

Über einige neue Salicylsäurederivate.¹

Von

H. Bretschneider und Hilde Haas.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 31. Okt. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 31. Nov. 1949.)

Im folgenden sei über in 5-Stellung durch den Lauroyl- bzw. Laurylrest substituierte Salicylsäuren (IV bzw. V) berichtet sowie über Derivate der Carbonylfunktion von IV, die im Hinblick auf chemotherapeutische Fragestellungen dargestellt wurden.

Die Darstellung der 5-Acetyl-salicylsäure (XI) wurde von *Nencki*² und *Rosenmund*³ bearbeitet, der Konstitutionsbeweis wurde von *Kranichfeldt*⁴ durch Decarboxylierung zu 4-Oxyacetophenon erbracht. Nach diesen Arbeiten wird Acetylsalicylsäure der *Friesschen* Umlagerung unterworfen; *Cox*⁵ veresterte Salicylsäure-methylester (I) mit Säurechloriden (bis zu C₆) und unterwarf diese Ester mit AlCl₃ der Umlagerung zu den Methylestern von 5-Acyloyl-Salicylsäuren. *Seidel*⁶ setzte Salicylsäure direkt der Einwirkung von Stearinsäurechlorid und Aluminiumchlorid in Nitrobenzol aus und erhielt so eine Stearoylsalicylsäure.

In dieser Arbeit wurde aus Methylsalicylat (I) und Laurinsäurechlorid der Methylester der Lauroyl-salicylsäure (II) dargestellt, dieser in Nitrobenzol mit AlCl₃ bei 60° zu 5-Lauroylsalicylsäure-methylester (III) umgelagert und aus diesem durch alkalische Verseifung die freie Säure (IV) erhalten. Zur völligen Sicherstellung der Konstitution wurde mit Chinolin und Cu-Bronze⁷ die freie Säure zu dem 4-Lauroylphenol (VIII) decarboxy-

¹ Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung des Vereines Österr. Chemiker in Wien am 29. Mai 1948.

² Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1776 (1897).

³ Liebigs Ann. Chem. **460**, 56 (1928).

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 157 (1914).

⁵ J. Amer. chem. Soc. **52**, 352 (1930).

⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2581 (1936).

⁷ *Shepard*, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2087 (1930). — *Claisen*, Liebigs Ann. Chem. **418**, 76 (1918).

liert, das nach seinem Schmp. und dem des Benzoates und 2,4-Dinitrophenylhydrazons mit einem von *Bell* und *Driver*⁸ synthetisierten Präparat ident sein mußte. Da für diese Verbindung (VIII) unseres Wissens aber kein sicherer Stellungsbeweis vorliegt, wurde sie in den Methyläther (IX) überführt und dieser mit HNO₃ oxydiert. Aus der Säurefraktion der Oxydationsprodukte wurde ein Kristallisat erhalten, das durch Sublimation im Vakuum gereinigt wurde. Es zeigte einen unscharfen Schmp. 195° und muß nach der thermischen Analyse⁹ eine durch etwas Anissäure verunreinigte *Molekülverbindung* von 3-Nitroanissäure und Anissäure vorstellen. Damit scheint erneut die von *Rosenmund* aufgestellte Regel bestätigt, daß die bei 60° durchgeführte *Friessche* Verschiebung in die *Parastellung* führt, obzwar nach *Ralston*¹⁰ bei höheren Fettsäureestern eine Verlagerung in die *Orthostellung* begünstigt sein soll.

Für Zwecke des bakteriologischen Vergleiches schien auch das Reduktionsprodukt, die 5-Laurylsäure (V), erwünscht, die aus der Ketosäure durch *Clemmensen-Reduktion* erhalten wurde.

An Derivaten der Carbonylfunktion der Lauroylsäure wurde das Oxim (VI), das Thiosemicarbazon (VII) und vorher die gleichen Derivate der 5-Acetylsalicylsäure als Modelle dargestellt.

