

dieser Variante äusserst ähnlich, mit ihr aber vielleicht nicht ganz identisch ist¹).

Zusammenfassung.

Die Papier-Chromatographie der Extrakte aus Einzelsamen von Strophanthusvarianten, die ca. 0,4% Sarmentocymarin enthalten, wird beschrieben.

Je ein Same des von Dr. *Munch* an Dr. *Jacob*'s gelieferten Materials sowie der von Dr. *Katz* untersuchten Variante Nr. BSAK 11247 gaben ein fast gleiches Resultat. Ausser dem Fleck, der Sarmentogenin anzeigen, konnten die für die Substanzen Nr. 799 und Nr. 762 charakteristischen Flecke erhalten werden sowie ein weiterer, der Spuren einer rascher laufenden Komponente entspricht.

Eine aus 10 Samen der Variante Nr. MPD 50 gewonnene Durchschnittsprobe lieferte starke Flecke für Sarmentogenin und Substanz Nr. 799 sowie einen schwachen, der wahrscheinlich Substanz Nr. 762 entspricht. Die Extrakte von drei Einzelsamen dieser Variante gaben teilweise ein etwas anderes Resultat. In einem Samen fehlten die für Nr. 762 und 799 typischen Flecke.

Dieses Resultat spricht dafür, dass der Einzelsame aus Dr. *Munch*'s Material sowie derjenige von Nr. BSAK 11247 von identischen Strophanthus-Varianten stammen. Die Samen Nr. MPD 50 sind möglicherweise nicht völlig einheitlich. Die Hauptkomponente dürfte der obigen Variante sehr ähnlich sein, ist aber vielleicht mit ihr nicht völlig identisch.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

69. Zur Synthese der 3-Oxy-antrhanilsäure

von B. Hegedüs.

(30. I. 51.)

I. Theoretischer Teil.

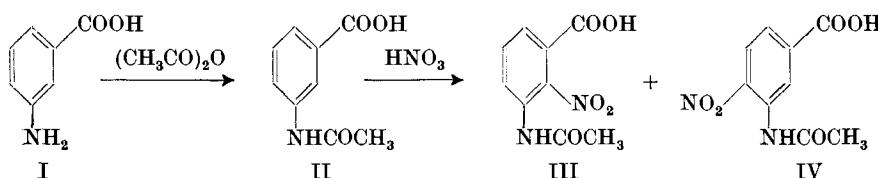
Die 3-Oxy-antrhanilsäure (VII) hat in der letzten Zeit eine grössere Bedeutung erlangt, da sie als Zwischenprodukt bei der Umwandlung des Tryptophans in Nicotinsäure auftritt²).

¹⁾ Eine Identität wäre leicht möglich, wenn die in den Figuren II, 6 und III, 7 in Spuren nachgewiesene, rasch laufende Komponente entweder ein Kunstprodukt darstellt oder ein Umwandlungsprodukt, das im Laufe der Jahrzehntelangen Lagerung dieser zwei Samenproben entstanden ist.

²⁾ Siehe hierzu z. B. *Nyc & Mitchell*, Proc. Nat. Acad. Sc. **34**, 1 (1948); *Albert, Scheer & Deuel*, J. Biol. Chem. **175**, 479 (1948); *Heidelberger, Gullberg, Morgan & Lepowsky*, J. Biol. Chem. **175**, 471 (1948); **176**, 1461 (1948); *Wiss & Hatz*, Helv. **32**, 532 (1949).

Für die Darstellung der 3-Oxy-antranilsäure sind in der Literatur 3 Synthesen beschrieben¹⁾ und zwar zwei von *Nyc & Mitchell*²⁾ und eine von *Mentzer* und Mitarbeitern³⁾. Diese Publikationen veranlassen uns zur Veröffentlichung unserer Darstellungsvorschrift, die nach unserer Meinung vor den bisher veröffentlichten Synthesen den Vorzug besitzt, leichter ausführbar zu sein und die die Herstellung grösserer Mengen auf relativ einfachem Wege gestattet.

Als Ausgangsmaterial diente uns die m-Acetamino-benzoësäure (II), die durch Acetylierung der m-Amino-benzoësäure (I)⁴⁾ leicht mit 90 % Ausbeute erhalten werden kann. Die Nitrierung von II liefert ein Gemisch von 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure (III) und 4-Nitro-3-acetamino-benzoësäure⁵⁾ nebst geringen Mengen Nitroamino-benzoësäuren, die durch verseifende Wirkung der Salpeter-säure entstanden sind.



Für das Weiterarbeiten war nur III brauchbar, so dass nach einer Methode gesucht werden musste, um diese vom Isomeren IV und anderen Begleitprodukten abzutrennen. Die in der Literatur empfohlene Trennung über die Bariumsalze⁶⁾ bewährte sich nicht, auch der Weg über andere Metallsalze (Cu, Zn, Ca oder Pb) führte nicht zum Ziele.

