

Über einige Derivate der p-Aminosalicylsäure (PAS)¹.

Von

H. Bretschneider und W. Klötzer.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 12. Juli 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 26. Okt. 1950.)

Die aufsehenerregenden experimentellen Beobachtungen *J. Lehmanns*² über die *in vitro* Wirksamkeit der p-Aminosalicylsäure (PAS) (I) auf Tuberkelbazillen, an die sich bemerkenswert günstige klinische Beobachtungen³ schlossen, forderten zu einer intensiven Bearbeitung dieser Verbindung heraus, welche durch Arbeiten von *Erlenmeyer*⁴, *Wessely*⁵ und *J. Sheehan*⁶ leicht zugänglich gemacht wurde. Ohne vollständig sein zu wollen, sei bezüglich der Umformungsarbeiten an der PAS auf Mitteilungen von *Hurni*⁷, *Spring*⁸ und *Benedikt*⁹ verwiesen, aus welchen weitere Literaturstellen zugänglich sind. Sämtliche obgenannten Arbeiten haben Umformungen am unveränderten Skelett der PAS oder Synthesen von Stellungsisomeren zum wesentlichen Inhalt. Gegenstand dieser Mitteilung hingegen sind durch Homologisierung der PAS hervorgehende Derivate, in welchen das p-Stickstoffatom durch ein C-Atom vom Kern getrennt ist, im einfachsten Fall die 4-Aminomethylsalicylsäure (III), dem Übergang Prontalbin-Marfanil entsprechend. Diese Verbindung (III) wurde kürzlich aus ähnlichen Erwägungen von *R. Kuhn* und Mitarbeitern¹⁰ dargestellt (dort PAMSA genannt) und bezüglich ihres antibakteriellen (keine Hemmwirkung durch p-Amino-

¹ Vgl. kurze Mittlg., Mh. Chem. **81**, 781 (1950).

² *J. Lehmann*, Lancet **250**, 14 (1946).

³ *Vallentin*, Svenska Läkartidningen **43**, 2047 (1946).

⁴ *H. Erlenmeyer* und Mitarbeiter, Helv. chim. Acta **31**, 988 (1948).

⁵ *F. Wessely*, *K. Benedikt* und *H. Bengler*, Mh. Chem. **79**, 185 (1948).

⁶ *J. Sheehan* und Mitarbeiter, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1665 (1948).

⁷ *H. Hurni* und *R. Hirt*, Helv. chim. Acta **32**, 378 (1949).

⁸ *F. S. Spring* und Mitarbeiter, J. chem. Soc. London **1949**, 1498.

⁹ *K. Benedikt* und *H. Eibl*, Mh. Chem. **81**, 419 (1950).

¹⁰ *R. Kuhn* und Mitarbeiter, Ber. dtsch. chem. Ges. **83**, 304 (1950).