Zu den Löslichkeitseigenschaften ist zu sagen, daß sich die Lauroylsäure und Laurylsalicylsäure als *Natriumsalze* nicht klar in Wasser lösen, während die *Kalialze* klare, schaubildende Lösungen liefern. Thiosemicarbazon- und Oximderivat sind hingegen auch in *Natronlauge* klar löslich und neigen ebenfalls zur Schaumbildung.

Die dargestellten Verbindungen IV, V, VI und VII (als Kalialze geprüft) sind bezüglich ihrer abtötenden in vitro-Wirkung auf Tuberkelbazillen vom Typus Humanus und Bovinus dem Streptomycin und der 4-Aminosalicylsäure bei weitem unterlegen. Die durchschnittliche abtötende Wirkung auf den Typus Humanus lag bei Verdünnung von 1 : 5000 bis 1 : 9000, während sie für Streptomycin vergleichenderweise zu 1 : 7 Millionen gefunden wurde. Eine völlige Parallelität der miteinander verglichenen, chemisch ganz verschiedenen Körperklassen wird dahingehend gefunden, daß sich der Typus Bovinus sowohl den Salicylsäurederivaten als auch Streptomycin gegenüber als deutlich resistenter erwies (vgl. Tabelle 1).

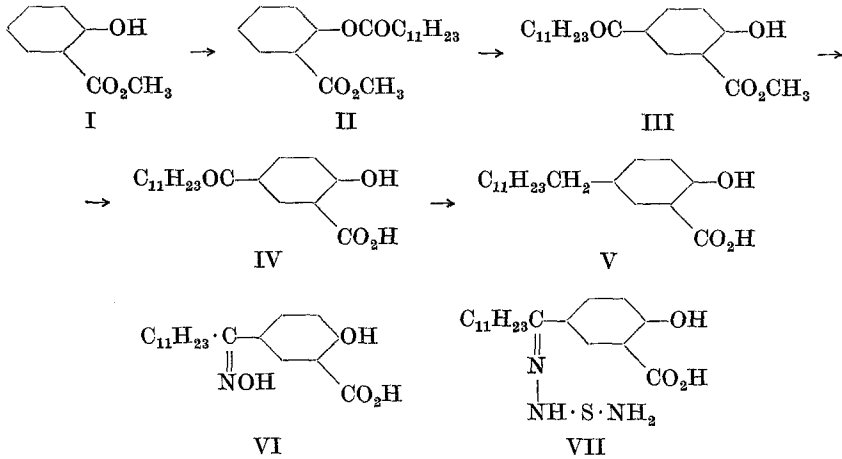
Der wissenschaftlichen Abteilung der Hoffmann-La Roche und Co., Basel, danken wir für die Durchführung der bakteriologischen Unter-

⁸ J. chem. Soc. London 1940, 835.

⁹ *L. Kofler* und *A. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. Innsbruck. 1948. — Frau Doz. Dr. *Maria Brandstätter* sind wir für die Durchführung der thermischen Analyse des Systems Anissäure—Nitroanissäure zu Dank verpflichtet.

¹⁰ J. org. Chemistry 5, 645 (1940).

suchungen, der Hoffmann-La Roche A. G., Wien, sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.



Abbau:

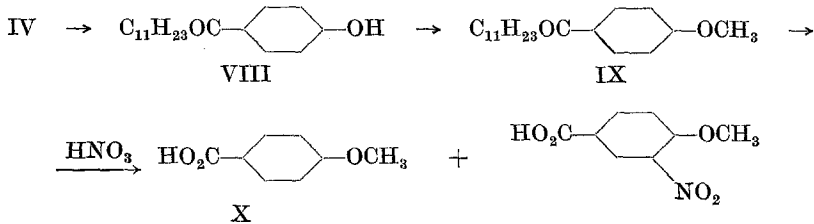


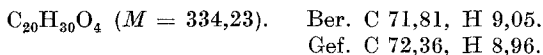
Tabelle 1. Bakteriologische Prüfung der Salicylsäurederivate in Dubos Nährmedium auf Wirksamkeit gegenüber Typ. Humanus (Stamm H 37) und Typ. Bovinus (Stamm 3618) des Tuberkelbacillus. Schlußablesung erfolgte 21 Tage nach Ansetzen des Versuches, Hemmungsablesung nach 14 Tagen.

