmeisters Beiträge, Bd. VII, S. 514.

2. Bertagnini, Liebigs Annalen der Chemie und Pharmacie, Bd. XCVII, S. 249, 1856.

3. Pickard und Beck, Berliner Berichte, Bd. VIII, S. 817.

4. Baum, Diese Zeitschrift, Bd. IX, S. 465. Eine einfache Methode zur künstl. Darstellung von Hippursäure und ähnlich zusammengesetzten Verbindungen.

5. Lehrbuch der organischen Chemie von Victor Meyer und Paul Jacobson, Bd. II, S. 631.

6. Kekulé, Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. IV, 1. Lieferung, 1887, nach Anschütz und Gildemeister.

7. S. Bondi und Ernst Müller, Synthese der Glykocholsäure und Taurocholsäure, Diese Zeitschrift, Bd. XLVII, S. 459.

8. Struve und Radenhausen, Über Acide substituierter Benzoesäuren, Journal f. prakt. Chemie, Nr. 52, 227.