benzoesäure im Gegensatz zu PAS) und biochemischen Verhaltens (gegenüber Redukton, mit welchem PAS ein gegenüber PABA instabiles Kondensationsprodukt liefert im Gegensatz zu III) genau charakterisiert. Das Wachstum der bei *R. Kuhn* untersuchten *aviären* Tuberkelbazillen in Nährlösung nach *Dubos* wurde durch (I) und (III) etwa gleich stark total gehemmt. Wir stellten¹¹ (III) auf fast gleiche Weise wie die oben genannten Autoren her. Aus (I) wurde über die Diazoniumverbindung⁵ die Nitrilosalicylsäure (II) dargestellt, deren Existenz als nicht isoliertes Zwischenprodukt von *Wessely*¹² kurz erwähnt wurde. Nach präparativer Ausarbeitung der nur unter genau einzuhaltenden Bedingungen zugänglichen Verbindung (II) (Ausbeute zirka 20%) wurde diese an Platinoxid in Egan.-Eg. hydriert und darauf das nicht näher charakterisierte Acetylderivat salzsauer zum schwach sauer reagierenden, leicht löslichen Chlorhydrat der 4-(ω -Aminomethyl)-salicylsäure (III) verseift. Von dieser Verbindung aus wurden nun verschiedene Abwandlungen der Aminogruppe angestrebt, von welchen aus Analogiegründen eine antibakterielle Wirksamkeit erhofft wurde. Umsatz von (III) mit S-Methylisothioharnstoffchlorid in ammoniakal. Lösung führte in guter Ausbeute zur 4-(ω -Guanidinomethyl)-salicylsäure (IV), einer in Wasser sehr schwer löslichen Verbindung. Leicht löslich ist hingegen das Hydrochlorid ihres Methylesters (IVa), das unter normalen Veresterungsbedingungen erhalten wurde. Als weitere eventuell chemotherapeutisch wirksame Gruppierung wurde die Amidinogruppierung angestrebt und dazu die Verbindung (II) in Dioxanlösung in das entsprechende Iminoätherchlorhydrat (V) übergeführt, welches durch Umsatz mit alkohol. Ammoniak die ebenfalls in Wasser sehr schwer lösliche 4-(Amidino)-salicylsäure (VI) lieferte. Als leicht lösliches Derivat wurde wiederum das entsprechende Methylesterchlorhydrat (VIa) hergestellt. Schließlich wurde als heterocyclische Abwandlung die Kondensation des Methylesterchlorhydrats (VIa) mit Acetessigestern und überschüssigem Natriummethylat in alkohol. Lösung durchgeführt. Das resultierende 2'-Oxy-4'-methyl-6'-(3-oxy-4-carbomethoxyphenyl)-pyrimidin (VII) wurde durch alkalische Verseifung in die in Bicarbonat leicht lösliche Carbonsäure (VIIa) übergeführt. Die Rückverwandlung von (VIIa) in den Ester (VII) (mit methanol. HCl) sowie die Einwirkung von Diazomethan verliefen normal und stützten die angenommene Konstitution. Mit Diazomethan entstand ein Dimethylderivat (Methoxylbestimmung), in welchem Carboxyl und heterocyclisches Hydroxyl als methyliert angenommen werden (VIIb). Diese Annahme stützt sich auf Befunde über die schwere Methylierbarkeit des Phenolhydroxyls der Salicylsäure¹³ und der 4-Aminosalicylsäure⁹,

¹¹ Vgl. Dissertation *W. Klötzer*, Innsbruck, Jänner 1950.

¹² *F. Wessely* und Mitarbeiter, *Mh. Chem.* **80**, 201 (1949).

¹³ *J. Herzig*, *Mh. Chem.* **24**, 889 (1903).

die beide mit Diazomethan nur das Methylesterderivat ergaben. Für die direkte Umwandlung der Carbonsäure (VI) in (VIIa) konnten keine Versuchsbedingungen ausfindig gemacht werden.

Anhangsweise seien noch Beobachtungen an einem aus Glucose und 4-Aminosalicylsäure (I) in Methanol erhaltenem Kondensationsprodukt erwähnt, dem auf Grund seiner Bildungsweise und großen Labilität vermutlich die Konstitution einer N-Glucosido-4-aminosalicylsäure (VIII) zukommt. Für die Reinigung der farblosen, gut kristallisierten Verbindung, welche keinen deutlichen Schmelz- oder Zersetzungspunkt aufweist, konnte kein geeignetes Kristallisationsmittel gefunden werden, so daß auch die Elementaranalyse keine völlig befriedigenden Werte ergab. Bei längerem Lagern treten auch bei trockener Substanz Zersetzungserscheinungen (Verfärbung) ein, die noch viel deutlicher in der Lösung des mit Hilfe von Bicarbonat leicht darstellbaren Natriumsalzes sich zeigen. So ist aus solchen Lösungen nur nach kurzem Stehen durch Essigsäure das Ausgangsmaterial fällbar. Warme verdünnte Salzsäure scheidet aus frischen und alten Lösungen 4-Aminosalicylsäure ab. Die Unbeständigkeit der Lösung des Natriumsalzes zeigt sich auch an einer starken Veränderung des spez. Drehwertes. Ein d-Glucose entsprechender Endwert konnte infolge Dunkelfärbung nicht beobachtet werden. Desgleichen konnte auch in solchen Lösungen keine für einen freien Zucker charakteristische o-Dinitrobenzol-Farbreaktion erhalten werden.