Zahlen: Verdünnung der in Wasser gelösten Kalisalze, die abtötend bzw. hemmend (in Klammer) wirken.

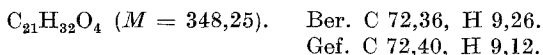
	Typ. Humanus	Typ. Bovinus
Lauroylsalicylsäure IV.....	1 : 5000 (1 : 10 000)	1 : 3000 (1 : 5000)
Laurylsalicylsäure V	1 : 3000 (1 : 6000)	1 : 1000 (1 : 2000)
Thiosemicarbazinosäure VII.....	1 : 9000 (1 : 10 000)	1 : 2000 (1 : 6000)
Oximinolauroylsäure VI	1 : 8000 (1 : 30 000)	1 : 2000 (1 : 6000)
Streptomycin	1 : 7 × 10 ⁶ (1 : 1 × 10 ⁷)	1 : 300 000 (1 : 4 × 10 ⁶)

Experimenteller Teil.(Versuche von Dr. *Hilde Haas*.)*Lauroyl-salicylsäure-methylester (II).*

51,8 g Laurinsäurechlorid werden mit 46 g (Überschuß) Salicylsäure-methylester $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 170 bis 180° (Ölbadtemp.) und anschließend $\frac{1}{2}$ Std. auf 200 bis 220° unter Anlegen eines leichten Vak. (zur Entfernung des HCl) erhitzt. Der überschüssige Ester wurde abdestilliert. Ausbeute an Rohprodukt waren 77 g (97%). Der Lauroylsalicylsäureester geht bei 0,5 mm und 200 bis 205° Luftbadtemp. über. Er stellt eine weiße kristalline Masse vom Schmp. 23 bis 27° dar.



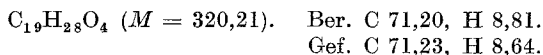
Der auf gleiche Weise hergestellte *Lauroylsalicylsäure-äthylester* ist ein Öl, das im Vak. von 0,5 mm bei 210 bis 215° (Luftbadtemp.) übergeht.

*5-Lauroylsalicylsäure-methylester (III).*

12,5 g Lauroylsalicylsäure-methylester wurden in 60 ccm Nitrobenzol gelöst und portionenweise mit 6,6 g fein gepulvertem Aluminiumchlorid (wasserfrei) versetzt. Das Aluminiumchlorid löst sich unter Erwärmung und HCl-Entwicklung in dem nunmehr rot gefärbten Reaktionsgemisch. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 4 Stdn. auf 60° erhitzt und nach dem Erkalten mit Eis unter Salzsäurezusatz zersetzt. Der Ester fällt als weißliche, in Nitrobenzol fein verteilte Masse aus. Das Nitrobenzol wurde sauer mit Wasserdampf abgeblasen (eine alkalische Wasserdampfdestillation ist wegen des starken Schäumens untunlich) und der Destillationsrückstand mit Äther ausgezogen. Als Eindampfrestd fielen 80,3 g (82%) von rohem III als beim Erkalten erstarrendes Öl an. — Da durch die Wasserdampfdestillation bereits teilweise Verseifung des Esters eingetreten war, erwies es sich als günstiger, das Rohprodukt (III) als solches zu verseifen.

5-Lauroylsalicylsäure (IV).

