

Bis-[3.5-dinitro]-benzoat: 1 g Di-alkohol XXX wird in wenig Äther gelöst und mit einer Lösung von 3 g 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in 30 ccm Äther versetzt. Man kühlt auf 0°, gibt 6 ccm Pyridin zu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Darauf versetzt man mit 20 ccm Wasser, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab und digeriert ihn mit verd. Natronlauge und anschließend mit verd. Salzsäure. Aus Essigester/Äthanol umkristallisiert, bildet das Benzoat Drusen vom Schmp. 141°.

$C_{23}H_{18}O_{12}N_4$  (542.4) Ber. C 50.93 H 3.35 Gef. C 50.79, 51.00 H 3.54, 3.46

Bis-phenylurethan: 1 g Dialkohol XXX und 1 g Phenyl-isocyanat läßt man mit 5 ccm Benzol einige Tage dicht verschlossen stehen. Der nach dem Abdestillieren des Benzols i. Vak. ausfallende kristalline Niederschlag wird auf Ton abgepreßt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 132°.

$C_{23}H_{24}O_4N_2$  (392.4) Ber. C 70.39 H 6.16 N 7.1 Gef. C 70.63 H 6.44 N 7.0

### 23. Walter Grimme und Heinrich Schmitz: Über Derivate der 4-Amino-salicylsäure. II. Mitteil.\*)

[Aus dem Hauptlaboratorium der Chemischen Werke der Rheinpreußen Aktiengesellschaft für Bergbau und Chemie, Homburg (Niederrhein)]

(Eingegangen am 21. September 1953)

Während bisher ausschließlich die synthetisch schwer zugängliche 4-Nitro-salicylsäure als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Dialkylaminoalkyl-estern der 4-Amino- und 4-Alkmino-2-alkoxybenzoesäuren diente, wird jetzt die Herstellung dieser Verbindungen ausgehend von der Stammsubstanz, der heute leicht erhältlichen 4-Amino-salicylsäure (PAS), beschrieben.

In der ersten Mitteilung\*) haben wir die Herstellung einiger Dialkylamino-äthyl-ester der 4-Amino-salicylsäure, der 5-Amino-salicylsäure sowie analoger Ester von N-alkylierten Amino-salicylsäuren beschrieben, die z.Tl. hervorragende anästhetische Eigenschaften besitzen. Fast gleichzeitig veröffentlichten R. O. Clinton und Mitarbb.<sup>1)</sup> die Ergebnisse ihrer Arbeiten auf dem gleichen Gebiet. Als Ausgangsmaterial für die Synthese der von ihnen hergestellten Verbindungen diente die relativ schwer zugängliche 4-Nitro-salicylsäure.

Wir haben nun weitere Derivate der tuberkulostatisch bedeutsamen 4-Amino-salicylsäure (PAS) mit dem Ziel hergestellt, neue hochwirksame Anästhetica in den Abkömmlingen dieser Säure aufzufinden. Inzwischen erschienene Publikationen<sup>2, 3)</sup> beschreiben die Herstellung der von uns ebenfalls synthetisierten Dialkylamino-alkyl-ester der am O-Atom oder am O- und N-Atom alkylierten 4-Amino-salicylsäuren. Die von uns eingeschlagenen Synthesewege unterscheiden sich jedoch von denen der genannten Autoren, welche wiederum von der 4-Nitro-salicylsäure ausgehen, da diese Säure thermostabil und sehr

\*) I. Mitteil.: W. Grimme u. H. Schmitz, Chem. Ber. 84, 734 [1951].

<sup>1)</sup> R. O. Clinton, S. C. Laskowski, U. J. Salvador u. M. Wilson, J. Amer. chem. Soc. 73, 3674 [1951].

<sup>2)</sup> J. Büchi, E. Stünzi, M. Flury, R. Hirt, P. Labhart u. L. Ragaz, Helv. chim. Acta 34, 1002 [1951].

<sup>3)</sup> R. O. Clinton, U. J. Salvador, S. C. Laskowski u. M. Wilson, J. Amer. chem. Soc. 74, 592 [1952].

reaktionsfähig ist, während die Stammsubstanz der dargestellten Verbindungen, 4-Amino-salicylsäure, beim Erhitzen leicht unter Decarboxylierung in *m*-Amino-phenol übergeht.

