

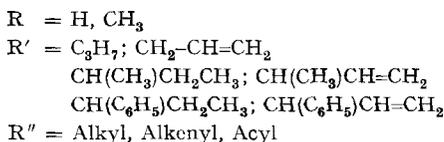
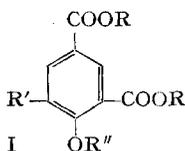
217. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger 5-Alkyl- und 5-Alkenyl-4-hydroxyisophtalsäuren und -Ester

von H. Mühle, H. Bänninger, L. Ernst und W. Meier

(23. VI. 66)

1. Einleitung. – Die 3,4,5-Trialkoxybenzoylgruppe, Baustein einiger hochwirksamer Naturstoffe wie Reserpin, Mezkalin und Colchicin, war schon oft Mittelpunkt arzneimittelsynthetischer Problemstellungen. So haben z. B. N-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-morpholid (Trioxazin), 3,4,5-Trimethoxybenzoyl-glycindiäthylamid (Trimeglamid), 4-(2-Dimethylaminoäthoxy)-N-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-benzylamin (Trimethobenzamid) und N-(2'-Amino-6'-methyl-3'-pyridylmethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (Trimethamid) als Sedativa, Hypnotica, Antiemetica und Hypotensiva [1] Eingang in die Therapie gefunden. Andererseits haben MOFFETT und Mitarbeiter vor kurzem zahlreiche Derivate der 4-Allyloxy-3,5-dipropyl-benzoesäure mit hoher Wirkung auf das Zentralnervensystem hergestellt und gezeigt, dass Alkoxygruppen des Trialkoxybenzoylskelettes ohne Verlust der biologischen Wirkung durch andere Reste, z. B. gesättigte oder ungesättigte Alkylreste oder Halogene, ersetzt werden können [2].

2. Problemstellung. – Ausgehend von diesen Befunden und im Bestreben, neu auf das Zentralnervensystem wirkende Verbindungen zu erhalten, haben wir von den 3- und 5-ständigen Alkoxygruppen des 3,4,5-Trialkoxybenzoylrestes die eine durch eine Carboxy- bzw. Carbomethoxygruppe, die andere durch gesättigte und ungesättigte Alkylreste ersetzt und so 5-substituierte Derivate vom Typus I der 4-Hydroxyisophtalsäure hergestellt¹⁾.

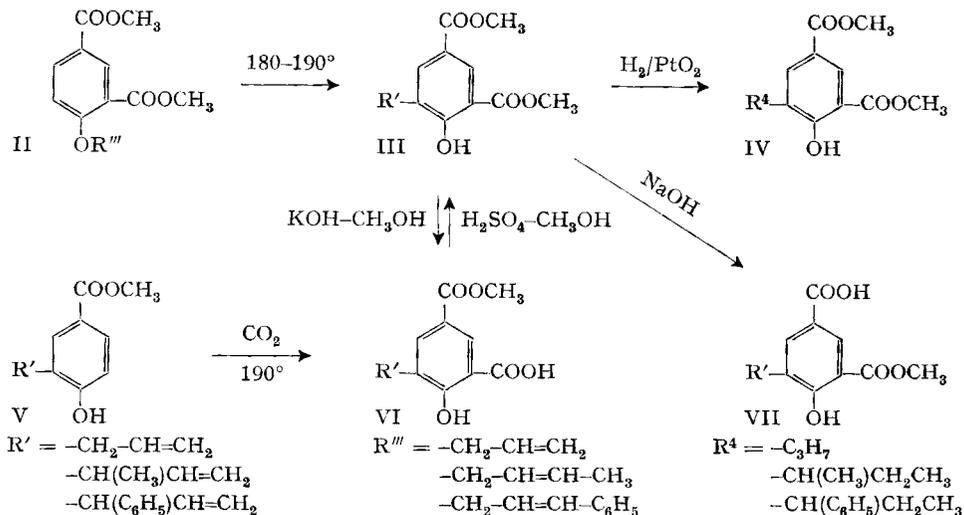


3. Synthesen. – 5-Allyl-4-hydroxy-isophtalsäure-dimethylester und in α -Stellung des Allylrestes substituierte Derivate (I; R = CH₃, R' = Allyl, α -Methylallyl (1-Buten-3-yl), α -Phenylallyl; R'' = H) lassen sich bequem durch CLAISEN-Umlagerung [4] der entsprechenden 4-Alkenyloxy-isophtalsäure-dimethylester II in praktisch quantitativen Ausbeuten herstellen, wenn Allyläther vom Typus II mehrere Stunden bei gewöhnlichem Druck ohne Lösungsmittel auf 180–190° erhitzt werden. Bei Erhöhung der Temperatur über 200° oder Anwendung von Diäthylanilin als Lösungsmittel war teilweise Abspaltung des Allylrestes zu beobachten. Der dabei gebildete