59 g III (Rohprodukt) wurden mit 300 ccm 10%iger methanol. KOH bis zur klaren Lösung (2 bis $2\frac{1}{2}$ Stdn.) am Wasserbad erhitzt, mit Wasser versetzt und der Methylalkohol größtenteils durch Destillation entfernt. Die beim Ansäuern mit HCl (kongosauer) in Form gelblicher feiner Nadeln ausgefallene Ketosäure wurde mit Äther ausgezogen. Der Eindampfrestd betrug 62,5 g. Nach 1maligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 37 g (64%) vom Schmp. 120° erhalten. Eine Kristallisation aus Petroläther erhöhte den Schmp. auf 121 bis 122° (Sdp. 0·5: 205 bis 230° Luftbadtemp.).



Die Ketosäure gibt mit Eisenchlorid eine rote Färbung, ist leicht löslich in Äther, siedendem Alkohol, schwerer löslich in Petroläther. Ihre alkalischen Lösungen zeigen großes Schaumvermögen. Mit NaOH bildet sie Emulsionen, während sie in KOH klar löslich ist.

5-Lauroylsalicylsäure (V).

Zur Reduktion der Ketosäure wurde amalgamiertes Zink verwendet. 60 g Zink (geraspelt) wurden mit 6 ccm konz. HCl angeätzt, hierauf sofort mit einer Lösung von 6 g HgCl_2 in 60 ccm Wasser übergossen und 5 Min. heftig geschüttelt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert, 12,3 g Ketosäure zugesetzt und mit 96 ccm HCl (1:1) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. (Nach 2 Stdn. wurden nochmals 7 ccm konz. Salzsäure zugesetzt.) Die Reduktion scheint beendet, wenn eine Probe des ausgeschiedenen Öles in Alkohol. Lösung eine blaue Eisenchloridreaktion gibt. Der nach der Behandlung mit Äther hinterbliebene Äthereindampfrest wog 12,15 g und enthielt, wie eine Veraschung einer Probe am Platinblech zeigte, etwas Zinksalz der gesuchten Säure beigemischt. Aus Methanol unter Zusatz von verd. HCl wurden 10 g Säure (86%) in Form weißer Nadeln erhalten. Der Schmp. lag nach 2maligem Umkristallisieren aus Petroläther konstant bei 74 bis 75°. Die Säure geht im Vak. von 0,5 mm bei 205 bis 210° (Luftbadtemp.) über.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ ($M = 306,23$). Ber. C 74,45, H 9,87.
Gef. C 74,22, H 10,12.

Die Säure ist etwas leichter löslich als die Ketoverbindung. Sie bildet mit NaOH Emulsionen, während sie in KOH klar löslich ist.

5-Lauroylsalicylsäure-thiosemicarbazon (VI).

5,3 g IV, gelöst in 170 ccm Alkohol, wurden in der Hitze mit 1,5 g (1 Mol) Thiosemikarbazid, gelöst in 250 ccm Äthanol, versetzt und unter Zusatz von $1\frac{1}{2}$ ccm Eisessig $3\frac{1}{2}$ Stdn. am siedenden Wasserbad rückflußerhitzt, wobei das Thiosemikarbazon in Form eines hellgelben feinen Kristallisats ausfällt: 6,75 g (98%). Nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol zeigte das Thiosemikarbazon einen konst. Schmp. von 230 bis 232° (weiße Kristalle, an Luft-Licht rasch gelblich werdend).

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ ($M = 393,32$). Ber. N 10,68. Gef. N 10,79.

Das Thiosemikarbazon ist sehr schwer löslich in Alkohol, in wäbr. KOH, wie auch NaOH klar löslich.

Das bei weitem leichter lösliche *Thiosemikarbazon der 5-Acetylsalicylsäure* wurde auf demselben Wege erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert, zeigte das leicht gelbliche Kristallisat einen Zersp. von 270°.

5-Lauroylsalicylsäure-oxim (VI).