Daß den dargestellten Verbindungen eine chemotherapeutische Bedeutung zukommt, ist nach den in vitro-Prüfungen (siehe unten) auf tuberkulostatische Aktivität nicht sehr wahrscheinlich. Immerhin könnte, wie aus anderen Fällen bekannt, eine in vivo-Prüfung noch eine Revision der Beurteilung erbringen.

Wir verdanken der wissenschaftlichen Abteilung der Firma *Hoffmann-La Roche* A. G., Basel, folgende Mitteilung über die tuberkulostatische Aktivität der dargestellten Präparate:

Die PAS-Derivate wurden in fallenden Konzentrationen flüssigen *Dubos*-Nährmedien zugesetzt. Anschließend wurden die Nährböden mit Tuberkelbazillen vom Typus *humanus* oder vom Typus *bovinus* beimpft und die Kulturen 14 Tage bis 3 Wochen bei 37° bebrütet. In der nachstehenden Tabelle 1 sind die absoluten tuberkulostatischen Titer, das heißt die höchsten Präparatverdünnungen angegeben, welche das Wachstum der Impfkulturen eben noch vollständig zu unterbinden vermochten. Darüber hinaus entfalteten die Präparate, soweit sie überhaupt wirksam waren, in der Regel noch einen relativen tuberkulostatischen Effekt, der sich in einer partiellen Wachstumshemmung bzw. Wachstumsverzögerung anzeigte.

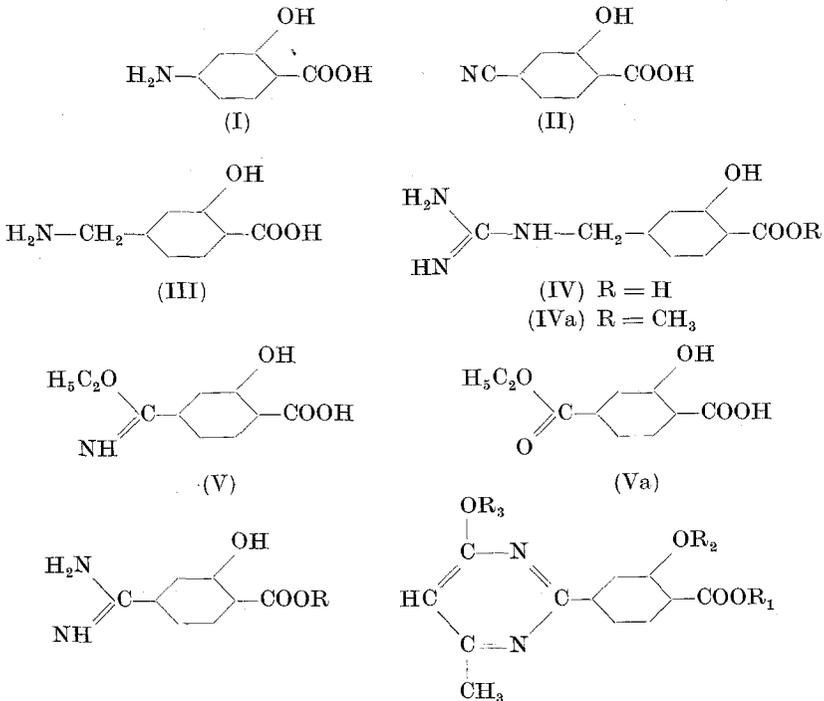
(VIIa) erwies sich als unwirksam, (VIa) zeigte nur ganz geringe anti-tuberkulöse Aktivität. Die übrigen Präparate sind im Vergleich zur PAS und Streptomycin schwache Tuberkulostatika; immerhin ist zu erwähnen, daß die Präparate (III) und (VIII) eine deutliche initiale Wachstumshemmung bewirken, die aber mit zunehmender Bebrütungs-

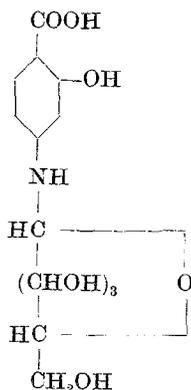
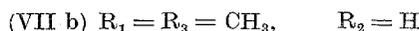
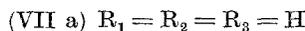
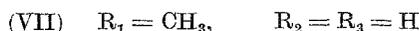
Tabelle 1. Absolute tuberkulostatische Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen vom

