

Über alkylierte p-Aminosalizylsäuren*.

Von

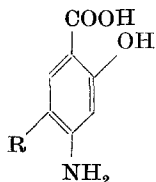
F. Wessely, H. Eibl und G. Friedrich.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

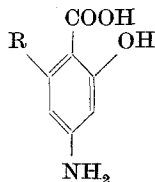
(Eingelangt am 14. Dez. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 17. Jan. 1952.)

Seit der Entdeckung der tuberkulostatischen Wirkung der p-Aminosalizylsäure (= PAS) durch J. Lehman¹ und der Einführung dieser Verbindung in die Therapie der menschlichen Tuberkulose hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Mängel dieses Chemotherapeuticums — schnelle Ausscheidung und die im Vergleich zu Streptomycin geringe Fähigkeit, die Ausbildung neuer tuberkulöser Herde zu verhindern — durch eine Variation des Grundmoleküls zu verbessern. Es liegt über dieses Gebiet eine sehr umfangreiche Literatur vor, auf die hier nicht eingegangen werden kann². Im wesentlichen wurden Substitutionen verschiedenster Art an den drei funktionellen Gruppen der PAS vorgenommen; es konnten aber dabei, bezogen auf die molare Wirksamkeit, keine besser wirksamen Derivate erhalten werden.

Wir nahmen uns vor, den Einfluß einer Substitution von Kernwasserstoff der PAS durch Alkylreste auf die tuberkulostatische Wirkung zu untersuchen und stellten zu diesem Zweck 5- und 6-alkylierte p-Aminosalizylsäuren der Formeln I bis V dar:



- I: R = CH₃
II: R = C₂H₅
III: R = n-C₅H₁₁

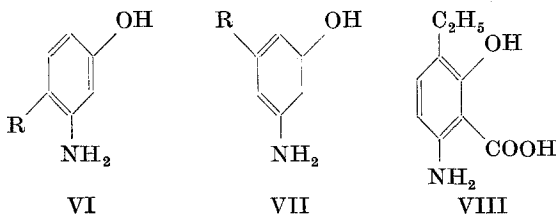


- IV: R = CH₃
V: R = C₂H₅

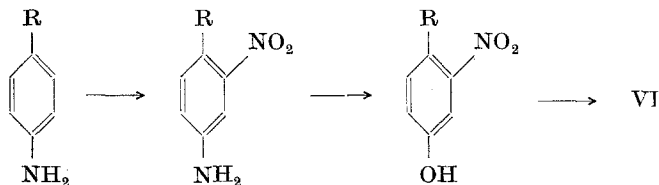
* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 60. Geburtstag.

¹ J. Lehman, Svensk Läkare, 43, 2029 (1946).

² In der Dissertation von H. Eibl, Univ. Wien 1951, ist das diesbezügliche Schrifttum ausführlich enthalten. Dort findet sich auch ausführliches experimentelles Material über die Versuche zur synthetischen Darstellung



Diese Verbindungen sollten durch direkte Einführung der Karboxylgruppe in die entsprechenden Aminophenole der Typen VI und VII gewonnen werden. Zu deren Synthese wurden mehrere Wege versucht, von welchen sich einige aber als ungangbar erwiesen². Schließlich wurden die m-Aminophenole vom Typus VI von den p-Alkylanilinen ausgehend dargestellt:



