

Die Synthese von Salicylsäure-(¹⁴COOH)

Von J. FAŁECKI und A. SZUCHNIK

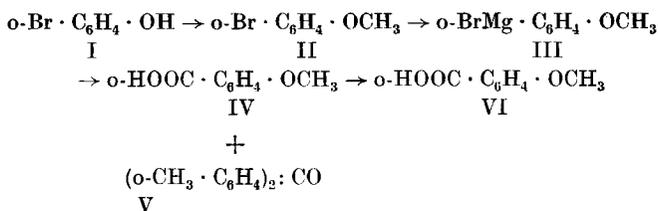
Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von Salicylsäure-(¹⁴COOH) durch Umsetzung von nach DORAN hergestelltem o-Bromanisol beschrieben.

Salicylsäure findet noch immer als Rheumamittel Anwendung, so daß die Synthese von Salicylsäure-(¹⁴COOH) für die Rheumaforschung von Bedeutung ist.

o-Bromanisol wurde nach DORAN¹⁾ hergestellt und nach dem Verfahren von MEDENWALD und HABERLAND²⁾ zu Salicylsäure-(¹⁴COOH) in einer verbesserten Apparatur (vgl. Abb. 1) umgesetzt:



In einer Reihe von Testversuchen wurden die günstigsten Reaktionsbedingungen ermittelt. Während ein 20proz. Überschuß der Organometallverbindung die Ausbeute an o-Methoxybenzoesäure nicht verändert, haben die Konzentration und

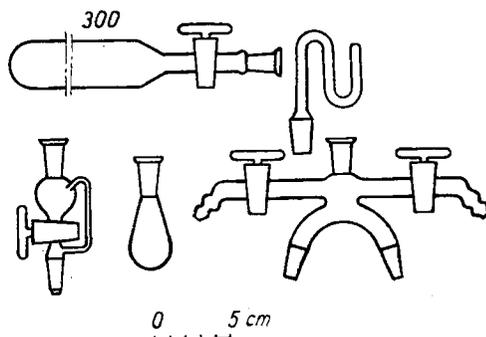


Abb. 1. Apparatur zur Synthese von Salicylsäure-(¹⁴COOH)

¹⁾ C. D. DORAN, J. Amer. chem. Soc. **41**, 3449 (1929).

²⁾ H. MEDENWALD u. G. L. HABERLAND, Ann. Chem. **306**, 229 (1957).

die Reaktionsdauer entscheidende Bedeutung. Bei Verlängerung der Reaktionsdauer entsteht vor allem Bis-o-methoxyphenylketon.

Die Ätherspaltung erfolgt mit jodfreier Jodwasserstoffsäure. Die direkte Entmethylierung des Rohprodukts lieferte dabei höhere Ausbeuten als die Entmethylierung der vorher isolierten o-Methoxybenzoesäure. Die Substanz liegt am Ende mit nur wenig Jod verunreinigt vor und läßt sich durch Behandeln mit alkoholischer Wasserstoffperoxydlösung von diesem befreien. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Tab. 2 zeigt eine Modellsynthese.

Tabelle 1

Lfd. Nr.	Verbindung	Ausbeute	
		chemisch %	radiochemisch %
1	o-Bromanisol	90	—
2	o-Methoxybenzoesäure ³⁾	70 ⁴⁾	—
3	o-Methoxybenzoesäure ³⁾	76	75
4	Salicylsäure ³⁾	79 ⁶⁾	—
5	Salicylsäure	83 ⁷⁾	
6	Salicylsäure- (¹⁴ COOH) ⁸⁾	83	81 ⁹⁾

Tabelle 2

Lfd. Nr.	Verbindung	Schmp. °C	Ausbeute		Spezifische Aktivität der Proben	
			chemisch %	radiochemisch %	Menge mg	Aktivität Imp. min ⁻¹ mg ⁻¹
1	o-Methoxybenzoesäure	97	76		2	3750
2	Bis-o-methoxyphenylketon	95—100	1,4	31 ¹⁰⁾	2,4	620
3	Salicylsäure	157—158	83	98 ¹¹⁾	2,2	4000

³⁾ Die Menge des Rohprodukts war etwa 0,5—1,4 g.