So berichtet z. B. M. Flury<sup>4)</sup>, daß die chemischen und physikalischen Eigenschaften der 4-Amino-salicylsäure es nur in beschränktem Maße erlauben, dieselbe als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Derivaten zu benutzen. Das für seine Synthesen auf dem PAS-Gebiet geeignete Ausgangsmaterial war ebenfalls die 4-Nitro-salicylsäure, deren Herstellungswege in seiner Arbeit eingehend besprochen werden.

Wir fanden nun, daß man die Synthese der am O-Atom oder am O- und N-Atom alkylierten 4-Amino-salicylsäuren und deren Ester, ausgehend von der heute großtechnisch zugänglichen 4-Amino-salicylsäure, und damit auf einfacheren Wegen, durchführen kann, wenn man durch N-Acylierung und Veresterung der Carboxygruppe stabile Derivate dieser Säure darstellt, in denen man dann nach üblichen Methoden die Oxygruppe veräthern kann. So stellt z. B. der 4-Acetamino-salicylsäure-methylester ein derartiges stabiles Derivat dar, aus dem man in guten Ausbeuten 4-Acetamino-2-alkoxy-benzoesäure-methylester erhält, die durch milde Verseifung in 4-Acetamino-2-alkoxy-benzoesäuren, durch energische Verseifung in 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäuren übergeführt werden. Aus den letzteren Verbindungen kann man dann alle beschriebenen Derivate aufbauen.

An Stelle des 4-Acetamino-salicylsäure-methylesters können auch andere 4-Acylamino-salicylsäure-ester Verwendung finden; wir haben jedoch vornehmlich mit dem N-acetylierten Methylester gearbeitet, da sich diese Verbindung in guter Ausbeute und mit relativ billigen Materialien herstellen läßt. Die gut kristallisierenden Natrium- oder Kaliumsalze der Verbindung sind weitgehend beständig und wurden vielfach bei den Synthesen verwendet.

Durch katalytische reduktive Alkylierung der so gewonnenen 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäuren wurden 4-Alkamino-2-alkoxy-benzoesäuren in befriedigender Ausbeute erhalten. Ihre Herstellung gelingt ferner durch Verätherung der ebenfalls stabilen 4-Alkamino-2-oxy-benzoesäure-ester, insbesondere der Methylester, und anschließende Verseifung.

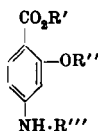
Die Dialky' aminoalkyl-ester der erhaltenen Säuren haben wir vorzugsweise durch Umsetzung ihrer Alkalisalze mit Dialkylaminoalkyl-chloriden gewonnen. Ferner wurden die Ester der 4-Alkamino-2-alkoxy-benzoesäuren durch katalytische reduktive Alkylierung oder durch Anwendung anderer Alkylierungsmethoden aus 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäure-dialkylaminoalkyl-estern dargestellt. Ein weiterer Weg zu ihrer Herstellung besteht in der Verätherung von 4-Alkamino-2-oxy-benzoesäure-dialkylaminoalkyl-estern, die sich ebenfalls als weitgehend temperaturbeständig erwiesen haben. Diese Reaktionen verlaufen mit unterschiedlichen Ausbeuten.

In den folgenden Tafeln sind die von uns hergestellten Verbindungen zusammengestellt, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit einerseits Derivate der 4-Amino-salicylsäure mit freier Carboxylgruppe bzw. deren Methylester und andererseits Dialkylaminokyl-ester dieser Säuren aufgeführt sind.

<sup>4)</sup> M. Flury, Die Synthese einiger tuberkulostatisch wirksamer Derivate der *p*-Amino-salicylsäure, Dissertat. ETH-Zürich 1951, S. 60.

Die Verbindungen sind mit steigendem C-Gehalt der Substituenten am phenolischen Sauerstoff angeordnet. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäuren schmelzen wie die isomeren 4-Alkylamino-2-oxy-benzoesäuren ausnahmslos unter Zersetzung.