Präparat	Typus humanus H 37 rv	Typus bovinus B 3618
PAS (I) = 4-Aminosalicylsäure	1 : 1800000	1 : 5000
(III) = 4-(ω -Aminomethyl)-salicylsäure-chlorhydrat	1 : 10000	1 : 5000
(IVa) = Methylsterhydrochlorid der 4-(ω -guanidinomethyl)-salicylsäure	1 : 1000	1 : 1000
(VIa) = Methylsterhydrochlorid der 4-(Amidino)-salicylsäure	1 : 1000 ¹⁴	1 : 500 unwirksam
(VIIa) = 2'-Oxy-4'-methyl-6'-(3-oxy-4-carboxyphenyl)-pyrimidin	1 : 500 unwirksam	1 : 500 unwirksam
(VIII) = N-Glucosido-4-aminosalicylsäure	1 : 2000	1 : 2000

dauer sukzessive aufgehoben wird, so daß relativ niedrige, absolut tuberkulostatische Titer resultieren.

Formelübersicht.

¹⁴ Inkonstant.



(VIII)

Experimenteller Teil.

(Versuche: Dr. W. Klötzer.)

4-(Nitrilo)-salicylsäure (II).

Da unsere Versuchsanordnung nicht unerheblich von der kürzlich in der Literatur¹⁰ beschriebenen Darstellung abweicht und eine etwas höhere Ausbeute ergibt, sei sie hier mitgeteilt:

Die aus 11,48 g (0,075 Mol) PAS (I) und 5 g NaOH in 150 ccm Wasser bei 20° hergestellte Na-Salzlösung wurde mit einer Lösung von 5,5 g NaNO₂ in 80 ccm Wasser versetzt und möglichst tief gekühlt. Diese Lösung wird unter Rühren während 10 bis 15 Min. (bei größeren Ansätzen 20 Min.) in eine auf -15° abgekühlte HCl (62 ccm konz. HCl + 225 ccm Wasser) direkt eingetropft (Gelbfärbung). Eine geringe Stickstoffentwicklung ist bereits bemerkbar. Die Kupfercyanurlösung wurde nach Org. Synth. I (1947), S. 170 und 514 bereitet. (31,2 g CuSO₄ · 5 H₂O und 8,12 g NaCl in 100 ccm Wasser, 6,62 g NaHSO₃ und 4,37 g NaOH in 50 ccm Wasser. Isoliertes Chlorür in 50 ccm Wasser suspendiert und mit 16,3 g NaCN in 25 ccm Wasser versetzt.) Zu der so bereiteten, auf -5° gekühlten und mit 150 ccm Äther überschichteten Kupfercyanurlösung wird unter starkem Rühren die kühl gehaltene Diazolösung innerhalb 5 bis 10 Min. zufließen gelassen (starke Gasentwicklung, die gegen Ende der Zugabe nachläßt).

Darauf wird von einem schlecht filtrierbaren Niederschlag möglichst abdekantiert. Die dunkle Ätherlösung wird von der wäßr. Lösung abgetrennt und die wäßr., kongosaurer Lösung noch 2mal mit je 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der vereinigten Ätherlösungen wird in etwa 100 bis 150 ccm siedendem Wasser gelöst und unter Zusatz von etwas Tierkohle einige Min. gekocht und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Das Produkt scheidet sich in weißen verfilzten Nadeln ab (ungefähr 1,2 g).

Dann wird der oben erwähnte, schlecht filtrierbare Niederschlag mit

etwa 100 bis 150 ccm Wasser aufgekocht, etwas Tierkohle hinzugefügt und rasch durch einen Heißwassertrichter filtriert. Es kristallisieren 1,5 g Substanz. Die beiden Produkte (1,2 g und 1,5 g) werden vereinigt und nochmals aus 200 ccm Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Ausbeute: 2,4 g = 19%, Schmp. 227 bis 229° u. Zers. Dieses Produkt gelangte zur Analyse.

$C_8H_9O_3N$ (163,12). Ber. C 58,91, H 3,09, N 8,59.

Gef. C 58,92, H 3,33, N 8,61.

Ein im Hochvak. (100 bis 120° Luftbadtemp.) sublimiertes Präparat zeigte den von *R. Kuhn*¹⁰ angegebenen, etwas höheren Zersp. von 233°.