¹⁾ Zahlreiche andere Derivate der Isophtalsäure, so z. B. das 2- und 4-Hydroxy-, das 5-Nitro- u. 5-Halogen-4-hydroxy-, das 4,6-Dihydroxy- und das 5-Halogen-4,6-dihydroxy-Derivat sind in Hinblick auf mögliche analgetische, antipyretische, antiarthritische, antimykotische und anti-fermentative Wirkung von anderen Autoren hergestellt und geprüft worden [3].

4-Hydroxyisophtalsäureester liess sich nur mühsam von den gewünschten Umlagerungsprodukten III abtrennen.

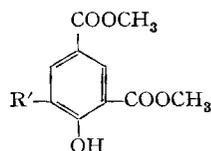
In Anlehnung an Versuche von HÄHLE [5] und ERLLENMEYER *et al.* [5] haben wir als weitere Möglichkeit der Synthese von III die Carboxylierung von 3-(1-Buten-3-yl)-4-hydroxy-benzoesäure-methylester (V, $R' = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$) untersucht. Alle



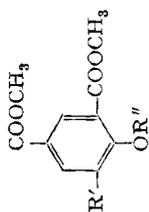
Carboxylierungsversuche in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumcarbonat misslingen jedoch, weil unter den üblichen Reaktionsbedingungen [6] das Ausgangsmaterial an die Wände des Reaktionsgefässes sublimierte und nicht mehr mit dem Alkalisalz in Berührung stand. Bessere Resultate erhielten wir durch Überführung

Tabelle 1.

5-Alkenyl- und 5-Alkyl-4-hydroxyisophtalsäure-dimethylester III bzw. IV



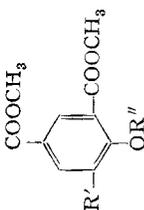
Nr.	R'	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse	
				% C	% H
1	C_3H_7	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252,27)	66° Petroläther	Ber. 61,89 Gef. 61,70	6,39 6,37
2	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (266,29)	88° Bzl-Petroläther	Ber. 63,14 Gef. 63,22	6,81 6,86
3	$\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (328,36)	82° Bzl-Petroläther	Ber. 69,50 Gef. 69,22	6,14 5,92
4	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250,25)	63° Petroläther	Ber. 62,39 Gef. 62,29	5,64 5,62
5	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (264,26)	42° Petroläther	Ber. 63,62 Gef. 63,79	6,10 6,27
6	$\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (326,34)	87° Äthanol	Ber. 69,93 Gef. 69,78	5,56 5,69

Tabelle 2. 5-Alkyl- und 5-Alkyl-4-acyloxyisophtalsäure-dimethylester I ($R=CH_3$)