Abkömmlinge der 4-Amino-salicylsäure (PAS)



Tafel I. Säuren und Methylester

Verb.	R'	R''	R'''	Schmp.	Summenformel
I	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> CO	155° <sup>5)</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N
II	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CO	flüssig	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N
III	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> (n)	CH <sub>3</sub> CO	120°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> (n)	CH <sub>3</sub> CO	161°	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N
V	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	CH <sub>3</sub> CO	148°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N
VI	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> ·CH:CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO	124°	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N
VII	H	CH <sub>2</sub> ·CH:CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO	171°	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N
VIII	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	CH <sub>3</sub> CO	107°	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N
IX	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	CH <sub>3</sub> CO	177°	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N
X	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (sek)	CH <sub>3</sub> CO	91°	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N
XI	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	149° <sup>6)</sup> (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N
XII	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> (n)	H	184° <sup>7)</sup> (Zers.)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N
XIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> (iso)	H	145° (Zers.)	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N
XIV	H	CH <sub>2</sub> ·CH:CH <sub>2</sub>	H	147° (Zers.)	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N
XV	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	H	169° <sup>8)</sup> (Zers.)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N
XVI	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (sek.)	H	152° (Zers.)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N
XVII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	119°	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N
XVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	99° <sup>9)</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N
XIX	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	55°	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
XX	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	110°	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N
XXI	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	50°	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
XXII	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	77°	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N
XXIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	139°	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N
XXIV	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	121°	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N
XXV	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> (iso)	87°	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N
XXVI	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	43°	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N
XXVII	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	90°	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N
XXVIII	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (iso)	93°	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N

In Tafel 2 sind die hergestellten Dialkylaminoalkyl-ester zusammengefaßt. Außer diesen Estern haben wir noch einige weitere Dialkylaminoalkyl-ester der

<sup>5)</sup> Nach D. J. Drain u. Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1949, 1498: Schmp. 150°.

<sup>6)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. II: Schmp. 148–149° (Zers.).

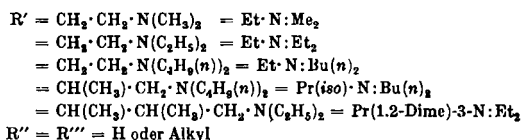
<sup>7)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. II: Schmp. 183–184° (Zers.).

<sup>8)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. II: Schmp. 168–169° (Zers.).

<sup>9)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, S. 597: Schmp. 98–99°.

unsubstituierten 4-Amino-salicylsäure und der 4-Allylamino-salicylsäure, welche in der ersten Mitteilung\*) noch nicht beschrieben wurden, aufgeführt.

Tafel 2. Dialkylaminoalkyl-ester



Verb.	R'	R''	R'''	Charakterisiert als:	Schmp.
XXIX	Et·N·Bu(n) <sub>2</sub>	H	H	Hydrochlorid	201° (Zers.)
XXX	Pr(iso)·N·Bu(n) <sub>2</sub>	H	H	Hydrochlorid	190° (Zers.)
XXXI	Pr(1.2-Dime)·N·Et <sub>2</sub>	H	H	Hydrochlorid	221° (Zers.)
XXXII	Et·N·Me <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> ·CH·CH <sub>2</sub>	Pikrat	145°
XXXIII	Et·N·Et <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> ·CH·CH <sub>2</sub>	Pikrat	112°
XXXIV	Et·N·Me <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Base	76° <sup>10)</sup>
				Pikrat	152°
XXXV	Et·N·Me <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> ·CH·CH <sub>2</sub>	H	Pikrat	125°
XXXVI	Et·N·Et <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> ·CH·CH <sub>2</sub>	H	Hydrochlorid	148°
XXXVII	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	H	Hydrochlorid	150° <sup>11)</sup>
XXXVIII	Et·N·Me <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	H	Pikrat	131°
XXXIX	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	H	Hydrochlorid	127° <sup>12)</sup>
				Pikrat	97°
				Pikrat	125°
XL	Pr(1.2-Dime)·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	H	Pikrat	132°
XLI	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	CH <sub>2</sub> ·CH·CH <sub>2</sub>	Pikrat	132°
XLII	Et·N·Me <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	Base	48—50°
XLIII	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (iso)	Pikrat	170°
XLIV	Et·N·Me <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	Hydrochlorid (Monohydrat)	81°
XLV	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	Pikrat	143°
XLVI	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (n)	CH <sub>2</sub> ·CH·CH <sub>2</sub>	Pikrat	142°
XLVII	Et·N·Me <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	Hydrochlorid Pikrat	175° 158°
XLVIII	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	Hydrochlorid	105°
IL	Et·N·Me <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	Base	47°
				Hydrochlorid	128°
L	Et·N·Et <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (n)	Hydrochlorid	78° <sup>13)</sup>