2 g Hydroxylaminhydrochlorid und 2 g Na-Acetat krist. wurden in 13 ccm Wasser gelöst, die Ketosäure (2 g) zugegeben und am Wasserbad mit Alkohol (10 ccm) bis zur klaren Lösung versetzt und 2 Stdn. rückflußerhitzt. Beim Erkalten schied sich ein Kristallisat aus, das nach dem Waschen mit Alkohol-Wasser, vakuumtrocken 2 g betrug. Schmp. 113 bis 116°.

Der Analyse des Rohproduktes nach zu schließen (gef. N = 6,43, ber. N = 4,18) mußte das Oxim noch stark salzhaltig sein. — Nach mehrmaligem Umfällen Lauge-Säure und Umkristallisieren aus Benzol wurde ein Produkt von sich nicht erhöhendem, unscharfem Schmp. 112 bis 123° erhalten, dessen Elementaranalyse wohl gut stimmenden H- und N-, aber viel zu tiefen C-Wert zeigte.

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$ ($M = 335,23$). Ber. C 68,01, H 8,72, N 4,18.
Gef. C 66,93, H 8,64, N 4,06.

Dekarboxylierung von IV.

2 g IV wurden mit 2 g Chinolin unter Zusatz von 0,4 g Naturkupfer „C“ 1 Std. auf 210° erhitzt. Bei 120° setzt die CO₂-Entwicklung ein. Die Ätherlösung des erkalteten Reaktionsgemisches wurde zwecks Entfernung des Chinolins 3mal mit verd. Schwefelsäure behandelt und der Äthereindampfrestand der Vakuumdestillation unterzogen. Bei 0,2 mm und einer Luftbadtemp. von 195° gingen 1,6 g (96%) eines Destillats vom Schmp. 63 bis 65° über. Der für 4-Lauroylphenol in der Literatur⁸ angegebene Schmp. liegt bei 70,5 bis 71,0°. Das erhaltene Lauroylphenol zeigt in alkohol. Lösung im Gegensatz zu den Angaben von *Pymann*¹¹ rotviolette Eisenchloridreaktion. Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon wurde in Form dunkelroter Kristalle vom Schmp. 144 bis 144,5° erhalten. *Bell* und *Driver* (l. c.) geben einen solchen von 151 bis 152° an. Die nach *Schotten-Baumann* erhaltene Benzoylverbindung zeigte nach 1maligem Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmp. von 109 bis 110° (Lit.-Schmp. 109 bis 109,8°).

Der *Methyläther (IX)* wurde durch Einwirkung von Dimethylsulfat-Alkali in der Siedehitze gewonnen. Schmp. des Rohproduktes 40 bis 45° (Eisenchloridreaktion negativ).

Oxydation¹² des p-Methoxy-lauroylphenols (IX).

0,5 g Methyläther wurden mit 3,5 cem HNO₃ (D = 1,12) 25 Stdn. im Ölbad auf 120 bis 130° erhitzt. Aus der klaren Lösung schieden sich beim Erkalten leicht gelbe Kristallnadeln ab. Nach Abdampfen der Salpetersäure wurde in wenig Äther aufgenommen, von etwas schwerer ätherlöslichen Anteilen abgetrennt und der teilweise kristallisierende Äthereindampfrestand mehrmals mit Wasser ausgekocht. Aus der im Vak. eingeengten Wasserlösung wurden 0,12 g eines Kristallisates erhalten, das einen unscharfen Schmp. von 150 bis 195° zeigte. (Ein ähnlich unscharf schmelzendes Produkt wurde durch Vak.-Sublimation erhalten.) Die thermische Analyse nach *Kofler* ergab, daß das erhaltene Kristallgemisch eine durch Anissäure verunreinigte Molekülverbindung von Anissäure mit Nitroanissäure darstellte.

¹¹ J. chem. Soc. London 1930, 280.

¹² Vgl. *Krafft*, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 3181 (1888).