Nr.	R'	R''	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr n/°C	Smp. Lösungsmittel	Analyse	
						% C	% H
7	C ₃ H ₇	COCH ₃	C ₁₅ H ₁₈ O ₆ (294,30)		65° Bzl-Petroläther	Ber. 61,21 Gef. 61,21	6,17 6,18
8	C ₃ H ₇	COC ₄ H ₉	C ₁₈ H ₂₄ O ₆ (336,38)		35° Bzl-Petroläther	Ber. 64,30 Gef. 64,18	7,19 6,94
9	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	COCH ₃	C ₁₆ H ₂₀ O ₆ (308,34)		92° Petroläther	Ber. 62,35 Gef. 62,60	6,54 6,58
10	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	COC ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₂ O ₆ (322,36)	127-130°/0,05 ²⁾ 1,5023/23		Ber. 63,38 Gef. 63,44	6,88 6,95
11	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	COC ₃ H ₇	C ₁₉ H ₂₄ O ₆ (336,39)	134-136°/0,05 ²⁾ 1,5096/23		Ber. 64,30 Gef. 64,12	7,19 7,01
12	CH ₂ -CH=CH ₂	COCH ₃	C ₁₅ H ₁₆ O ₆ (292,29)		41° Bzl-Petroläther	Ber. 61,64 Gef. 61,62	5,52 5,68
13	CH ₂ -CH=CH ₂	COC ₃ H ₇	C ₁₇ H ₂₀ O ₆ (320,35)		53° Petroläther	Ber. 63,88 Gef. 63,74	6,41 6,29
14	CH ₂ -CH=CH ₂	COC ₄ H ₉	C ₁₈ H ₂₂ O ₆ (334,37)		41° Petroläther	Ber. 64,66 Gef. 64,81	6,63 6,62
15	CH(CH ₃)CH=CH ₂	COCH ₃	C ₁₆ H ₁₈ O ₆ (306,32)		45° Bzl-Petroläther	Ber. 62,80 Gef. 62,74	5,88 5,92
16	CH(CH ₃)CH=CH ₂	COC ₃ H ₇	C ₁₈ H ₂₂ O ₆ (334,37)	151°/0,3 1,5153/22		Ber. 64,65 Gef. 64,73	6,63 6,54
17	CH(CH ₃)CH=CH ₂	COC ₄ H ₉	C ₁₉ H ₂₄ O ₆ (348,40)	175°/0,5 1,5203/22		Ber. 65,50 Gef. 65,33	6,94 7,00
18	CH(C ₆ H ₅)CH=CH ₂	COCH ₃	C ₂₁ H ₃₀ O ₆ (368,39)	174°/0,07 ²⁾ 1,5239/22		Ber. 68,47 Gef. 68,41	5,47 5,61
19	CH(C ₆ H ₅)CH=CH ₂	COC ₄ H ₉	C ₂₄ H ₃₆ O ₆ (410,47)	163°/0,01 ²⁾ 1,5251/22		Ber. 73,07 Gef. 72,84	6,64 6,77

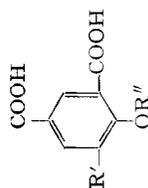
2) Destillation im Kugelrohr; Temp. im Luftbad gemessen.

Tabelle 3. 5-Alkaryl- und 5-Alkyl-4-alkoxyisophtalsäure-dimethylester I (R = CH₃)



Nr.	R'	R''	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr n _D ²⁰ /°C	Smp. Lösungsmittel	Analyse	
						% C	% H
20	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ (308,38)		34° Petroläther	Ber. 64,26 Gef. 64,47	7,19 7,28
21	C ₃ H ₇	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₆ H ₂₀ O ₅ (292,33)	157°/0,4 1,5190/24		Ber. 65,74 Gef. 65,80	6,90 6,91
22	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₇ H ₂₂ O ₅ (306,36)	152°/0,6 1,5193/24		Ber. 66,65 Gef. 66,54	7,24 7,16
23	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	C ₁₄ H ₁₆ O ₅ (264,28)	141°/0,25 1,5301/23		Ber. 63,62 Gef. 63,51	6,10 6,14
24	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₃ H ₅	C ₁₅ H ₁₈ O ₅ (277,30)	143°/0,2 1,5170/23		Ber. 64,73 Gef. 64,51	6,52 6,45
25	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₂₂ O ₅ (306,36)	154°/0,1 1,5164/24		Ber. 66,65 Gef. 66,44	7,24 7,27
26	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₆ H ₁₈ O ₅ (290,32)	174°/0,25 1,5308/24		Ber. 66,19 Gef. 65,99	6,25 6,20
27	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -C≡CH	C ₁₆ H ₁₆ O ₅ (288,30)		45° Bzl.-Petroläther	Ber. 66,64 Gef. 66,68	5,59 5,72
28	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₁₆ H ₁₈ O ₇ (322,32)		67° Äthanol	Ber. 59,62 Gef. 59,79	5,63 5,59
29	CH(CH ₃)CH=CH ₂	CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ O ₅ (278,31)	163°/0,25 1,5265/22		Ber. 64,72 Gef. 64,85	6,52 6,61
30	CH(CH ₃)CH=CH ₂	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₀ O ₅ (292,33)	138°/0,01 1,5182/22		Ber. 65,74 Gef. 65,60	6,90 6,94
31	CH(CH ₃)CH=CH ₂	C ₄ H ₉	C ₁₈ H ₂₄ O ₅ (320,37)	161°/0,01 1,5134/22		Ber. 67,48 Gef. 67,80	7,55 7,81
32	CH(CH ₃)CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₇ H ₂₀ O ₅ (304,34)	164°/0,05	32° Äthanol-Wasser	Ber. 67,09 Gef. 66,82	6,62 6,70
33	CH(CH ₃)CH=CH ₂	CH ₂ -C≡CH	C ₁₇ H ₁₈ O ₅ (302,33)		67° Bzl.-Petroläther	Ber. 67,53 Gef. 67,72	6,00 6,11
34	CH(CH ₃)CH=CH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₂ O ₅ (354,40)		40° Bzl.-Petroläther	Ber. 71,17 Gef. 70,96	6,26 6,32