Die Löslichkeiten der Hydrochloride analoger Dialkylaminoalkyl-ester von Derivaten der 4-Amino-salicylsäure in Wasser sind sehr unterschiedlich. So zeigen z.B. Hydrochloride der Diäthylaminoäthyl-ester von in der ersten Mitteilung\*) beschriebenen 4-Alkamino-2-oxy-benzoessäuren eine nur mäßige Wasserlöslichkeit, während die isomeren 4-Amino-2-alkoxy-benzoensäure-diäthylaminoäthyl-ester-Hydrochloride sehr leicht wasserlöslich sind. Diese Eigenschaft besitzen ebenfalls die analogen Ester-Hydrochloride der 4-Alkamino-2-alkoxy-benzoessäuren. In allen Fällen, in denen die phenolische hydrophile Oxygruppe der 4-Amino-salicylsäure veräthert ist, vergrößert sich merkwürdigerweise die Wasserlöslichkeit der genannten salzsauren Salze, auch wenn zusätzlich noch die NH<sub>2</sub>-Gruppe alkyliert ist.

<sup>10)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. IV: Schmp. der Base 76–77°, des Pikrates 152–153°.

<sup>11)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. IV: Schmp. 148–150°.

<sup>12)</sup> a) Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. IV: Schmp. 125–126°; b) nach l. c.<sup>2)</sup>, Tab. 2: Schmp. 123 bis 125°.

<sup>13)</sup> Nach l. c.<sup>3)</sup>, Tab. V: Base ölig, kein Derivat beschrieben.

Die pharmakologischen Eigenschaften einiger dargestellter Dialkylaminoalkyl-ester wurden bereits früher von F. P. Luduena und I. O. Hoppe<sup>14)</sup> beschrieben. Diese Verfasser fanden unter den von R. O. Clinton und Mitarbb.<sup>1, 3)</sup> hergestellten Dialkylaminoalkyl-estern der 4-Amino-salicylsäure und ihren Alkylderivaten Anästhetica von ungewöhnlich großer Wirksamkeit, welche aber andererseits auch bemerkenswert giftig waren, so daß viele dieser Verbindungen für eine praktische Anwendung nicht brauchbar sein werden.

Untersuchungen, welche W. Keil und Mitarbb. mit den von uns hergestellten Verbindungen durchgeführt haben, ergaben, daß viele dieser Dialkylaminoalkyl-ester bemerkenswerte anästhetische Eigenschaften besitzen. Über einige Ergebnisse dieser Arbeiten wird an anderer Stelle berichtet<sup>15)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

#### Abkömmlinge der 4-Amino-salicylsäure

##### a) Säuren und Methylester (Tafel I)

4-Acetamino-2-oxy-benzoesäure-methylester (I): 50 g 4-Amino-salicylsäure-methylester werden in der Wärme in 250 ccm Benzol gelöst und sodann 100 ccm Essigsäure-anhydrid in kleinen Anteilen zugesetzt, wobei von Zeit zu Zeit in Eiswasser gekühlt wird, um die heftige Reaktion zu mildern. Nach kurzer Zeit tritt Kristallisation ein. Man läßt noch einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, saugt ab, wäscht mit wenig Alkohol nach und trocknet. Ausb. 53 g (85% d.Th.); aus Isopropanol, Schmp. 155°.

$C_{10}H_{11}O_4N$  (209.3) Ber. C 57.41 H 5.30 N 6.70 Gef. C 57.23 H 5.34 N 6.78

Kaliumsalz: 250 g des Esters werden in 750 ccm absol. Isopropanol in der Wärme gelöst, gleichzeitig löst man 67 g Kaliumhydroxyd in 750 ccm absol. Isopropanol. Die beiden Lösungen werden vereinigt, wobei sogleich Kristallisation eintritt, welche durch Abkühlen in Eis vervollständigt wird. Das Produkt wird abgesaugt, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 287 g (97% d.Th.).