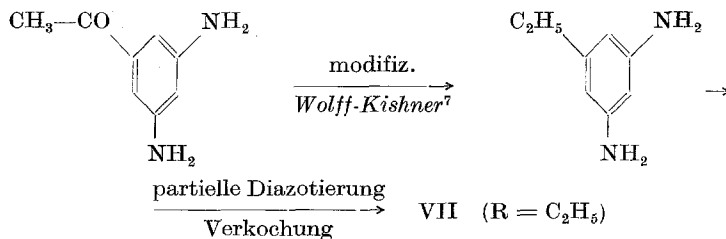
Die Einführung der Karboxylgruppe erfolgte nach den bei der Darstellung der PAS angewandten Verfahren³, von welchen das von F. Wessely und Mitarbeitern³ ausgearbeitete die besten Ausbeuten, wenn auch weniger reine Präparate ergab. Für den Eintritt der Karboxylgruppe kommen bei den Aminophenolen vom Typus VI die beiden ortho-Stellungen zur phenolischen OH-Gruppe in Betracht. Daß tatsächlich die 5-alkylierten p-Aminosalizylsäuren entstehen, wurde für das Äthyl-derivat bewiesen. Diese Verbindung hat die Konstitution II, denn Diazotierung des Methylsters und Verkochung der Diazoniumverbindung liefert den Ester der 2,4-Dioxy-5-äthyl-benzoesäure.

Es wurde auch in das 2-Oxy-4-amino-äthylbenzol vom Schmp. 159 bis 160°, das durch Aminierung des 2,4-Dioxy-äthylbenzols zugänglich ist, die Karboxylgruppe eingeführt. Dabei entstand eine Oxy-amino-äthyl-benzoesäure der Konstitution VIII. Dies wurde durch Ersatz der NH_2 -Gruppe gegen die OH-Gruppe bewiesen. Bei diesem Austausch entstand nicht der Ester der 2,4-Dioxy-5-äthyl-benzoesäure, wie es bei einem Eintritt der Karboxylgruppe in para-Stellung zur OH-Gruppe zu erwarten gewesen wäre. Daß bei der Aminierung von 2,4-Dioxy-der 5- und 6-alkylierten p-Aminosalizylsäuren und der entsprechenden Zwischenprodukte.

³ H. Erlenmeyer, R. Prijs, E. Sorkin und E. Suter, *Helv. chim. Acta* **31**, 988 (1948). — J. Sheehan, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1665 (1948). — F. Wessely, K. Benedikt und H. Bengel, *Mh. Chem.* **79**, 185 (1948).

äthylbenzol tatsächlich das 2-Oxy-4-amino-äthylbenzol entstand, mußte sichergestellt werden. Vor Beginn unserer Arbeit lagen nur Angaben von *Hartung* und Mitarbeitern⁴ vor, die 4-Alkylresorzine nach einer ähnlichen Methode wie die von uns angewandte aminierten. Sie nahmen, ohne einen Konstitutionsbeweis zu führen, an, daß die NH_2 -Gruppe an Stelle der zur Äthylgruppe p-ständigen OH-Gruppe eintritt. Die von den oben erwähnten Autoren angenommene Konstitution konnten wir dadurch beweisen, daß das von uns dargestellte 4-Oxy-2-amino-äthylbenzol (Typus VI) mit dem bei der Aminierung von Äthylresorzin erhaltenen Oxyaminoäthylbenzol nicht identisch war. Auch die Aminierung von Resacetophenon führte zu einem 2-Oxy-4-amino-acetophenon vom Schmp. 136° , da es zu dem 2-Oxy-4-amino-äthylbenzol (Schmp. 159 bis 160°) reduziert werden konnte. 2-Oxy-4-amino-acetophenon wurde schon von *Gibson* und *Levin*⁵ aus m-Anisidin und Acetylchlorid nach der *Friedel-Crafts*schen Reaktion erhalten. Sie gaben einen Schmp. von 122° an; ebenso konnten *Erlenmeyer* und Mitarbeiter⁶ auf demselben Weg eine Verbindung gewinnen, die einen Schmp. von 124° aufwies. Auch wir haben auf diese Art das 2-Oxy-4-amino-acetophenon dargestellt und ein Produkt vom Schmp. 123° erhalten. Dieser Stoff muß aber eine schwer abtrennbare Verunreinigung enthalten, da er ebenso wie das von uns erhaltene bei 136° schmelzende 2-Oxy-4-amino-acetophenon zum 2-Oxy-4-amino-äthylbenzol reduziert werden kann.