Tabelle 4. 5-Alkenyl- und 5-Alkyl-4-hydroxy- bzw. -4-O-alkyl-isophthalsäure I (R = H)

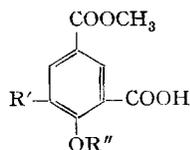


Nr.	R'	R''	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse	
					% C	% H
35	C ₃ H ₇	H	C ₁₁ H ₁₂ O ₅ (224,22)	260-264° Äthanol-Wasser	Ber. 58,92 Gef. 59,12	5,40 5,48
36	C ₃ H ₇	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₄ H ₁₈ O ₅ (264,28)	128° Essigester-Petroläther	Ber. 63,74 Gef. 63,62	6,18 6,10
37	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ O ₅ (238,24)	260° Äthanol-Essigester-Petroläther	Ber. 60,50 Gef. 60,42	5,90 5,81
38	CH ₂ -CH=CH ₂	H	C ₁₁ H ₁₀ O ₅ (222,20)	275° Methanol-Wasser	Ber. 59,46 Gef. 59,34	4,54 4,61
39	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	C ₁₂ H ₁₂ O ₅ (236,24)	218° Äthanol-Petroläther	Ber. 61,01 Gef. 60,92	5,12 5,15
40	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₄ O ₅ (250,25)	140° Essigester-Petroläther	Ber. 62,39 Gef. 62,30	5,64 5,66
41	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₁₈ O ₅ (278,30)	160° Essigester-Petroläther	Ber. 64,73 Gef. 64,72	6,52 6,53
42	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₄ H ₁₄ O ₅ (262,27)	145° Methanol-Wasser	Ber. 64,11 Gef. 63,89	5,38 5,45
43	CH(CH ₃)CH=CH ₂	H	C ₁₂ H ₁₂ O ₅ (236,24)	257° Methanol-Wasser	Ber. 61,12 Gef. 61,01	5,27 5,12
44	CH(CH ₃)CH=CH ₂	CH ₃	C ₁₃ H ₁₄ O ₅ (250,25)	158° Essigester-Petroläther	Ber. 62,39 Gef. 62,51	5,64 5,49
45	CH(CH ₃)CH=CH ₂	C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₁₈ O ₅ (278,22)	174° Essigester-Petroläther	Ber. 64,73 Gef. 64,98	6,52 6,61
46	CH(CH ₃)CH=CH ₂	C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₀ O ₅ (292,34)	170° Essigester	Ber. 65,74 Gef. 65,51	6,90 6,87
47	CH(CH ₃)CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₅ H ₁₆ O ₅ (276,29)	157° Essigester	Ber. 65,21 Gef. 65,01	5,84 5,90
48	CH(C ₆ H ₅)CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂₀ H ₁₈ O ₅ (338,36)	152-156° Bzl-Petroläther	Ber. 70,99 Gef. 70,68	5,36 5,59

von V ($R' = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$) in das entsprechende Natrium- oder Kalium-Phenolat und anschliessende Carboxylierung bei ca. 190° und 50 atü Anfangsdruck während 4–5 Stunden. Bei Temperaturen über 200° lagen die Ausbeuten wesentlich tiefer [7]. Zur Vergrösserung der Oberfläche wurde das Phenolat als solches oder, nach Auftragen auf Kieselgur, mit RASCHIG-Ringen aufgelockert. In der Absicht, die entstandene Carboxylgruppe zu neutralisieren, setzten wir in einigen Versuchen wasserfreies K_2CO_3 zu. Doch konnten die Ausbeuten dadurch nicht gesteigert werden.

