

Über neue Acylverbindungen des p-Aminophenols*

Von

Alfred Pongratz und Konrad L. Zirm

Aus dem Forschungslabor der Lannacher Heilmittel G. m. b. H., Lannach,
Steiermark, Leiter: Prof. Dr. Dr. *K. L. Zirm*

(Eingegangen am 16. Dezember 1961)

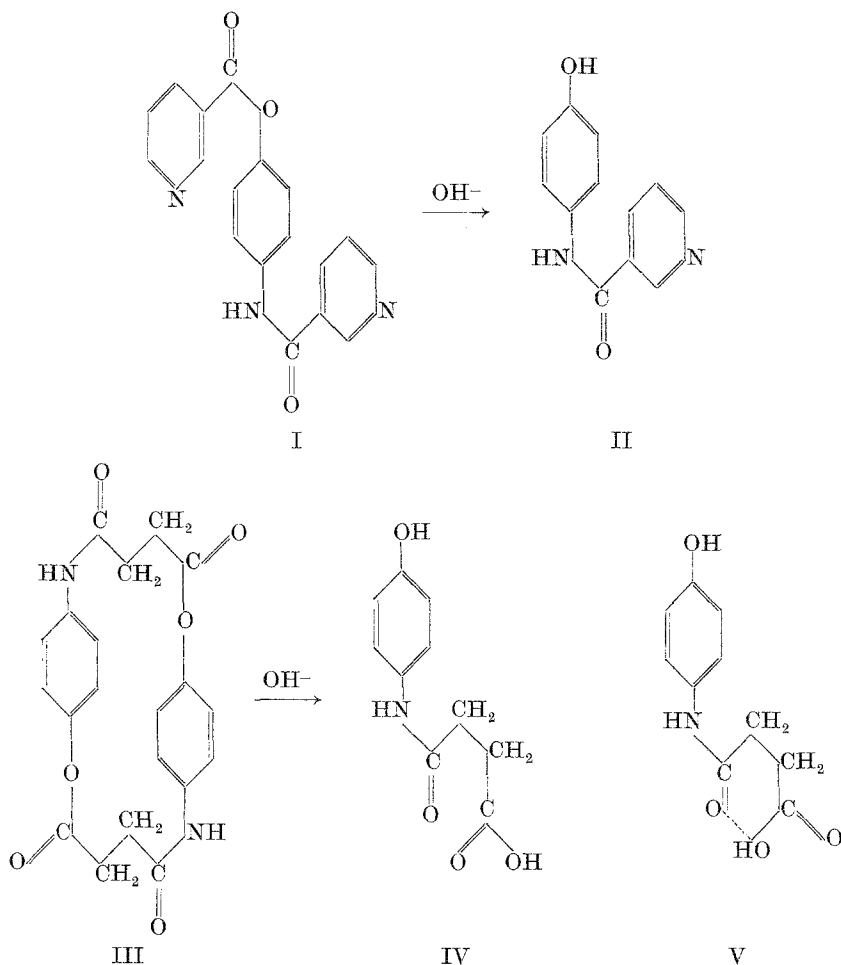
Die Verwendung des Äthyläthers von p-Acetylaminophenol als mild wirkendes Analgeticum („Phenacetin“) ist lange bekannt. Pharmakologische Untersuchungen¹ haben ergeben, daß als eigentlich wirksames Agens nicht das Phenacetin, sondern das p-Acetylaminophenol anzusehen ist. Aus diesem Grunde haben wir den Acylrest an der Aminogruppe des p-Aminophenols abgewandelt, um auf diese Weise Stoffe zu erhalten, welche neue pharmakodynamische Wirkungen besitzen. Als Acylreste haben wir die Nicotinoyl- sowie die Succinoylgruppe am Aminostickstoff eingebaut². Zweckmäßig geht man hierbei so vor, daß zunächst sowohl die Amino- als auch die Hydroxylgruppe im p-Aminophenol substituiert wird, wobei die erhaltenen Esteramide des p-Aminophenols schon bei Raumtemperatur im Milieu einer n-Natronlauge den als Ester gebundenen Acylrest abspalten, während unter diesen Umständen die N-Acylgruppe erhalten bleibt. Die Synthesen wurden so ausgeführt, daß jeweils p-Aminophenolhydrochlorid mit Nicotinsäureanhydrid bzw. Bernsteinsäureanhydrid verschmolzen wurde; hiebei wird der an der Aminogruppe gebundene Chlorwasserstoff jeweils abgespalten; er wird jedoch bei Verwendung von Nicotinsäureanhydrid wieder an den Pyridinstickstoff gebunden, entweicht aber gasförmig bei der Einwirkung von Bernsteinsäureanhydrid auf p-Aminophenolhydrochlorid. Man erhält bei der Umsetzung von p-Aminophenolhydrochlorid mit Nicotinsäureanhydrid, wie dies nicht anders zu erwarten ist, p-Aminophenol-nicotinsäureester-