Von den Aminophenolen vom Typus VII wurde das Methylderivat durch Aminierung des Orzins als eine bei 139° schmelzende Verbindung erhalten. Das Äthylderivat (Schmp. 116°) konnte auf folgendem Weg, ausgehend vom symmetrischen Diaminoacetophenon, dargestellt werden.



Die Karboxylierung wurde auf die gleiche Art durchgeführt wie bei den 5-Alkyl-p-aminosalizylsäuren. Dabei entstanden die Säuren IV und V.

⁴ W. H. Hartung, L. J. Minnick und H. F. Koehler, J. Amer. chem. Soc. **63**, 507 (1941).

⁵ C. S. Gibson und B. Levin, J. chem. Soc. London **1931**, 2402.

⁶ H. Erlenmeyer, E. Sorkin und W. Vögtli, Helv. chim. Acta **32**, 1275 (1949).

⁷ G. Lock, Die Chemie **58**, 79 (1945).

In der folgenden Tabelle 1 sind die Schmelzpunkte sowie die gegen die PAS durchwegs geringere tuberkulostatische Wirkung in vitro der erhaltenen Säuren und ihrer Ester angegeben.

Tabelle 1⁸.

Verbindung	Schmelzpunkte		Neg. Log. der mol. Konz., bei der eine 50%ige Wachstums- hemmung stattfindet	
	Säure	Ester	Säure	Ester
PAS.....	—	—	5,3	3,6
I.....	167° ⁹ (Zers.)	129°	3,0	2,6
II.....	153—154° (Zers.)	96—97°	3,0	2,6
III.....	137—138° (Zers.)	71—72°	3,0	2,3
IV.....	159° (Zers.)	—	3,6	—
V.....	144° (Zers.)	—	3,6	—
VIII.....	183° (Zers.)	103—104°	—	(2,6) ¹⁰

Experimenteller Teil.

5-Alkyl-p-amino-salizylsäuren.

4-Oxy-2-amino-toluol wurde nach der Angabe von O. Wallach¹¹ erhalten.

4-Oxy-2-amino-äthylbenzol gewannen wir ausgehend vom p-Äthylanilin.

4-Oxy-2-nitro-äthylbenzol. 4,5 g Sulfat des 4-Amino-2-nitro-äthylbenzols¹² wurden in 24 ml 55%iger Schwefelsäure gelöst und vorsichtig mit 7 ml 20%iger NaNO₂-Lösung bei 0° diazotiert, die Lösung des Diazoniumsalzes in 150 ml siedende 55%ige Schwefelsäure eingegossen. Nach halbstündigem Erhitzen wurde mit Ammoniak schwach saure Reaktion eingestellt und ausgeäthert. Ätherrückstand: 2,8 g dunkelbraunes Öl, das ist 80% d. Th. Die weitere Reinigung erfolgte durch Wasserdampfdestillation, wobei ein hellgelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, erhalten wurde.

4-Oxy-2-amino-äthylbenzol. 1,5 g gereinigtes Nitroprodukt wurden mit 5 g Zinkgrieß und 50 ml 2 n HCl reduziert. Aus der salzsauren Lösung wurde die nicht umgesetzte Nitroverbindung abgetrennt und das Amin durch die übliche Aufarbeitungsmethode gewonnen. Nach der Destillation bei

⁸ Die Austestung der tuberkulostatischen Wirkung wurde nach der von H. Hurni und R. Hirt [Helv. chim. Acta **32**, 378 (1949)] angegebenen Methode durchgeführt, wobei die Konzentrationsabstufung in einer Reihe von 10^{-2,0}, 10^{-2,3}, 10^{-2,6}, 10^{-3,0} usw. erfolgte.

⁹ L. Lash und O. Haller (Chem. Zbl. **1931** II, 1927) gaben einen Schmp. von 164° an.

¹⁰ Die in Klammern gesetzte Konzentration bedeutet, daß der Nährboden gesättigt war, ohne daß eine Wachstums hemmung zu beobachten gewesen wäre.