4-(ω -Aminomethyl)-salicylsäure-chlorhydrat (III).

8,16 g (0,05 Mol) Nitril (II) werden in 100 ccm Acetanhydrid und 70 ccm Eisessig (Eisde frisch destilliert) unter leichtem Erwärmen gelöst. Dann wird unter Zugabe von 0,2 g Platinoxid bei Zimmertemp. unter 4 atü hydriert (Zeit ungefähr 20 Stdn.). Das Katalysatorfiltrat wird bei 80° Badtemp. im Vak. verdampft. Der zurückbleibende Sirup zeigt keine Eisenchloridreaktion (vermutlich O-, N-Acetylierung). Er wird mit 60 ccm halbkonz. HCl 75 Min. am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich gelbbraune Kristalle aus (Kältemischung). Durch Umlösen der trockenen Substanz aus Alkohol-Äther erhält man reinweiße Kristalle vom Zersp. 255 bis 260°. Durch Einengen der salzsauren Mutterlauge läßt sich ein weiterer Anteil isolieren. Ausbeute 6,1 g = 60%. Zersp. 255 bis 260°. Die Verbindung ist in Wasser mit ganz schwach saurer Reaktion leicht löslich.

$C_8H_{10}O_3NCl$ (203,6). Ber. C 47,19, H 4,95, Cl 17,04.

Gef. C 47,05, H 5,12, Cl 17,05.

4-(ω -Guanidinomethyl)-salicylsäure (IV).

0,6092 g (0,003 Mol) 4-(ω -Aminomethyl)-salicylsäurehydrochlorid (III) werden in 10 ccm konz. Ammoniak gelöst und mit einer Lösung von 0,876 g (0,006 Mol) S-Methylisothioharnstoff-hydrochlorid in 4 ccm konz. Ammoniak bei 20° versetzt. Nach 48stünd. Stehen wird das bald nach Beginn erscheinende Kristallinat abgesogen und mit verd. Ammoniak gewaschen. Durch Umkristallisieren aus siedendem Wasser (zirka 20fache Menge) erhält man die freie Aminosäure analysenrein. Lange Nadeln vom Zersp. 294°. Ausbeute: 0,6 g = 82% d. Th.

Die in kaltem Wasser schwer lösliche Substanz zeigt in konz. heißer Lösung stark violette Eisenchloridreaktion. In organ. Lösungsmitteln ist die freie Aminosäure praktisch unlöslich, desgleichen in schwachen Alkalien (Natriumbikarbonat, Ammoniak). Eher ist sie in n/10 HCl löslich, leicht in starker Säure und Ätzalkalien. In 5%iger Kalziumchlorid- und Magnesiumchloridlösung lassen sich 0,2%ige Lösungen bereiten.

$C_9H_{11}O_3N_3$ (209). Ber. C 51,70, H 5,30, N 20,10.

Gef. C 51,63, H 5,13, N 20,11.

Das Chlorhydrat der Aminosäure kann durch Versetzen der konz. Suspension in Wasser mit konz. HCl dargestellt werden. Man beobachtet vorübergehende Lösung, auf weiteren Säurezusatz tritt Abscheidung des Hydrochlorids ein. Nach dem Trocknen und Umlösen aus Methanol-Äther schmilzt die Substanz bei 225 bis 230° u. Zers.

$C_9H_{12}O_3N_3Cl$ (245,7). Ber. C 44,00, H 4,92, N 17,11, Cl 14,43.

Gef. C 44,13, H 5,03, N 16,99, Cl 14,09.

Das Hydrochlorid ist in Wasser sehr schwer löslich. Beim Versuch, es aus heißem Wasser umzukristallisieren, erhält man unter Freiwerden von HCl (stark kongosaure Reaktion der Mutterlauge) die halogenfreie, oben beschriebene Aminosäure.

Methylesterhydrochlorid (IVa).