4-Acetamino-2-äthoxy-benzoesäure-methylester (II): 24.7 g Kaliumsalz von I werden mit 20 g *p*-Toluolsulfonsäure-äthylester in 250 ccm absol. Isopropanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung i.Vak. eingedampft. Der Ester stellt ein Öl dar.

$C_{12}H_{15}O_4N$  (237.3) Ber. N 5.90 Gef. N 5.76

4-Acetamino-2-*n*-propoxy-benzoesäure-methylester (III): 30 g Kaliumsalz von I in 300 ccm absol. Isopropanol werden mit 15 g *n*-Propylbromid 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Filtrieren wird der Alkohol i.Vak. abgedampft und der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert. Schmp. 120°. Ausb. 18.8 g (62% d.Th.).

$C_{13}H_{17}O_4N$  (251.3) Ber. N 5.57 Gef. N 5.83

In gleicher Weise werden aus entsprechenden Alkylbromiden die Methylester V, VIII und X hergestellt, während der 4-Acetamino-2-allyloxy-benzoesäure-methylester (VI) durch Schütteln äquimolarer Mengen I, Allylbromid und Kaliumhydroxyd in Äthanol bei Raumtemperatur gewonnen wird. Die Ester werden aus Äthanol umkristallisiert.

#### 4-Acetamino-2-alkoxy-benzoesäure-methylester

Verb.	Ausb. (d.Th.)	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber.	Gef.
V	55%	$C_{12}H_{17}O_4N$	251,3	N 5.57 $CH_3CO$ 17.14	N 5.39 $CH_3CO$ 16.82
VI	58%	$C_{13}H_{19}O_4N$	249,3	C 62.60 H 6.05 N 5.62	C 62.56 H 5.93 N 5.68
VIII	63%	$C_{14}H_{21}O_4N$	265,3	C 63.38 H 7.22 $CH_3CO$ 16.22	C 63.35 H 7.11 $CH_3CO$ 16.25
X	48%	$C_{11}H_{15}O_4N$	265,3	C 63.38 H 7.22 N 5.28	C 63.17 H 7.14 N 5.45

<sup>14)</sup> F. P. Luduena u. I. O. Hoppe, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **104**, 40 [1952].

<sup>15)</sup> W. Keil, R. Muschaweck u. H. Schmitz, Arzneimittel-Forsch. **3**, 612 [1953].

Die in Tafel I genannten 4-Acetamino-2-alkoxy-benzoesäuren IV, VII und IX werden durch Verseifung der entsprechenden Methylester mit einem Äquivalent Kaliumhydroxyd in Methanol gewonnen, während die aufgeführten 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäuren XI–XVI durch mehrstündiges Erhitzen i. Ggw. von 2.5 bis 3 Molen Kaliumhydroxyd in Methanol oder Äthanol erhalten werden. Reinigung der Säuren durch Umkristallisation aus Äthanol oder Isopropanol.

4-Äthylamino-2-äthoxy-benzoesäure (XVII): 4.5 g 4-Amino-2-äthoxy-benzoesäure werden in 150 ccm Isopropanol gelöst und mit 2.5 g Raney-Nickel in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei innerhalb von 12 Stdn. eine Lösung von 3.5 g Acetaldehyd in 10 ccm Isopropanol tropfenweise zugegeben wird. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird vom Katalysator abgesaugt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in verd. Natronlauge gelöst, die Lösung wird filtriert und auf  $p_H$  5–6 eingestellt, wodurch die gebildete Säure XVII ausgefällt wird. Sie wird aus Isopropanol-Ligroin umkristallisiert. Schmp. 119°.

$C_{11}H_{15}O_3N$  (209.3) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.70 Gef. C 63.07 H 7.31 N 6.75

In gleicher Weise werden die 4-Alkamino-2-alkoxy-benzoesäuren XVII, XXIII, XXIV, XXVII, XXVIII durch alkylierende Hydrierung der entsprechenden 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäuren mit zugehörigen Aldehyden, die im 3fachen Überschuß angewendet werden, hergestellt, während die Säuren XX, XXII, XXV und XXVII durch Verseifung der nachfolgend beschriebenen 4-*n*-Butylamino-2-alkoxy-benzoesäuremethylester gewonnen werden. Reinigung der Säuren durch Umkrist. aus Ligroin oder Isopropanol.