Die so erhaltenen 5-Alkyl(bzw. 5-Alkenyl)-3-carboxy-4-hydroxy-benzoesäureester VI wurden durch Kochen mit Methanol-Schwefelsäure in die Dimethylester übergeführt (vgl. Tabelle 5). Diese waren mit den aus II erhaltenen Estern III identisch. Durch katalytische Hydrierung der Dimethylester III mit Platinoxid erhielt man quantitativ die in der Seitenkette gesättigten Derivate IV (vgl. Tabelle 1). Auf gleiche Weise lassen sich die durch Alkenylreste substituierten Verbindungen VI und VII mit Wasserstoff absättigen. Von den Verbindungen III und IV wurden mit Säurechloriden oder Säureanhydriden und Pyridin verschiedene O-Acylderivate [8] (Tabelle 2), mit Alkylhalogeniden und Natriummethanolat Äther (Tabelle 3) hergestellt. Das Natriummethanolat kann durch Kaliumcarbonat in Methyläthylketon ersetzt werden, mit

Tabelle 5. 5-Alkenyl- und 5-Alkyl-4-hydroxy-
bzw. -alkoxy-3-carboxy-benzoesäure-methylester I, ($R = \text{CH}_3$ bzw. H)



Nr.	R'	R''	Bruttoformel Smp. (Mol.-Gew.)	Lösungsmittel	Analyse	
					% C	% H
49	C_3H_7	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (238,24)	$164\text{--}168^\circ$ Methanol-Wasser	Ber. 60,50 Gef. 60,67	5,92 6,09
50	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (252,27)	$192\text{--}194^\circ$ Äthanol-Wasser	Ber. 61,89 Gef. 61,92	6,39 6,38
51	$\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (236,22)	158° Äthanol-Wasser	Ber. 61,01 Gef. 60,84	5,12 5,23
52	$\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$	CH_3	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250,25)	71° Essigester-Heptan	Ber. 62,39 Gef. 62,45	5,64 5,67
53	$\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$	C_2H_5	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (264,28)	101° Methanol-Wasser	Ber. 63,62 Gef. 63,58	6,10 6,15
54	$\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276,29)	$94\text{--}97^\circ$ Benzol-Petroläther	Ber. 65,20 Gef. 65,09	5,84 5,71
55	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (250,25)	188° Äthanol-Wasser	Ber. 62,39 Gef. 62,64	5,64 5,76
56	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (264,28)	119° Äthanol-Wasser	Ber. 63,89 Gef. 63,64	5,75 5,69
57	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{--CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (290,32)	99° Methanol-Wasser	Ber. 66,19 Gef. 66,32	6,25 6,42

Vorteil vor allem beim Umsatz mit Allyl- und Propargylhalogeniden. Da viele der synthetisierten Äther ölig sind, wurden sie durch Verseifen der Estergruppen mit überschüssiger wässrig-methanolischem KOH in die entsprechenden kristallinen Dicarbonsäuren (Tabelle 4) übergeführt.

Die durch Carboxylierung von V erhaltenen Monomethylester VI sind auch durch partielle Verseifung der Dimethylester III mit berechneten Mengen KOH und Wasser [9] [5] in guter Ausbeute herstellbar. Auf diese Weise konnten die nach der Carboxylierungsmethode nicht zugänglichen 4-Alkoxyderivate von VI erhalten werden (Tabelle 5). Die isomeren 3-Monomethylester VII können entweder durch Carboxylierung der entsprechenden 3-substituierten Salicylsäureester oder wesentlich einfacher durch Verseifen der Dimethylester III mit wässriger Natronlauge bei Zimmertemperatur erhalten werden [9]. Das unterschiedliche Verhalten der Carbomethoxygruppen der 5-Alkyl(bzw. Alkenyl)-4-hydroxy-isophthalsäureester III gegenüber verschieden starker Lauge ist durch die 4-ständige Hydroxylgruppe bedingt und wirkt sich auch in einer erschwerten Veresterung der 3-ständigen Carboxylgruppe aus. Die damit mögliche partielle Veresterung der in Tabelle 4 aufgeführten Dicarbonsäuren ist jedoch für präparative Zwecke weniger geeignet [10].

4. Pharmakologische Voruntersuchungen³⁾. – Vorläufige pharmakologische Untersuchungen der Verbindungen haben ergeben, dass einige Vertreter bei geringer Toxizität interessante analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung aufweisen. Bei einigen Derivaten (z. B. Nr. 23, 24, 29, 30, Tabelle 3) konnten ausserdem bemerkenswerte sedative und spasmolytische Eigenschaften festgestellt werden. Bei diesen Untersuchungen haben sich interessante Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung ergeben, über die an anderer Stelle berichtet wird. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die antiphlogistische Wirkung, geprüft am Ovalbuminoedem [12], durch O-Acylierung (z. B. Nr. 15, 16, 17, Tabelle 2), die analgetische im Heizplattentest [13] hingegen durch O-Alkylierung verstärkt wird. Gute analgetische Wirkung in verschiedenen Analgetestesten zeigte Verbindung Nr. 32.