0,8 g 4-(ω -Guanidinomethyl)-salicylsäure (IV) werden mit 20 ccm abs. Methanol versetzt und mit trock. HCl gesättigt. Man beobachtet vorübergehende Lösung der Suspension und neuerlichen Ausfall. Nach $3\frac{1}{3}$ stünd. Kochen und Stehen über Nacht wurde im Vak. der Trockenrest hergestellt. Nach Aufnahme in 50 ccm Wasser, Filtration von unveränderter Säure (IV), wurde erneut der Vakuum eindampfrest hergestellt. Dieser wurde in Methanol aufgenommen und mit Äther gefällt. Nach nochmaligem Umlösen wurden 0,82 g = 84% d. Th. vom Zersp. 119 bis 120° erhalten. Die Verbindung ist in Wasser mit neutraler Reaktion, in Methanol und starkem Alkali löslich, unlöslich in Äther und Natriumbikarbonat. Sie zeigt schwächere und mehr ins Rötliche gehende Eisenchloridreaktion. Laut Analyse liegt in der bei 50° und 0,01 Torr. über P_2O_5 getrockneten Verbindung ein Monohydrat vor.

$C_{10}H_{14}O_3N_3Cl \cdot H_2O$ (277,70). Ber. C 43,63, H 5,08, N 15,10.

Gef. C 43,25, H 5,04, N 14,99.

4-(Carbimino-äthoxy)-salicylsäure-hydrochlorid (V).

1,63 g 4-(Nitrilo)-salicylsäure (II) (0,01 Mol) und 0,9 g (0,02 Mol) Äthanol werden in 20 ccm trockenem Dioxan gelöst und bei 0° trock. HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 4 bis 5 Stdn. beginnt die Kristallisation, nach 36stünd. Stehen bei Zimmertemp. wird abgesogen und mit Dioxan gewaschen. Ausbeute: 1,85 g = 76% d. Th. (durch Einengen der Mutterlauge noch zu verbessern). Die ohne Zers. nicht umkristallisierbare Verbindung (siehe unten) schmilzt bei 270 bis 273° u. Zers.

$C_{10}H_{12}O_4NCl$ (245,66). Ber. C 48,88, H 4,92, N 5,70.

Gef. C 48,63, H 5,17, N 5,74.

Beim Versuch, das Chlorhydrat durch Lösen in warmem Alkohol und Fällen mit Äther zu reinigen, wird Ammonchloridbildung bemerkt, während die Substanz in Lösung bleibt. Nach Filtrieren von Ammonchlorid und Verdampfen des Alkohols erhält man Kristalle vom Schmp. 125° u. Zers., die nach Umkristallisieren aus Wasser den konstanten Schmp. von 135° u. Zers. erreichen. Die Verbindung enthält kein ionogenes Chlor und keinen Stickstoff mehr. Auf Grund der Analyse dürfte die 4-(Carboxyäthyl)-salicylsäure (Va) vorliegen.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210,18). Ber. C 57,14, H 4,79. Gef. C 56,42, H 4,88.

4-(Amidino)-salicylsäure (VI).

1,8 g des 4-(Carbiminoäthoxy)-salicylsäurehydrochlorids (V) werden in 30 ccm bei 0° mit Ammoniak gesättigtem, abs. Alkohol gelöst, worauf alsbald Trübung erfolgt. Man erwärmt in der Druckflasche 5 Stdn. auf 70°. Die erkaltete Lösung wird vom gebildeten (VI) und Ammonchlorid abfiltriert

und letzteres durch Auswaschen mit Wasser entfernt (Chlorfreiheit des Filtrates). Ausbeute: 1,2 g = 75% d. Th., bis 340° nicht schmelzende Kristalle. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und org. Lösungsmitteln und nur löslich in starken Säuren und Alkalien. Infolge der schwierigen Reinigung zeigt die Analyse der schwer verbrennbaren Substanz etwas Asche und zu tiefen C- und N-Wert.

$C_8H_8O_3N_2$ (180,16). Ber. C 53,33, H 4,47, N 15,55.

Gef. C 52,99, H 4,36, N 15,00.

Methylesterhydrochlorid (VIa).