* Herrn Prof. Dr. *A. Zinke* zur Vollendung des 70. Lebensjahres gewidmet.

¹ *L.-O. Boréus* und *F. Sandberg*, *Acta Physiol. Scand.* **28**, 261, 266 (1953); *Chem. Abstr.* **47**, 12641f, g.

² Ö. Pat. Anm. A/3562/59.

amid (I), jedoch bei der Einwirkung von Bernsteinsäureanhydrid ein Ringsystem, entsprechend der Formel (III). Auch die bis-Bernsteinsäure-esteramidverbindung des p-Aminophenols spaltet die Esterbindung bei der Behandlung sowohl mit n-Lauge als auch mit Sodalösung leicht auf,



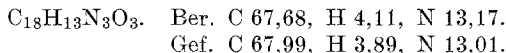
wobei sich p-(Hydroxy-phenylamid)-bernsteinsäure (IV oder V) bildet. Die Esteramidverbindungen des p-Aminophenols mit Nicotinsäure und Bernsteinsäure sowie die Amide sind in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich, sie sind aber gut kristallisiert. Zur Darstellung des p-Nicotinoylaminophenols (II) kann man aber auch so vorgehen, daß nur der für die Acylierung der Aminogruppe erforderliche Anteil an Nicotinsäure zur Einwirkung gelangt; jedoch ist es dann zweckmäßig, die Synthese in Gegenwart von Pyridin bei Raumtemperatur durchzuführen. Daraus geht

hervor, daß unter diesen zuletzt genannten Versuchsbedingungen die Säureamidbildung vorzugsweise verläuft, denn man erhält hierbei 4-Nicotinoylaminophenol und keine Esteramidverbindung, die aber auch in guter Ausbeute bei der Einwirkung der Komponenten bei erhöhter Temperatur in Gegenwart von Pyridin erhalten wird. Über das pharmakologische Verhalten dieser neuen Verbindungen wird später an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

1. 4-Nicotinoylaminophenol-nicotinsäureester

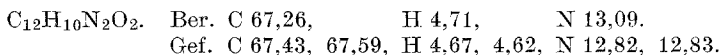
a) *In der Schmelze*: 13 g p-Aminophenolhydrochlorid und 70 g Nicotinsäureanhydrid werden vermischt, im Bade geschmolzen und bei 130—135° unter Rühren erhitzt; schon nach wenigen Min. wird die Masse krümelig; die Reaktion tritt also sehr rasch ein. Anschließend wird nach dem Erkalten die Reaktionsmasse gepulvert, mit 300 ml Wasser versetzt und NaHCO₃ in Anteilen eingetragen, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist. Man sammelt auf dem Filter, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet. Ausb. 31,0 g. Für die Analyse wird 1 g aus 60 ml Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Glänzende Kristalle, Schmp. 223,0°. In verd. H₂SO₄ löst sich die Verbindung auf, in verd. HCl ist sie schwer löslich.



b) *In Pyridin*: 14,6 g p-Aminophenolhydrochlorid und 55 g Nicotinsäureanhydrid werden in 45 ml Pyridin suspendiert. Beim Übergießen der Mischung mit dem Pyridin springt die Reaktion rasch an; zur Vervollständigung wird $\frac{3}{4}$ Stdn. auf dem Dampfbad unter Rühren erwärmt, wobei sich ein dicker Kristallbrei bildet. Nach dem Erkalten, Verdünnen mit Wasser und Behandeln mit NaHCO₃ werden nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen 31,2 g der Verbindung gewonnen; sie schmilzt bei 222,0—223,5° und ist identisch mit der nach a) erhaltenen.