⁴⁾ Die Durchschnittsausbeute von 5 Synthesen.

⁵⁾ Die Spurenaktivität war etwa 3750 Imp., min⁻¹, mg⁻¹, cm⁻².

⁶⁾ Die Durchschnittsausbeute von 4 Synthesen.

⁷⁾ Wie⁴⁾ ohne Isolierung der o-Methoxybenzoesäure.

⁸⁾ Die Menge des Produktes war 0,46 g.

⁹⁾ Die Aktivität des Produkts war $4,2 \cdot 10^3$ Imp., min⁻¹, mg⁻¹, cm⁻².

¹⁰⁾ Berechnet auf maximale Aktivität als 100%.

¹¹⁾ Die gesamte chemische Ausbeute beträgt 64%, auf Ba¹⁴CO₃ bezogen.

Die niedrige Radioaktivität des Nebenprodukts Bis-o-methoxyphenyl keton wird auf die Einwirkung von CO₂ aus der Luft bei seiner Entstehung erklärt.

Aktivitätsmessung

Zur Synthese wurde ein Teil des Bariumcarbonats mit Träger 1:6 verdünnt und zur Homogenisierung umgefällt.

Zur Aktivitätsbestimmung der Salicylsäure-(¹⁴COOH) wurde diese verbrannt und das ¹⁴CO₂ als Bariumcarbonat-¹⁴C zur Messung gebracht. Die Messungen erfolgten mit einer Genauigkeit von ±5%. Tab. 3 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 3

Lfd. Nr.	Verbindung	Die Menge des Ba ¹⁴ CO ₃		BaCO ₃ zum Verdünnen des Ba ¹⁴ CO ₃ mg	Aktivität der erhaltenen Salicylsäure Imp., min ⁻¹ , cm ⁻²	Ba ¹⁴ CO ₃ verdünnt	Ba ¹⁴ CO ₃ aus den verbrannten Salicylsäuren Imp., min ⁻¹ , cm ⁻²
		zur Synthese mg	zum Verdünnen mg				
1	Ba ¹⁴ CO ₃					48400 ¹²⁾	
2	Ba ¹⁴ CO ₃ mit Träger 1:6					6525	
3	Ba ¹⁴ CO ₃ ¹³⁾	473,7	136	819,2	13300	1815	1880
4	Ba ¹⁴ CO ₃ ¹³⁾	326,4	93	559,4	12325	1650	1730

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden in der offenen Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert.

o-Bromanisol (II)

Zu 80 g frisch destilliertem o-Bromphenol werden 120 ml Dimethylsulfat (Kp. 117 bis 120°C) und 200 ml 96proz. Äthanol hinzugefügt.

Unter Kühlen mit fließendem Wasser werden 40 g Kaliumhydroxyd in 100 ml Wasser in 3 Portionen hineingegeben. Die Zugabe von Kaliumhydroxyd wurde nach 1 Stunde in der gleichen Menge wiederholt und das Gemisch 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde die Ölschicht abgetrennt und die wäßrige Lösung dreimal von je 150 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 70 ml 20proz. Kaliumhydroxyd, dann dreimal mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels wurde das o-Bromanisol destilliert (Kp. 153—155°C). Die Ausbeute beträgt 78 g.

¹²⁾ Die Aktivität des nicht verdünnten Bariumcarbonats ¹⁴C.

