

## Zur Synthese der Aminosalicylsäuren.<sup>1</sup>

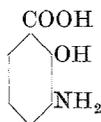
Von

F. Wessely, K. Benedikt und H. Benger.

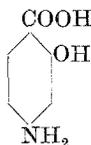
Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 20. Juli 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 7. Okt. 1948.)

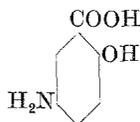
Von den theoretisch möglichen vier isomeren Aminosalicylsäuren sind bisher nur drei Verbindungen I bis III bekannt.



I.



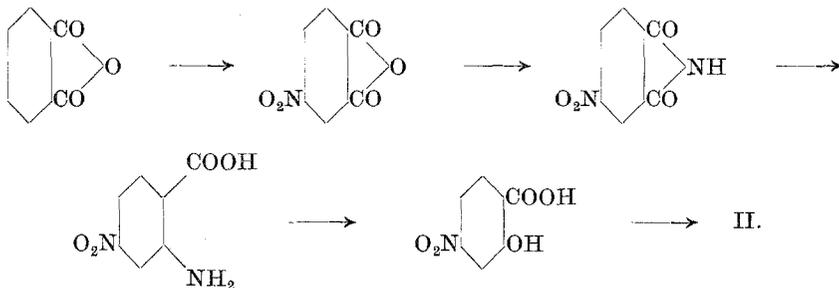
II.



III.

I ist durch Reduktion der leicht durch Nitrierung von Salicylsäure erhältlichen 3-Nitrosalicylsäure gewonnen worden.<sup>2</sup>

II war bisher nur auf umständlichen Wegen zu erhalten. *Seidel* und *Bittner*<sup>3</sup> stellen sie auf dem untenstehend skizzierten Wege, vom Phthal säureanhydrid ausgehend, dar:

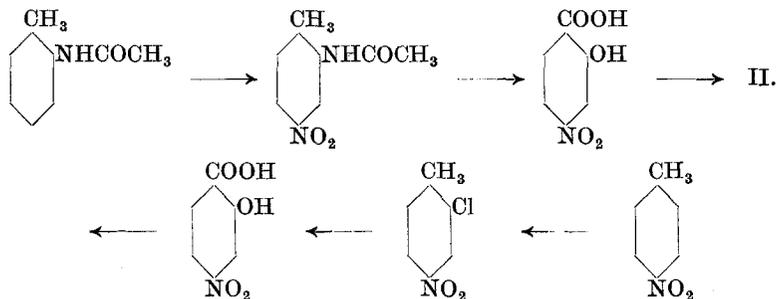


<sup>1</sup> Vorläufige Mitteilung, Mh. Chem. **79**, 185 (1948).

<sup>2</sup> S. M. Karzew, Chem. Zbl. **1936 I**, 1608.

<sup>3</sup> H. Seidel und J. C. Bittner, Mh. Chem. **23**, 418 (1902).

Andere Wege wurden von *Ullmann*<sup>4</sup> beschrieben:



Eine dritte Synthese ergibt sich aus Versuchen von *Borsche*,<sup>5</sup> der, ausgehend von dem 2,4-Dinitrophenylessigsäuremethyl ester über den 5-Nitrobenzisoxazol-2-carbonsäureester, durch Behandlung dieser Verbindung mit Mineralsäuren bei Temperaturen über 100° direkt zur 2-Oxy-4-nitrobenzoesäure gelangt.

III ist erhalten worden: von der Salicylsäure aus über die 5-Nitro-<sup>6</sup> bzw. 5-Nitrososalicylsäure<sup>7</sup> durch Reduktion oder in einer eigentümlichen Reaktion durch katalytische Reduktion von m-Nitrobenzoesäure in Gegenwart von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei 30 atü und 150°.<sup>8</sup>

Besonders die Darstellung der für die Chemotherapie der Tuberkulose wichtigen 2-Oxy-4-amino-benzoesäure (p-Aminosalicylsäure = PAS) ist umständlich. Es war außerdem auffallend, daß keine einzige Aminosalicylsäure durch direkte Carboxylierung des entsprechenden Aminophenols dargestellt worden war. Der Grund dürfte wohl darin liegen, daß die *Kolbe-Schmidt*-Synthese wegen der großen Empfindlichkeit der Aminophenole gegen Sauerstoff bei Gegenwart von Alkali schlecht anwendbar ist.

Im Laufe von anderen Arbeiten über Phenole haben wir gefunden, daß sich diese mit trockenem Kaliumcarbonat gemischt durch Kohlendioxyd bei höherer Temperatur und höherem Druck in die entsprechenden Oxycarbonsäuren überführen lassen. Bei Durchsicht der Literatur fanden wir, daß diese Methode schon von *Marasse*<sup>9</sup> beim Phenol angewandt worden war. Bei ihr fällt die Darstellung der empfindlichen Phenolate weg und sie ist geeignet, auch empfindliche Phenole einer direkten Carboxylierung zu unterwerfen. Mit Hilfe dieser Methode gelingt es auch, die Aminosalicylsäuren in guter Ausbeute zu erhalten. Vom o- bzw.