#### 4-Alkamino-2-alkoxy-benzoesäuren

Verb.	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber.	Gef.
XVIII	$C_{13}H_{19}O_3N$	237.3	C 65.79 H 8.07 N 5.90	C 65.69 H 7.94 N 6.00
XXIII	$C_{13}H_{19}O_3N$	237.3	C 65.79 H 8.07 N 5.90	C 65.58 H 8.03 N 5.97
XXIV	$C_{14}H_{21}O_3N$	251.3	C 66.91 H 8.42 N 5.57	C 66.68 H 8.62 N 5.36
XXVII	$C_{16}H_{25}O_3N$	265.3	C 67.90 H 8.74 N 5.28	C 67.69 H 8.74 N 5.17
XXVIII	$C_{16}H_{25}O_3N$	265.3	C 67.90 H 8.74 N 5.28	C 67.77 H 8.50 N 5.09

4-*n*-Butylamino-2-*n*-propoxy-benzoesäure-methylester (XIX): 65 g Kaliumsalz des 4-*n*-Butylamino-2-oxy-benzoesäure-methylesters\*\*) werden in 300 ccm Isopropanol gelöst. Nach Zugabe von 35 g *n*-Propylbromid wird 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Es wird filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird i. Hochvak. destilliert, wobei die bei 170–180°/0.1–0.5 Torr siedende Fraktion nochmals destilliert wird. Die bei 175–180°/0.5 Torr siedende Fraktion wird durch Verreiben mit Ligroin zur Kristallisation gebracht.

Die niedriger siedenden Fraktionen stellen in der Hauptmenge unverändertes Ausgangsmaterial dar. Schmp. 77° (aus Isopropanol). Der gebildete Ester (XIX) wird in etwa 50-proz. Ausbeute erhalten. Schmp. 53–55° (aus Ligroin).

$C_{18}H_{25}O_3N$  (265.3) Ber. C 67.89 H 8.74 N 5.28 Gef. C 68.00 H 8.76 N 5.11

In analoger Weise werden die Methylester der 4-*n*-Butylamino-2-isopropoxy-benzoesäure (XXI) und 4-*n*-Butylamino-2-*n*-butoxy-benzoesäure (XXVI) hergestellt, die beide aus Ligroin kristallin erhalten werden.

#### 4-*n*-Butylamino-2-alkoxy-benzoesäure-methylester

Verb.	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber.	Gef.
XXI	$C_{18}H_{25}O_3N$	265.3	C 67.90 H 8.74 N 5.28	C 67.66 H 8.59 N 5.18
XXVI	$C_{18}H_{25}O_3N$	279.4	C 68.76 H 9.02 N 5.01	C 68.53 H 8.94 N 4.94

\*\*) Siehe I. Mitteilung.

## b) Dialkylaminoalkyl-ester (Tafel 2)

4-Amino-salicylsäure-[di-*n*-butyl-amino]-äthylester (XXIX): 20 g 4-Amino-salicylsäure werden zu einer unter Eiskühlung bereiteten Mischung von 65 g Di-*n*-butylamino-äthanol und 80 ccm konz. Schwefelsäure gegeben. Die Mischung wird 8 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten des Ansatzes werden 20.5 g Esterbase erhalten. Hydrochlorid: Nadeln aus Wasser vom Schmp. 201° (Zers.); Löslichkeit in Wasser bei 20° etwa 0.5%.

$C_{17}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl$  (344.8) Ber. C 59.20 H 8.48 Cl 10.28 Gef. C 58.93 H 8.37 Cl 10.50

4-Amino-salicylsäure-[di-*n*-butyl-amino]-isopropyl-ester (XXX): 15.3 g 4-Amino-salicylsäure (0.1 Mol) werden zu einer Natriumisopropylatlösung, hergestellt aus 2.3 g Natrium (0.1 Mol) und 300 ccm absol. Isopropanol, gegeben. Nach dem Aufheizen zum Sieden läßt man 25 g 2-Chlor-[di-*n*-butyl-amino]-propan (0.12 Mol) unter Rühren innerhalb von 2 Stdn. zutropfen. Aufarbeitung wie üblich. Es werden 23 g rohe ölige Esterbase isoliert. Hydrochlorid: Krist. aus Äthanol vom Schmp. 190° (Zers.).