1,2 g Amidinoverbindung (VI) werden in 35 ccm abs. Methanol suspendiert und trock. HCl bis zur Sättigung eingeleitet (vorübergehende Lösung und neuerlicher Ausfall). Dann wird 8 Stdn. am Rückfluß gekocht, wobei klare Lösung nach 2 Stdn. erfolgt. Der im Vak. hergestellte Trockenrückstand wird mit 20 ccm Wasser versetzt und von Unlöslichem durch ein dichtes Filter getrennt. Der erneut hergestellte Trockenrest wird in Methanol aufgenommen und mit Äther gefällt. Ausbeute: 1,2 g = 80% d. Th.; bis 340° nicht schmelzende Kristalle, welche im Gegensatz zu (VI) in Wasser leicht und mit neutraler Reaktion löslich sind. (VIa) ist weiterhin in Methanol und starkem Alkali, nicht jedoch in Natriumbikarbonat löslich und gibt wie (IVa) ins Rötliche spielende, schwächere Eisenchloridreaktion. Zur Befreiung der Verbindung von hartnäckig anhaftenden anorganischen Verunreinigungen wurden 0,5 g der Substanz in 15 ccm abs. Methanol gelöst und über 10 g methanolbefeuchtetes Aluminiumoxyd filtriert und mit weiteren 15 ccm Methanol nachgewaschen. Nach Einengen des Filtrates (Vak.) auf 8 ccm und Zugabe von etwas HCl-Gas gesättigtem Äther wurde mit abs. Äther gefällt. Die nunmehr aschefreie Substanz zeigte infolge sehr schwerer Verbrennlichkeit zu tiefen C-Wert. Die stimmenden H- und N-Werte sowie weitere Umsetzungen (siehe unten) lassen an der zuge teilten Struktur keinen Zweifel.

$C_9H_{11}O_3N_2Cl$ (230,65). Ber. C 46,86, H 4,80, N 12,15.

Gef. C 44,22 (?), H 4,77, N 11,95.

2'-Oxy-4'-methyl-6'-(3-oxy-4-carbomethoxyphenyl)-pyrimidin (VII).

Zur Lösung von 0,461 g ($\frac{2}{100}$ Mol) 4-Amidino-salicylsäure-methylesterchlorhydrat (VIa) und 0,5 g Acetessigester (zirka $\frac{4}{100}$ Mol) in 10 ccm abs. Methanol wurden 0,12 g Na (zirka $\frac{4}{100}$ Mol), gelöst in 5 ccm Methanol, zugefügt. Intensive Gelbfärbung und Trübung der Lösung (Natriumchlorid). Nach 2 Min. Rückflußerhitzen auf dem Wasserbad wurde bei 60° und 20 Torr. der Trockenrest hergestellt. Man nahm in zirka 15 ccm W. auf und klärte unter Kohlezusatz. Auf Versetzen mit verd. HCl bis zur kongosäuren Reaktion trat eine dichte weiße Fällung auf. Aus 70 ccm 80% Methanol umgelöst, erhält man 0,5 g (80% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 242°. Die Verbindung ist in Wasser sehr schwer löslich, unlöslich in $NaHCO_3$, leicht löslich dagegen in heißem Methanol und Ätzalkali. Eisenchlorid gibt rotbraune Färbung in methanol.-wäßr. Lösung.

$C_{13}H_{12}O_4N_2$ (260,24). Ber. C 60,00, H 4,65, N 10,76.

Gef. C 60,19, H 4,41, N 10,68.

2'-Oxy-4'-methyl-6'-(3-oxy-4-carboxy-phenyl)-pyrimidin (VIIa).

1,0 g (VII) wurde in 20 ccm Methanol und 50 ccm 2 n NaOH gelöst und 90 Min. auf dem Wasserbad rückflußerhitzt. Man filtrierte kalt unter Kohlezusatz und brachte mit verd. HCl (1 : 1) auf pH 4. Der entstandene Niederschlag wurde möglichst trocken gesaugt, in 100 ccm heißem Methanol gelöst, filtriert und dem Filtrat 100 ccm heißes Wasser zugefügt. Es kristallisierten 0,85 g (90% d. Th.) vom Schmp. 312° u. Zers. Die Säure ist in Wasser und kaltem Methanol sehr schwer löslich, leicht in siedendem Methanol und mit neutraler Reaktion in der ber. Menge (1 Mol) kalter NaHCO₃-Lösung. Zur Analyse wurde die Substanz 15 Stdn. bei 118° und 0,05 Torr getrocknet.

C₁₂H₁₀O₄N₂ (246,21). Ber. C 58,53, H 4,90, N 11,38.

Gef. C 58,50, H 4,05, N 11,57.