<sup>4</sup> *F. Ullmann* und *C. Wagner*, Liebigs Ann. Chem. **355**, 359 (1907). — *F. Ullmann* und *J. B. Uzbachian*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1801 (1903).

<sup>5</sup> *W. Borsche*, Liebigs Ann. Chem. **390**, 1 (1912).

<sup>6</sup> *S. M. Karzew*, l. c.

<sup>7</sup> *W. Gulino*, Chem. Zbl. **1928 I**, 1327.

<sup>8</sup> Chem. Zbl. **1942 I**, 1054; A. P. 2198249.

<sup>9</sup> *S. Marasse*, Frdl., Handbuch Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. III, 821 (1890—94); IV, 152 (1894—97).

p-Aminophenol ausgehend, gelangten wir zu I bzw. III mit den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkten. Hingegen lag der Schmelzpunkt der von uns aus m-Aminophenol dargestellten Oxy-amino-benzoesäure bei 149°, während von *Seidel* und *Bittner*<sup>3</sup> für die PAS II 220° angegeben wurde. Zur Klärung dieser Unstimmigkeit haben wir für unsere Verbindung den Konstitutionsbeweis geführt. Da sie sich in die 2-Methoxy-terephthalsäure überführen ließ, kommt der Verbindung vom Schmp. 149° die Konstitution II zu. Außerdem haben wir die Synthese von *Seidel* und *Bittner* nachgearbeitet und erhielten auch hier eine bei 149° schmelzende Aminosalicylsäure. Vermutlich hatten diese Autoren das Chlorhydrat der PAS, das bei 224° schmilzt, in Händen.

In der Literatur war noch eine 2-Amino-4-oxy-benzoesäure mit dem Schmelzpunkt 145° beschrieben, die durch Einwirkung von Kohlendioxyd unter Druck auf m-Aminophenol in einer wäßrigen Lösung von  $K_2CO_3$  erhalten worden war.<sup>10</sup> Auch diese Verbindung ist mit der PAS identisch, wie auch von anderer Seite gefunden wurde.<sup>11</sup> Die Carboxylierung von Aminophenolen in wäßriger Lösung gelingt aber nur beim m-Aminophenol und nicht beim o- und p-Isomeren. Die Verhältnisse liegen hier genau so wie bei den Dioxybenzolen, von welchen nur das Resorcin in wäßriger Lösung bei Gegenwart eines Alkalicarbonates carboxylierbar ist.

Versuche, das unterschiedliche Verhalten der isomeren Aminophenole bei der Carboxylierung nach *Marasse* und in wäßriger Lösung einem Verständnis näherzubringen, stoßen heute noch auf sehr große Schwierigkeiten. Denn dazu wäre die richtige Abschätzung der für die Substitution am Benzolkern in Betracht zu ziehenden Effekte (induktiver, mesomerer und allgemeiner) nötig, und zwar unter den weitgehend verschiedenen Reaktionsbedingungen, wie sie bei den betrachteten Reaktionen vorliegen.

In einer anderen Arbeit werden wir weitere Erfahrungen mit der Carboxylierung nach *Marasse* mitteilen, von welchen die Tatsache besonderes Interesse erregt, daß die Reaktion nicht mit trockenem  $Na_2CO_3$  durchführbar ist.

### Experimenteller Teil.

Carboxylierung der Aminophenole mit trockenem  $K_2CO_3$  unter Druck.

1. *2-Oxy-3-amino-benzoesäure*. 2 g o-Aminophenol wurden mit 10 g trockenem  $K_2CO_3$  innig verrieben, in einem Autoklaven nach dem Auf-

<sup>10</sup> D. R. P. 50835, Frdl., Handbuch Fortschr. Teerfab.-Fabrikat. II, 139 (1887—1890).

<sup>11</sup> *D. D. Martin, F. S. Springer, T. G. Dempsey, C. C. Goodacre und D. E. Seymour*, Nature (London) **161**, 435 (1948). — *J. T. Sheehan*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1665 (1948). — *H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin und E. Suter*, Helv. chim. Acta **31**, 988 (1948).

pressen von 50 atü  $\text{CO}_2$  14 Stunden auf  $220^\circ$  erhitzt. Die wäßrige Lösung des Reaktionsproduktes brachte man nach dem Ansäuern gegen Kongo-papier im Vak. zur Trockene. Der Salzrückstand wurde dann mit 25 ccm absol. Methanol und 1 ccm konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5 Stunden am Wasserbad gekocht und der gebildete Ester nach seiner Freisetzung mit  $\text{NaHCO}_3$  in Äther aufgenommen. Nach der Destillation bei 0,1 mm, wobei der Ester bei  $100^\circ$  Badtemp. übergang, und nachfolgender Kristallisation erhielten wir Kristalle, die entsprechend den Angaben der Literatur bei  $90^\circ$  schmolzen.<sup>12</sup> Ausbeute 5% d. Th.

Der zeitbedingte Materialmangel hinderte uns, Versuche unter geänderten Reaktionsbedingungen auszuführen. Wir sind der Meinung, daß sich die Ausbeute vor allem durch Änderung der bei der Carboxylierung eingehaltenen Temp. wesentlich verbessern ließe.