$C_{18}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl$  (358.9) Ber. C 60.24 H 8.71 Cl 9.88 Gef. C 60.12 H 8.62 Cl 10.00

4-Amino-salicylsäure-1.2-dimethyl-3-diäthylamino-propyl-ester (XXXI): 30.6 g 4-Amino-salicylsäure (0.2 Mol) werden in einer Natriumisopropylatlösung (aus 4.6 g Natrium und 500 ccm Isopropanol) in der bei XXX beschriebenen Weise mit 44 g 1.2-Dimethyl-3-diäthylamino-propyl-chlorid zur Umsetzung gebracht. Ausb. 38 g (64% d.Th.). Hydrochlorid: Schmp. 220–221° (Zers.) (aus Wasser).

$C_{16}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$  (330.9) Ber. C 58.07 H 8.23 N 8.47 Cl 10.72

Gef. C 57.94 H 8.35 N 8.42 Cl 10.64

In gleicher Weise wurden durch Umsetzung von äquimolaren Mengen am N- oder O-Atom, bzw. am N- und O-Atom alkylierten 4-Amino-salicylsäuren in Isopropanol mit Natriumisopropylat und den entsprechenden Dialkylaminoalkyl-chloriden, welche im geringen Überschuß angewendet werden, folgende Dialkylaminoalkyl-ester hergestellt:

Verb.	Ausb. (d. Th.)	Summenformel	Mol.- Gew.	Analysenwerte
<b>A. 4-Allylamino-salicylsäure-dialkylaminoalkyl-ester</b>				
XXXII	48%	$C_{14}H_{20}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (Pikrat, aus Methanol)	493.4	Ber. C 48.48 H 4.70 N 14.19 Gef. C 48.53 H 4.58 N 14.09
XXXIII	84%	$C_{16}H_{24}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (Pikrat, aus Äthanol)	521.5	Ber. C 50.67 H 5.22 N 13.43 Gef. C 50.74 H 5.17 N 13.41
<b>B. 4-Amino-2-alkoxy-benzoesäure-dialkylaminoalkyl-ester</b>				
XXXIV <sup>a)</sup>	58%	$C_{13}H_{20}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (Pikrat, aus Äthanol)	481.4	Ber. C 47.40 H 4.82 N 14.55 Gef. C 47.87 H 4.68 N 14.71
XXXV	66%	$C_{14}H_{20}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (Pikrat, aus Äthanol)	493.4	Ber. C 48.60 H 4.70 N 14.19 Gef. C 48.60 H 4.58 N 14.28
XXXVI	72%	$C_{16}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Isopropanol)	328.9	Ber. C 58.44 H 7.66 Cl 10.80 Gef. C 58.36 H 7.63 Cl 10.84
XXXVII	80%	$C_{16}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Äthanol)	330.9	Ber. C 58.07 H 8.22 N 8.47 Gef. C 58.11 H 8.03 N 8.41
XXXVIII	59%	$C_{12}H_{17}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (Pikrat, aus Isopropanol)	509.5	Ber. C 49.50 H 5.34 N 13.75 Gef. C 49.68 H 5.44 N 13.83
XXXIX	80%	$C_{17}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Isopropanol)	344.9	Ber. C 59.20 H 8.48 Cl 10.30 Gef. C 59.41 H 8.58 Cl 10.42
XL <sup>b)</sup>	43%	$C_{20}H_{34}O_3N_2$ (Base)	350.5	Ber. C 68.57 H 9.78 N 7.99 Gef. C 68.30 H 9.92 N 7.84

<sup>a)</sup> Die Esterbase, Schmp. 75–76°, krist. aus Ligroin.

<sup>b)</sup> Sdp.<sub>0.8</sub> 224–226°, farbloses Öl.