Hingegen zeigte es sich, dass durch Umkristallisieren aus Eisessig eine präparativ genügende Trennung erreicht werden kann. Aus der ca. 6-fachen Menge Eisessig umgelöst, konnte die 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure (III) in ca. 40 % Ausbeute auf das Nitriergemisch bezogen, sofort rein erhalten werden, während die 4-Nitro-3-acetamino-benzoësäure nebst anderen Nebenprodukten in der Eisessigmutterlauge gelöst blieb⁷⁾. Der weitere Weg der Synthese bot somit keine besonderen Schwierigkeiten mehr.

¹⁾ Auch *Beijer* (R. **48**, 1010 (1929)) hatte die 3-Oxy-antranilsäure bei der Darstellung der 3-Oxy-2-brom-benzoësäure in Händen, ohne sie isoliert zu haben.

²⁾ Am. Soc. **70**, 1847 (1948).

³⁾ Bl. **1950**, 782.

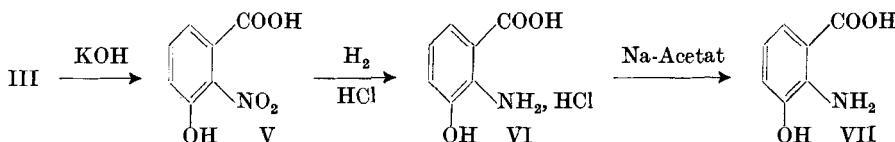
⁴⁾ Aus käuflicher m-Nitrobenzoësäure durch katalytische Hydrierung hergestellt.

⁵⁾ *Kaiser*, B. **18**, 2946 (1885); *Schilling*, B. **34**, 904 (1901).

⁶⁾ Siehe Fussnote ⁵⁾.

⁷⁾ Die Verbindung IV wurde aus der Eisessigmutterlauge nie rein, sondern nur mit hochschmelzenden Nebenprodukten vergesellschaftet (wahrscheinlich isomere Amino-nitro-benzoësäuren) erhalten.

Durch Kochen mit einem grossen Überschuss an starker Kalilauge wurde die 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure (III) in 2-Nitro-3-oxy-benzoësäure (V) übergeführt¹⁾ und diese in Wasser relativ leicht lösliche Verbindung durch kontinuierliche Extraktion mit Essigester direkt rein gewonnen. Die katalytische Hydrierung von V in Salzsäure lieferte das Hydrochlorid der 3-Oxy-anthranilsäure (VI), aus dem die 3-Oxy-anthranilsäure (VII) durch Natriumacetat in Freiheit gesetzt wurde. Durch einmaliges Umfällen aus salzsaurer Lösung wurde VII ganz rein erhalten.



Nach der zu beschreibenden Arbeitsweise kann so gearbeitet werden, dass von der 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure (III) bis zum Endprodukt kein Zwischenprodukt isoliert werden muss.

II. Experimenteller Teil.

1. m-Acetamino-benzoësäure (II). 432 g m-Amino-benzoësäure²⁾ werden in 2160 cm³ Eisessig unter Erwärmung gelöst und in die warme, aber nicht kochende Lösung durch den Rückflusskühler 432 cm³ Essigsäureanhydrid in 4–5 Anteilen eingetragen, wobei man jedesmal das Abklingen der heftig verlaufenden Umsetzung abwartet. Nachdem alles Essigsäureanhydrid eingetragen ist, erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem Kristallbrei.

Man lässt erkalten, presst gut ab und wäscht mit 2–3 Liter Äther aus. Nach dem Trocknen bei 100° erhält man 640 g m-Acetamino-benzoësäure (90% der Theorie) vom Smp. 240–245° (Lit.³⁾ 248°). Das Rohprodukt ist zum Weiterverarbeiten rein genug.

2. 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure (III). In 920 cm³ rote, rauchende Salpetersäure ($d = 1,52$) werden unter starkem Rühren und Kühlen mit Kältemischung 500 g m-Acetamino-benzoësäure in dem Masse eingetragen, dass die Innentemperatur + 5° nicht übersteigt. Bei einer gut wirkenden Kältemischung benötigt man hierzu 60–70 Minuten⁴⁾. Nachdem alles eingetragen ist, wird nur noch mit Eiswasser weiter gekühlt und nach weiteren 2 Stunden Rühren auf ca. 4 kg zerstossenes Eis gegossen. Man lässt über Nacht kristallisieren, nutscht ab, wäscht mit 100–150 cm³ Wasser (nicht mehr!) aus und trocknet im Vakuum bei 60°. Rohausbeute an III 500–530 g dunkelgelbes Kristallpulver von sehr unscharfem Schmelzpunkt (170–220°).

Zur Isolierung der 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure (III) wird das rohe Nitrierungsprodukt in 3 Liter Eisessig gelöst und ohne Ankratzen 14–16 Stunden⁵⁾ bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man nutscht ab und wäscht mit 1–2 Liter Äther aus. Man erhält so 210–215 g 2-Nitro-3-acetamino-benzoësäure als braunrotes Kristallpulver. Der Schmelzpunkt liegt meistens bei 240–243°, unter 237° darf er aber nicht liegen. Dieses

¹⁾ Griess, B. 11, 1734 (1878).