5. Experimentelles. – Für jede Substitutionsart und Synthesemethode ist jeweils nur ein typisches Beispiel ausführlich beschrieben. Analysendaten und Eigenschaften aller übrigen analog hergestellten Verbindungen sind in den Tabellen 1–5 zusammengestellt.

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und nicht korrigiert. Zur Analyse wurde, wo nichts anderes bemerkt, 12 Std. bei 0,01 Torr/40° über P₂O₅ getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Methylenchlorid (oder im angegebenen Lösungsmittel), Waschen mit 2N HCl, 2N NaOH (oder 2N Na₂CO₃, wie angegeben) und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum. Die Dünnschichtchromatogramme mit Kieselsgel G als Adsorbens wurden nach STAHL [11] ausgeführt, die Flecke wurden durch J₂-Dämpfe sichtbar gemacht.

4-Allyloxy-isophthalsäure-dimethylester (II, R''' = CH₂-CH=CH₂). Zu einer Suspension von 105 g (0,5 Mol) 4-Hydroxyisophthalsäure-dimethylester [8] und 76 g (0,55 Mol) wasserfreiem K₂CO₃ in 400 ml Methyläthylketon gab man unter energischem Rühren 64 g (0,53 Mol) Allylbromid und erwärmte 8–10 Std. unter Rückfluss. Im Dünnschichtchromatogramm (Benzol-Chloroform 1:1) konnte dann kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Man filtrierte vom K₂CO₃ ab

³⁾ Diese Resultate verdanken wir Herrn Dr. H. RENKER und seinen Mitarbeitern, pharmakolog. Abtl., CHEM. FABRIK SCHWEIZERHALL.

und erhielt nach üblicher Aufarbeitung aus Benzol-Petroläther 114 g (91% d. Th.) 4-Allyloxy-isophthalsäure-dimethylester vom Smp. 40°.

$C_{13}H_{14}O_6$ (250,25) Ber. C 62,42 H 5,63% Gef. C 62,24 H 5,51%

Nach der gleichen Methode wurden 4-(Buten-(2)-yloxy)-isophthalsäure-dimethylester (II, $R''' = CH_2-CH=CH-CH_3$) Sdp. 100–105°/0,05 Torr und 4-Cinnamyloxy-isophthalsäure-dimethylester (II, $R''' = CH_2-CH=CH-C_6H_5$) Smp. 51° (Benzol-Petroläther) hergestellt.

5-Allyl-4-hydroxy-isophthalsäure-dimethylester (Tab. 1, Nr. 4). 100 g (0,4 Mol) 4-Allyloxy-isophthalsäure-dimethylester wurden allmählich auf 160–170° erwärmt, dann ca. 1 Std. bei dieser Temp. und 6–7 Std. auf 180–190° gehalten. Im Dünnschichtchromatogramm (Benzol-Chloroform 1:1) konnte nach dieser Zeit kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Zur Reinigung wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp. 154°/0,08 Torr. Das Öl erstarrte in der Vorlage. Aus Petroläther 81 g (81%) Kristalle vom Smp. 63°. Die auf gleiche Weise umgelagerten Produkte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

3-(1-Buten-3-yl)-4-hydroxy-benzoesäure-methylester (V, $R' = CH(CH_3)CH=CH_2$). 50 g (0,23 Mol) 4-Crotyloxybenzoesäure-methylester wurden ca. 7 Std. auf 180–190° erwärmt. Darnach konnte im Dünnschichtchromatogramm (Chloroform-Benzol 2:1) praktisch kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Das Rohprodukt destillierte bei 135°/0,01 Torr. Das zu einem Kristallbrei erstarrte Öl ergab aus Essigester-Petroläther 37,5 g (75%) Reinprodukt vom Smp. 93°.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,24) Ber. C 69,88 H 6,84% Gef. C 69,80 H 6,91%