¹³⁾ Dieses homogenisierte Bariumcarbonat war nicht zur Aktivitätsbestimmung gebracht.

o-Methoxybenzoesäure- $^{14}\text{C}(\text{COOH})$ -(IV) und Bis-o-methoxyphenylketon-(^{14}C)-

In einem 50-ml-ERLENMEYER-Kolben wird 1 g Magnesiumspäne in 30 ml absolutem Äther mit 2,0 ml (etwa 3 g) des frisch destillierten o-Bromanisols versetzt. Das Magnesium wurde mit 0,2 g Jod aktiviert und die Reaktion nach dem Aufsetzen eines Kühlers unter den Stickstoff im Laufe von 2 Stunden beendet. Die Carboxylierung der magnesiumorganischen Verbindung erfolgte in einer Apparatur, die, wie die Abb. 1 zeigt, die von MEDENWALD und HABERLAND gestellten Forderungen berücksichtigt. Die frisch hergestellte GRIGNARD-Verbindung des o-Methoxybromanisols wird verwendet. Die Carboxylierungsreaktion erfolgt nach dem Schließen des Hahnes zwischen Apparatur und Reaktionsgefäß. Die Reaktionsmischung wird in flüssigem Stickstoff ausgefroren und danach 1,5–2 Minuten geschüttelt. Nach dem nochmaligen Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 10 ml 10proz. Salzsäure hydrolysiert und die ätherische Lösung abgetrennt. Die wäßrige Lösung wird noch zweimal mit je 5 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit 15, 10 und 5 ml Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wäßrige Lösung wird dann noch zweimal mit 2 ml Äther gewaschen und vorsichtig bei 80°C auf 50 ml eingengt. Nach dem Abkühlen der wäßrigen Lösung wird die o-Methoxybenzoesäure mit 10proz. Salzsäure gefällt und nach 24 Stunden abfiltriert (Fp. 97°C). Alle ätherischen Lösungen werden eingengt und der Rückstand zweimal mit 30 ml Petroläther extrahiert. Der Extrakt von Bis-o-methoxyphenylketon wird verdampft, aus wenig Petroläther umkristallisiert und mit 2 ml Äthyläther gewaschen (Fp. 95–100°C).

Salicylsäure ($^{14}\text{C}(\text{COOH})$)-(VI)

a) Die o-Methoxybenzoesäure-($^{14}\text{C}(\text{COOH})$) wird im Dunkeln in einem 15-ml-ERLENMEYER-Kolben mit 50 ml frisch destillierter Jodwasserstoffsäure versetzt und auf 125°C erhitzt. Die nach 2–5 Minuten einsetzende Reaktion ist nach 15 Minuten beendet. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Produkt filtriert. Der ERLENMEYER-Kolben wird zweimal mit 5 ml 5proz. Natriumhydroxyd gewaschen und die Salicylsäure-($^{14}\text{C}(\text{COOH})$) vom Filter gelöst. Das alkalische Filtrat wird mit 0,5 ml 30proz. Wasserstoffperoxydlösung versetzt und auf 5–8 ml eingengt. Durch Zutropfen von 10proz. auf 0°C gekühlter Salzsäure wird die Salicylsäure gefällt, nach 24 Stunden abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

b) Die wäßrige Lösung des Natrium-o-methoxybenzoats wurde bis zur Trockne eingedampft. Nach dem Zufügen von Äther–Methanol (2:1) wird bei 0°C vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach dem Abtrennen der Ätherschicht wird der Rückstand viermal mit je 8 ml Äther extrahiert. Die Extrakte werden in einem 15-ml-ERLENMEYER-Kolben eingedampft und weiter nach dem Verfahren a) verarbeitet.

Bariumcarbonat- ^{14}C

Die Homogenisierung des verdünnten Bariumcarbonats mit dem Träger erfolgte in der Apparatur, die in der Abb. 1 dargestellt ist. Nach dem Anlegen eines Vakuums von 0,5 Torr wird mit 5 ml konz. Schwefelsäure die Kohlendioxid- ^{14}C aus dem Bariumcarbonat- ^{14}C entwickelt und auf 5 ml 10proz. Kaliumhydroxyd, das sich in einem Reaktionsgefäß mit Hahn befindet, mit flüssigem Stickstoff gefroren. Nach 24stündiger Absorption wird das verdünnte Bariumcarbonat- ^{14}C mit 10proz. Bariumchloridlösung ausgefällt.

Warszawa, Institut für Atomkernforschung.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. März 1964.