Rückverwandlung von (VIIa) zu (VII).

0,1 g (VIIa) wurden in 10 ccm abs., mit trock. HCl-Gas gesättigtem Methanol 1½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Der im Vak. hergestellte Trockenrest wurde mit kalter, verd. Natriumbikarbonatlösung digeriert. Die isolierte, mit Wasser gewaschene Verbindung (0,1 g) war nach Schmp. und Mischprobe (242°) ident mit der oben beschriebenen Verbindung (VII).

Dimethylderivat von (VIIa).

0,12 g (VIIa) (0,0005 Mol) in 10 ccm Methanol suspendiert, wurden mit 3fachem Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Verbindung geht unter Gasentwicklung rasch in Lösung. Nach 2½stünd. Stehen wurde auf ungefähr 7 ccm eingedampft. Es kristallisierten 0,12 g weiße Nadeln vom unscharfen Schmp. 170°. Nach Digerieren mit kalter verd. Natriumbikarbonatlösung und 2maligem Umkristallisieren aus Methanol zeigte die Verbindung den konstanten Schmp. 172°, wobei bei 130° eine Umwandlung der Kristallform zu beobachten ist. Die in verd. KOH zum Unterschied von (VII) und (VIIa) schwerlösliche Verbindung zeigt, in wäßr. warmem Methanol gelöst, keine Eisenchloridreaktion.

C₁₄H₁₄O₄N₂ (274,26). Ber. C 61,3, H 5,10, OCH₃ 22,6.

Gef. C 61,3, H 5,24, OCH₃ 22,08.

N-Glucosido-4-aminosalicylsäure (VIII).

1,8 g d-Glucose (0,01 Mol) und 1,85 g 4-Aminosalicylsäure (I) (0,012 Mol) werden durch Kochen in 20 ccm abs. Methanol in etwa 15 Min. in Lösung gebracht. Nach weiteren 30 Min. Erwärmen auf etwa 60° setzt Kristallisation ein. Der Ansatz wird langsam erkalten gelassen und dann auf Eis gestellt. Der isolierte, kristallisierte Niederschlag wird mit etwas kaltem Methanol und anschließend mit Aceton gewaschen. 2,6 g (= 57% d. Th.) mit keinem definierten Schmp. oder Zersp. Die Verbindung färbt sich bei ungefähr 160° dunkel, die Kristallstruktur bleibt jedoch weit über diese Temp. hinaus gut erhalten. (VIII) ist in Wasser relativ schwer löslich, das durch Versetzen mit 1 Mol Natriumbikarbonat darstellbare Natriumsalz ist dagegen sehr leicht löslich. Die Säure (VIII) ist unzersetzt nicht umkristallisierbar und wird beim Lagern braun. Labilität und schwierige Reinigungsmöglichkeit spiegeln sich in den Analysenwerten wider.

$C_{13}H_{17}O_8N$ (315,27). Ber. C 49,52, H 5,43, N 4,44.

Gef. C 48,89, H 5,95, N 4,10.

Die Drehung der Verbindung wurde in der mit 1 Mol Na-Bikarbonat bereiteten Lösung des Natriumsalzes bestimmt und zu $[\alpha]_D^{20} = -112,0^\circ$ gefunden [ber. auf eingewogene Säure: $c = 9,45$ (W.), $\alpha_D = -10,6^\circ$]. Die nicht konstant bleibende, sondern auf plus zu ansteigende Drehung zeigt die Unbeständigkeit der Lösung des Natriumsalzes. Nach 22 Stdn. wurde ein $[\alpha]_D^{20} = -58,2^\circ$ gefunden, nach 48 Stdn. $[\alpha]_D^{20} = -44,4^\circ$. Von einer weiteren Verfolgung mußte infolge eintretender Dunkelfärbung Abstand genommen werden. Präparativ ist die Hydrolyse des Glucosids nach 8tägigem Stehen der Lösung daran zu bemerken, daß im Gegensatz zu frisch bereiteten Lösungen des Natriumsalzes auf Essigsäurezusatz in der Kälte keine Fällung (Glucosidsäure VIII) eintritt. Mit warmer HCl (1:1) ist aus frischen und gestandenen Lösungen des Natriumsalzes 4-Aminosalicylsäure fällbar.