2. *2-Oxy-5-amino-benzoessäure*. 15 g p-Aminophenol-chlorhydrat wurden mit 50 g geglühtem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  innig vermischt, nach dem Aufpressen von 50 atü  $\text{CO}_2$  8 Stunden auf  $200^\circ$  erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten in Wasser gelöst, von wenig Ungelöstem abfiltriert und mit der ber. Menge HCl neutralisiert. Die ausgefällte Rohsäure, die in einer Menge von 12 g (76% d. Th.) anfällt, liefert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser unter Kohlezusatz die reine Aminosalicylsäure mit dem Schmp.  $270^\circ$  (u. Zers.); in der Literatur<sup>13</sup> ist  $280^\circ$  angegeben.

Man kann auch, wie oben beschrieben, den Methylester isolieren, der entsprechend den Angaben der Literatur bei  $96^\circ$  schmolz.<sup>14</sup>

Versuche zur Carboxylierung in wäßriger Lösung schlugen fehl. 3,5 g p-Aminophenol-chlorhydrat wurden mit 15 g  $\text{KHCO}_3$  verrieben und mit 10 ccm Wasser nach Aufpressen von 50 atü  $\text{CO}_2$  16 Stunden auf  $95^\circ$  erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurden 94% unverändertes p-Aminophenol zurückgewonnen und keine Aminosalicylsäure gefunden.

3. *2-Oxy-4-amino-benzoessäure (PAS)*. 2,3 g m-Aminophenol wurden mit 20 g trockenem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gemischt und nach dem Aufpressen von 40 atü  $\text{CO}_2$  12 Stunden auf  $180^\circ$  erhitzt. In wenig Wasser gelöst, von eventuellen Verunreinigungen abfiltriert und mit HCl im Überschuß versetzt, wurde in 87%iger Ausbeute praktisch reines Chlorhydrat der PAS vom Schmp.  $228^\circ$  (u. Zers.) erhalten.

Zur Gewinnung der freien PAS kann man entweder das in Wasser suspendierte Chlorhydrat mit Äther erschöpfend extrahieren; dabei geht die PAS quantitativ in den Äther. Oder man löst das rohe Carboxylierungsprodukt in Wasser und versetzt mit HCl bis zu einem  $\text{pH}$  2 bis 3, worauf die PAS zum größten Teil ausfällt. Aus dem Filtrat gewinnt man

<sup>12</sup> A. Einhorn und B. Pfyl, Liebigs Ann. Chem. **311**, 42 (1900).

<sup>13</sup> E. Grandmougin, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 3930 (1906).

<sup>14</sup> L. Gattermann, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 1934 (1894).

durch Versetzen mit konz. HCl noch den Rest der Säure als Chlorhydrat. Der Schmp. der PAS liegt bei 149° unter quantitativer CO<sub>2</sub>-Abspaltung und Bildung von m-Aminophenol.

*Überführung der PAS in 2-Methoxy-terephthalsäure.* 0,258 g PAS wurden in 1,5 ccm Eisessig gelöst, mit Eis gekühlt, 0,45 ccm konz. HCl zugesetzt und langsam eine Lösung von 0,185 g NaNO<sub>2</sub> in 2 ccm Wasser zugegeben. Diese Diazolösung wurde in eine auf 100° erwärmte Mischung von 0,45 g CuSO<sub>4</sub> (gelöst in 1,9 ccm Wasser) und 0,48 g KCN (in 1,5 ccm Wasser gelöst) gegossen. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen; ohne die gebildete 2-Oxy-4-cyanbenzoesäure zu isolieren, wurde der Rückstand der Ätherlösung 1/2 Stunde mit 3 ccm 10%iger Natronlauge gekocht. Die alkalische Lösung wurde dann weiter mit Dimethylsulfat im Überschuß behandelt, nach Beendigung der Methylierung mit HCl angesäuert, ausgeäthert und der Rückstand der ätherischen Lösung bei 0,1 mm destilliert. Neben viel Dimethyläther der  $\beta$ -Resorcylsäure wurde in kleiner Menge eine Säure vom Schmp. 270 bis 280° erhalten, die mit einer Probe von 2-Methoxy-terephthalsäure keine Schmelzpunktsdepression ergab. Auch der mit Diazomethan dargestellte Methylester, der bei 71 bis 73,5° schmolz, gab mit einem Vergleichspräparat keine Depression.

Als Nebenprodukt erhielten wir bei diesem Versuche auch noch 2-Oxy-4-chlorbenzoesäure vom Schmp. 207°.

Bei der Darstellung der PAS nach der Methode von *Seidel* und *Bittner* folgten wir den Angaben dieser Autoren, nur die Reduktion der 4-Nitrosalicylsäure wurde katalytisch mit Pd-Mohr in alkoholischer Lösung durchgeführt. Die so erhaltene Aminosalicylsäure zeigte ebenfalls den Schmp. 149° (u. Zers.) und gab mit der durch direkte Carboxylierung aus m-Aminophenol erhaltenen PAS keine Depression.