2. 4-Nicotinoylaminophenol

a) *Aus obigem Ester*: 1 g 4-Nicotinoylaminophenol-nicotinsäureester wird fein gepulvert und mit 15 ml n-NaOH übergossen. Man schüttelt öfters um, wobei nach $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Stdn. sich eine Lösung gebildet hat, die man allenfalls filtriert; in das klare Filtrat trägt man NaHCO₃ ein, wodurch sich 4-Nicotinoylaminophenol kristallin abscheidet. Man sammelt auf dem Filter, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 0,45 g. Nach dem Umkristallisieren aus 25 ml Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man die Verbindung in Form rein weißer Kristalle vom Schmp. 252—253°. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, löslich in verd. NaOH und verd. HCl, mäßig löslich in heißem Alkohol.



b) *Aus p-Aminophenolhydrochlorid und Nicotinsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin*: 14,65 g p-Aminophenolhydrochlorid und 25 g Nicotinsäureanhydrid werden mit 28 ml Pyridin übergossen und einige Stdn. bei Raumtemp.

unter öfterem Umschütteln belassen. Hierauf verdünnt man mit 70 ml Wasser, bringt die gebildete Nicotinsäure unter Zusatz von NaHCO_3 in Lösung, sammelt den Niederschlag auf dem Filter, wäscht mit Wasser und trocknet ihn. Das Rohprodukt schmilzt bei $243\text{--}249^\circ$, ist also noch nicht völlig rein, löst sich aber zum überwiegenden Teil augenblicklich in n-NaOH, woraus beim Zusatz von NaHCO_3 das 4-Nicotinoylaminophenol auskristallisiert, welches nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen in einer Menge von 16,5 g vorliegt. Der Schmp. der so erhaltenen Verbindung liegt ebenfalls bei $252\text{--}253^\circ$. Damit ist der Nachweis erbracht, daß unter diesen Bedingungen vorzugsweise die Aminogruppe vor der Hydroxylgruppe acyliert wird.

3. Bis-p-Aminophenolbernsteinsäureesteramid

(Aus p-Aminophenolhydrochlorid und Bernsteinsäureanhydrid)

5 g Bernsteinsäureanhydrid werden bei einer Badtemp. von $130\text{--}135^\circ$ zum Schmelzen gebracht und in diese Schmelze 3 g p-Aminophenolhydrochlorid eingerührt. Der Eintritt der Reaktion ist daran zu erkennen, daß alsbald HCl entbunden wird; in dem Maße, als die Reaktion fortschreitet, wird die ursprüngliche Schmelze krümelig und die HCl-Entwicklung hört auf. Nach $\frac{3}{4}$ stdg. Reaktionszeit wird der Prozeß beendet, die krümelige Masse gepulvert und in warmes Wasser eingetragen, um das überschüssige Bernsteinsäureanhydrid als Bernsteinsäure in Lösung zu bringen. Man sammelt die rückbleibenden Kristalle auf dem Filter, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 3,4 g. Für die Reindarstellung wird die Verbindung aus Eisessig umkristallisiert, wonach sie bei $276\text{--}277^\circ$ schmilzt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Ber. C 62,80, H 4,75, N 7,33. Gef. C 63,32, H 4,66, N 7,21.

4. 4-Succinoylaminophenol

1 g (bis)-p-Aminophenolbernsteinsäureesteramid wird in 15 ml n-NaOH eingetragen und unter öfterem Umschütteln darin $1\frac{1}{2}$ Stdn. belassen. Die Flüssigkeit hat inzwischen eine hell rotbraune Farbe angenommen; sodann wird mit Eisessig angesäuert und mit n-HCl auf pH 2 eingestellt, wobei reichlich Kristalle ausfallen. Man sammelt nach einiger Zeit auf dem Filter, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus heißem Wasser unter Zusatz von Aktivkohle um; man erhält die Verbindung in Form feiner, weißer, zu Bündeln verwachsener Nadeln. Schmp. $176\text{--}177^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Ber. C 57,39, H 5,30, N 6,70.
Gef. C 57,78, 57,91, H 5,16, 5,02, N 6,79, 6,74.