¹¹ O. Wallach, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 2833 (1882).

¹² J. Nelson und E. Day, J. chem. Soc. London **1930**, 252.

125 bis 130°/1 Torr wurde durch Umlösen aus Alkohol das reine Amin gewonnen. Schmp. 134°. Ausbeute 1,1 g, das ist 89% d. Th.

$C_8H_{11}ON$. Ber. C 70,04, H 8,08. Gef. C 69,79, H 8,00.

4-Oxy-2-amino-n-amylobenzol wurde auf demselben Wege wie das Äthylprodukt gewonnen.

4-Amino-2-nitro-n-amylobenzol. 8,2 g p-Amino-n-amylobenzol wurden bei 50° in 100 g konz. Schwefelsäure eingetragen und auf — 10° abgekühlt. Die Nitrierung erfolgte mit einer Mischung von 5,1 g 61%iger HNO_3 und 7 g H_2SO_4 bei + 5°. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wurde das Reaktionsprodukt auf 250 g Eis gegossen und das Sulfat des 4-Amino-2-nitro-n-amylobenzols abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 10,5 g, das ist 77% d. Th. Das Sulfat schmilzt unscharf bei 200°. Das freie Amin wurde aus 60%igem Alkohol umkristallisiert. Gelbe Blättchen vom Schmp. 88°.

4-Oxy-2-nitro-amylobenzol. Die Diazotierung und Verkochung erfolgte in der gleichen Weise wie beim 4-Oxy-2-nitro-äthylbenzol angegeben. Wir konnten aus 5 g 4-Amino-2-nitro-amylobenzol 1 g reines Phenol als gelbes Öl erhalten (19% d. Th.).

Auch das *4-Oxy-2-amino-amylobenzol* wurde analog dem Äthylprodukt hergestellt. Aus 1 g Oxy-nitro-amylobenzol entstanden 0,7 g des Amins, das sind 88% der theoretischen Ausbeute. Nach Reinigung durch Destillation bei 167 bis 170°/1 Torr und Umlösen aus Alkohol und dann aus Wasser schmolz das Produkt bei 108°.

$C_{11}H_{17}ON$. Ber. C 73,71, H 9,50. Gef. C 73,39, H 9,13.

Karboxylierung der 4-Oxy-2-amino-alkylbenzole.

Die Karboxylierung wurde nach F. Wessely und Mitarbeitern³ mit der 10fachen Menge K_2CO_3 unter 40 atü CO_2 -Druck bei 150° im Autoklaven durchgeführt. Die Säuren wurden nach der üblichen Methode isoliert. Die Ausbeuten an rohen Säuren betrugen 80 bis 90% d. Th. Die Reinigung erfolgte durch Filtration der alkohol. Lösung über Tierkohle, da die Säuren beim Erhitzen sehr leicht CO_2 abspalten. Die Methylester der Säuren wurden durch Methylierung mit Diazomethan dargestellt. Schmelzpunkte der Säuren und ihrer Ester siehe Tabelle I.

*5-Methyl-PAS*⁹.

5-Methyl-PAS-methylester.

$C_9H_{11}O_3N$. Ber. C 59,66, H 6,12. Gef. C 59,39, H 6,22.

5-Äthyl-PAS.

$C_9H_{11}O_3N$. Ber. C 59,66, H 6,12. Gef. C 59,32, H 6,26.

5-Äthyl-PAS-methylester.

$C_{10}H_{13}O_3N$. Ber. C 61,52, H 6,71. Gef. C 62,03, H 6,68.

5-n-Amyl-PAS-methylester.

$C_{13}H_{19}O_3N$. Ber. N 5,90. Gef. N 6,03.

Die 5-Alkyl-p-amino-salicylsäuren gaben alle in Wasser eine intensiv violette Eisenchloridreaktion.