Verb.	Ausb. (d.Th.)	Summenformel	Mol.- Gew.	Analysenwerte
C. 4-Alkamino-2-alkoxy-benzoessäure-dialkylaminoalkyl-ester				
XLIV	48%	$C_{19}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl \cdot 1 H_2O$ (aus feuchtem Methyl-äthyl-keton)	376.9	Ber. C 57.36 H 8.63 H <sub>2</sub> O 4.77 Gef. C 57.18 H 8.69 H <sub>2</sub> O 4.50
XLV	75%	$C_{20}H_{34}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (Pikrat, aus Äthanol)	579.6	Ber. C 53.87 H 6.43 N 12.08 Gef. C 53.85 H 6.57 N 12.01
XLVII	54%	$C_{18}H_{30}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Isopropanol)	358.9	Ber. C 60.22 H 8.71 Cl 9.88 Gef. C 60.13 H 8.57 Cl 10.05
XLVIII	68%	$C_{20}H_{34}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Äthanol)	388.9	Ber. N 7.24 Cl 9.16 Gef. N 7.17 Cl 9.21
IL <sup>c)</sup>	64%	$C_{19}H_{32}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Methyl-äthyl-keton)	372.9	Ber. N 7.51 Cl 9.51 Gef. N 7.50 Cl 9.68
L	63%	$C_{21}H_{36}O_3N_2 \cdot HCl$ (aus Methyl-äthyl-keton)	401.0	Ber. N 6.99 Cl 8.85 Gef. N 6.93 Cl 8.91

<sup>c)</sup> Die Esterbase ist kristallin. Schmp. 47° (aus Ligroin).

Die folgenden Ester wurden nach anderen Methoden gewonnen:

4-Allylamino-2-*n*-propoxy-benzoessäure-diäthylaminoäthyl-ester (XLI): 29.2 g Ester XXXIII werden in 100 ccm Äthanol gelöst. Sodann setzt man die Lösung von 5.6 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm Äthanol und 15 g *n*-Propylbromid zu. Nach 8stdg. Erhitzen zum Sieden wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird in verd. Salzsäure gelöst, unlösliche Anteile werden durch Extraktion mit Isopropylchlorid entfernt. Nach dem Alkalisieren der sauren Lösung mit Ammoniak wird der gebildete Ester durch Ausschütteln mit Isopropylchlorid isoliert. 16 g Öl (50% d.Th.). Pikrat: Schmp. 131–132° (aus Isopropanol).

$C_{19}H_{30}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (563.6) Ber. C 53.28 H 5.90 N 12.43  
Gef. C 53.15 H 5.85 N 12.50

4-*n*-Butylamino-2-*n*-propoxy-benzoessäure-dimethylaminoäthyl-ester (XLII): Herstellung in gleicher Weise wie bei XLI aus 32 g 4-*n*-Butylamino-salicylsäure-dimethylaminoäthyl-ester, 15 g *n*-Propylbromid und 6.5 g Kaliumhydroxyd in 300 ccm Isopropanol. Die Esterbase kristallisiert aus Ligroin. Schmp. 49–50°.

$C_{18}H_{30}O_3N_2$  (322.4) Ber. C 67.04 H 9.38 N 8.69 Gef. C 66.91 H 9.27 N 8.64

4-Isobutylamino-2-*n*-propoxy-benzoessäure-diäthylaminoäthyl-ester (XLIII): 33 g Hydrochlorid des Esters XXXVII werden in 400 ccm Isopropanol gelöst. Nach der Zugabe von etwa 5 g Raney-Nickel wird in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei innerhalb von 24 Stdn. die Lösung von 30 g Isobutyraldehyd in 200 ccm Isopropanol tropfenweise zugegeben wird. Nach dem üblichen Aufbereitungsverfahren erhält man 28 g rohen Ester (80% d.Th.). Pikrat: Schmp. 170° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{34}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (579.6) Ber. C 53.87 H 6.43 N 12.08  
Gef. C 53.61 H 6.28 N 12.07

4-Allylamino-2-*n*-butoxy-benzoessäure-diäthylaminoäthyl-ester (XLVI): 30.8 g Esterbase XXXIX werden mit 14 g Allylbromid in 250 ccm 80-proz. Isopropanol 24 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt.

Esterbase:  $C_{20}H_{32}O_3N_2$  (348.4) Ber. C 68.92 H 9.25 N 8.04  
Gef. C 68.54 H 9.04 N 7.95

Pikrat: Schmp. 142° (aus Äthanol).