²⁾ Durch katalytische Hydrierung von m-Nitrobenzoësäure in Natronlauge mit Palladiumkohle bei 90° und 70 atü von Dr. W. Huber hergestellt. Ausbeute 90%.

³⁾ Pawlewski, B. 35, 113 (1902).

⁴⁾ Es ist darauf zu achten, dass die Temperatur nicht unter 0° sinkt, da sonst die Nitrierung unvollständig verläuft.

⁵⁾ Diese Zeit soll möglichst genau eingehalten werden.

Produkt ist genügend rein und wird ohne Isolierung der Zwischenstufen direkt in 3-Oxy-antrhanilsäure (VII) übergeführt.

3. 3-Oxy-antrhanilsäure (VII). 1935 g Kaliumhydroxyd werden in 5 Liter Wasser gelöst und in die noch warme Lauge 215 g rohe 2-Nitro-3-acetamino-benzoesäure (III) eingetragen. Die entstandene, tief rotbraune Lösung wird auf dem *Babo*-Trichter 4 Stunden stark am Rückfluss gekocht. Dann kühlte man die stark nach Ammoniak riechende Flüssigkeit in Eiswasser ab und macht durch langsame Zugabe von ca. 3 Liter konz. Salzsäure kongosauer. Man gibt 20 g Entfärbungskohle hinzu und filtriert ab. Hierbei hellt die rotbraune Farbe der Lösung gegen hellgelbgrün auf. Die Flüssigkeit, deren Volumen ca. 8—9 Liter beträgt, wird in einem Rühreextraktionsapparat über Nacht mit 2 Liter Essigester erschöpfend extrahiert. Die Essigesterlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein gelbgrünes Kristallpulver vom Smp. 176—178°, stellt die rohe 3-Oxy-3-oxy-benzoesäure (V) dar, die ohne weitere Reinigung der Hydrierung unterworfen wird.

Zu diesem Zwecke löst man das Produkt in 2 Liter Wasser und 70 cm³ konz. Salzsäure auf, filtriert nach Zugabe von 10 g Entfärbungskohle ab, gibt ca. 20 g feuchte 3-proz. Palladiumkohle hinzu und hydriert bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck. Die Wasserstoffaufnahme ist in 1—2 Stunden beendet (Aufnahme: 42—44 Liter H₂). Gegen Ende der Hydrierung scheidet sich ein Kristallbrei von 3-Oxy-antrhanilsäure-hydrochlorid (VI) aus. Man verdünnt mit einem Gemisch von 3 Liter Wasser und 70 cm³ konz. Salzsäure, erhitzt auf dem *Babo*-Trichter zum Sieden, filtriert heiß vom Katalysator ab und versetzt das Filtrat mit einer konz. Natriumacetat-Lösung, bis Kongopapier nicht mehr gebläut wird. Die 3-Oxy-antrhanilsäure fällt in rosaroten Kristallblättchen aus. Nach Abkühlen auf 5—10° wird abgenutscht, mit 1 Liter Wasser ausgewaschen und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Rohausbeute 110—115 g 3-Oxy-antrhanilsäure vom Smp. 252—255°. Durch die nachstehende Reinigungsoperation steigt der Schmelzpunkt nicht mehr an, nur die Farbe des Produktes wird bedeutend heller.

Man erhitzt ein Gemisch von 2 Liter Wasser und 150 cm³ konz. Salzsäure unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden, löst darin die rohe 3-Oxy-antrhanilsäure auf, gibt 50 g Entfärbungskohle hinzu, filtriert heiß und fällt aus dem nunmehr fast farblosen Filtrat die 3-Oxy-antrhanilsäure mit konz. Natriumacetat-Lösung wieder aus. Nach Abkühlen, Abnutschen, Waschen mit 2 Liter Wasser und Trocknen über P₂O₅ im Vakuum-exsikkator¹⁾ erhält man 100—105 g reine 3-Oxy-antrhanilsäure in glitzernden Kristallblättchen, die ganz schwach rotstichig gefärbt sind.

Die Reinausbeute an 3-Oxy-antrhanilsäure (VII) beträgt auf m-Acetamino-benzoesäure (II) berechnet 26% der Theorie.

Zusammenfassung.

Es wird über eine leicht ausführbare und mit guter Ausbeute verlaufende Darstellungsmethode der 3-Oxy-antrhanilsäure berichtet, die wie folgt verläuft: m-Amino-benzoesäure → m-Acetamino-benzoesäure → 2-Nitro-3-acetamino-benzoesäure → 2-Nitro-3-oxy-benzoesäure → 3-Oxy-antrhanilsäure.

Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

¹⁾ Man darf die 3-Oxy-antrhanilsäure nicht bei erhöhter Temperatur trocknen, da sie dabei wieder dunkler wird.