5-Äthyl-β-resorzylsäuremethylester aus *5-Äthyl-PAS-methylester*. 100 mg Äthyl-PAS-ester wurden in 4 n H_2SO_4 diazotiert (Zugabe von 70 mg $NaNO_2$

in 2 ml Wasser bei 0°). Die Verkochung zum Phenol erfolgte in 50%iger CuSO_4 -Lösung unter CO_2 -Atmosphäre. Nach Isolierung und entsprechender Reinigung lag der Schmp. des 5-Äthyl- β -resorzylsäureesters bei 126°. Mischschmp. mit dem nach *S. M. Sethna* und *R. C. Shak*¹³ hergestellten Produkt zeigte keine Depression.

2-Oxy-6-amino-3-äthylbenzoesäure.

2-Oxy-4-amino-äthylbenzol.

a) Aus Äthylresorzin durch Aminierung: 3 g Äthylresorzin wurden mit 1,8 g NH_4Cl und 9 ml 10%igem NH_3 in bekannter Weise¹⁴ aminiert. Dabei entstanden 1,63 g rohes 2-Oxy-4-amino-äthylbenzol, das ist 54% d. Th., während 1,4 g Äthylresorzin zurückgewonnen werden konnten. Das Aminophenol zeigte nach Umlösen aus Äther einen Schmp. von 159 bis 160°.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}$. Ber. N 10,23. Gef. N 10,49.

b) Aus Resacetophenon: Die Aminierung von Resacetophenon wurde genau so durchgeführt wie diejenige von Äthylresorzin und lieferte 45% d. Th. an rohem 4-Amino-2-oxy-acetophenon. Dieses wurde bei 0,1 Torr destilliert und als Sulfat umkristallisiert. Das freie Amin wurde aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umgelöst. Schmp. 136°.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 9,27. Gef. N 9,15.

Die Reduktion des 4-Amino-2-oxyacetophenons wurde nach der von *G. Lock*⁷ modifizierten *Wolff-Kishner*-Methode durchgeführt. Aus 1,5 g Oxy-amino-acetophenon konnten so 1,3 g unreines 2-Oxy-4-amino-äthylbenzol erhalten werden, das ist 95% d. Th. Nach Destillation im Vak. aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 159 bis 160°. In der Mischung mit dem Aminierungsprodukt des Äthylresorzins wurde keine Depression beobachtet.

Karboxylierung des 2-Oxy-4-amino-äthylbenzols.

Bei der Karboxylierung mit K_2CO_3 unter CO_2 -Druck³ erhielten wir aus 0,95 g Aminophenol, 0,79 g einer stark verunreinigten 2-Oxy-6-amino-3-äthylbenzoesäure (VIII). Eine Reinigung der Säure durch Umkristallisieren aus Alkohol und Dioxan führte zu einem Produkt vom Zersp. 183 bis 184°, das jedoch noch nicht ganz farblos war. Diese Substanz zeigte eine braune Eisenchloridreaktion mit grünlichem Stich. Zur näheren Charakterisierung der Verbindung wurde ihr Methylester mit Diazomethan dargestellt. Dieser kristallisierte aus Petroläther in langen Nadeln und zeigte einen Schmp. von 103 bis 104°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 61,52, H 6,71, OCH_3 15,9.

Gef. C 61,43, H 6,97, OCH_3 15,9.

Die Veresterung wurde außerdem mit methylalkohol. Salzsäure versucht. Wir konnten aber auf diesem Weg keinen Ester vom Schmp. 104° erhalten, sondern gewannen etwa 95% der Säure unverändert zurück.

2,6-Dioxy-3-äthylbenzoesäuremethylester aus 2-Oxy-6-amino-3-äthylbenzoesäuremethylester.

0,295 g des Oxy-amino-äthylbenzoesäureesters wurden in 1,5 g Eisessig gelöst, mit 0,45 ml konz. HCl versetzt und in der Kälte vorsichtig mit einer wäßr. Lösung von 0,18 g NaNO_2 diazotiert. Die Verkochung zum 2,6-Dioxy-

¹³ *S. M. Sethna* und *R. C. Shak*, J. chem. Soc. London 1938, 1066.

¹⁴ *Frdl.* 2, 14 (1888).

3-äthyl-benzoesäuremethylester erfolgte in derselben Weise wie bei der Diazoniumverbindung des 5-Äthyl-PAS-methylesters. Die bikarbonat-unlösliche, laugelösliche Fraktion des Reaktionsproduktes lieferte bei der Destillation (70 bis 90°/0,02 Torr) ein stickstoffreies Öl, das wir auf keine Weise zur Kristallisation bringen konnten.

$C_{10}H_{12}O_4$. Ber. C 61,21, H 6,17. Gef. C 60,65, H 6,21.

Äthylresorzin aus 2-Oxy-6-amino-3-äthyl-benzoesäuremethylester.

Bei einem weiteren Versuch wurde die Diazoniumverbindung des 2-Oxy-6-amino-3-äthyl-benzoesäuremethylesters in die siedende Mischung von einem Teil 66%iger H_2SO_4 und einem Teil gesättigter Na_2SO_4 -Lösung eingegossen. Die Hauptmenge verwandelte sich dabei in eine dunkle Masse. Aus der laugelöslichen bikarbonat-unlöslichen Fraktion konnte in ganz geringer Menge Äthylresorzin erhalten werden, wie wir durch Schmp. und Mischschmp. festgestellt haben.

6-Alkyl-p-amino-salicylsäuren.

Diese wurden durch Karboxylierung der symmetrischen Oxyamino-alkylbenzole erhalten.

3-Oxy-5-aminotoluol.

20 g Orzin, 10 g NH_4Cl , 30 ml 25%iges NH_3 und 20 ml Wasser wurden 12 Std. lang auf 180° erhitzt. Nach Isolierung des Oxyaminotoluols wurde dieses durch Umkristallisation aus Wasser und dann aus Methylalkohol als Kristalle vom Schmp. 139° erhalten. Ausbeute 9,7 g, das sind 79% d. Th.

C_7H_9ON . Ber. C 68,27, H 7,37. Gef. C 67,85, H 7,28.

3-Oxy-5-amino-äthylbenzol.

3,5-Diamino-äthylbenzol. 0,8 g symmetrisches Diaminoacetophenon, hergestellt nach der Methode von L. Berend und F. Heymann¹⁵, wurde mit Hydrazinhydrat nach G. Lock⁷ zum 3,5-Diaminoäthylbenzol reduziert. Das isolierte Produkt wurde aus Aceton-Äther (1:10) umkristallisiert. Schmp. 126 bis 127°, Ausbeute 0,52 g, das sind 72% d. Th.

3-Oxy-5-amino-äthylbenzol stellten wir nach der zur Gewinnung von m-Aminophenol aus m-Phenylendiamin angewandten Methode her¹⁶. Nach Vakuumdestillation wurde aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 115 bis 116°, Ausbeute 30% d. Th.

Die Karboxylierung wurde genau so wie bei den 4-Oxy-2-amino-alkylbenzolen durchgeführt. Die Reinigung erfolgte durch Filtration der Lösung der Säuren in 80%igem Aceton über Tierkohle. Beide Säuren gaben in wäßr. Lösung eine intensiv violette Eisenchloridreaktion. Schmelzpunkte siehe Tabelle 1.

6-Methyl-PAS.

$C_8H_9O_3N$. Ber. C 57,48, H 5,43. Gef. C 57,37, H 5,36.

6-Äthyl-PAS.

$C_9H_{11}O_3N$. Ber. C 59,66, H 6,12. Gef. C 59,21, H 6,18.

Die Mikro-C-, H-Analysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chem. Institutes durchgeführt.

¹⁵ L. Berend und F. Heymann, J. prakt. Chem. **65**, 290 (1902); **69**, 449 (1904).

¹⁶ D. R. P. 77131; Frdl. 4, 107 (1894).