3-Carboxy-4-hydroxy-5-(1-buten-3-yl)-benzoesäure-methylester (VI, $R' = CH(CH_3)CH=CH_2$, Tab. 5, Nr. 55). – a) Durch Carboxylierung: 10 g (0,048 Mol) 4-Hydroxy-3-(1-buten-3-yl)-benzoesäure-methylester wurden in 50 ml einer 5,5-proz. methylalkoholischen KOH-Lösung gelöst, die Lösung im Vakuum bei niedriger Temp. möglichst rasch abgedampft und der Rückstand bei 200° im Vakuum vollständig getrocknet. Das auf diese Weise erhaltene Kaliumphenolat wurde mit RASCHIG-Ringen aufgelockert und 4 Std. bei einem CO_2 -Anfangsdruck von 50 atü auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Produkt in Wasser gelöst, mit 2N HCl angesäuert, in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Aus Methanol-Wasser erhielt man 3,5 g (28%) reines Carboxylierungsprodukt vom Smp. 188°.

b) Durch partielle Verseifung von III ($R' = CH(CH_3)CH=CH_2$): 30 g (0,11 Mol) 4-Hydroxy-5-(1-buten-3-yl)-isophthalsäure-dimethylester in 100 ml 6,4-proz. methylalkoholischer KOH-Lösung wurden nach Zugabe von ca. 10 ml Wasser 30 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde hierauf im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Schicht mit Wasser gewaschen und eingedampft. Aus Methanol-Wasser 23 g (80%) Verseifungsprodukt vom Smp. 188°.

4-Hydroxy-5-propyl-isophthalsäure-dimethylester (III, $R' = C_3H_7$, Tab. 1, Nr. 1). 10 g (0,04 Mol) 5-Allyl-4-hydroxy-isophthalsäure-dimethylester wurden in Äthanol mit PtO_2 hydriert. Nach Aufnahme von 0,9 l (ber. 0,89 l) wurde eingedampft. Aus Petroläther 9,5 g (95%) Hydrierungsprodukt. Smp. 66°.

4-Acetoxy-5-(2-butyl)-isophthalsäure-dimethylester (Tab. 2, Nr. 9). 5,3 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-5-(2-butyl)-isophthalsäure-dimethylester, 2 g (0,025 Mol) Acetylchlorid und 2,1 g (0,025 Mol) Pyridin wurden unter Kühlen in 50 ml trockenem Benzol gelöst. Nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. erwärmte man 5 Std. auf 50–60°, filtrierte vom ausgefallenen Pyridin-hydrochlorid ab und dampfte ein. Übliche Aufarbeitung ergab 4,7 g (81%) Acetylierungsprodukt. Smp. 92° aus Benzol-Petroläther.

4-Allyloxy-5-(1-buten-3-yl)-isophthalsäure-dimethylester (Tab. 3, Nr. 32). Zu einer Suspension von 10 g (0,038 Mol) 4-Hydroxy-5-(1-buten-2-yl)-isophthalsäure-dimethylester und 7,2 g (0,052 Mol) wasserfreiem K_2CO_3 in 75 ml Methyläthylketon gab man unter Rühren 6,5 g (0,055 Mol) Allylbromid und erwärmte unter Rückfluss, bis eine Probe im Dünnschichtchromatogramm (Benzol-Chloroform 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr erkennen liess. Man filtrierte und erhielt nach üblicher Aufarbeitung 9,8 g (85%) des gewünschten Allyläthers. Sdp. 164°/0,05 Torr. Smp. 32° (Äthanol-Wasser).

5-Allyl-4-hydroxy-isophthalsäure (Tab. 4, Nr. 38). 5 g (0,02 Mol) 5-Allyl-4-hydroxy-isophthalsäure-dimethylester wurden mit überschüssigem methanolisch-wässrigem KOH 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Methanol-Wasser 4,1 g (89%) Dicarbonsäure. Smp. 275°.

SUMMARY

The synthesis of some 5-alkyl- and 5-alkenyl-4-hydroxy (resp. acyloxy- resp. alkoxy)-isophthalic acids and esters is described. Some of the described derivatives exhibit analgetic, antipyretic and antiphlogistic activity.

CHEMISCHE FABRIK SCHWEIZERHALL, Pharma-Abteilung
4133 Schweizerhalle/BL

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. BORSY, Arch. intern. Pharmacodyn. 126, 426 (1960); G. CRONHEIM, J. T. GOURZIS & J. M. TOEKES, Science 128, 1570 (1958); DAS 1069640.
 - [2] R. B. MOFFETT, P. H. SEAY & W. B. REID, J. med. pharmaceut. Chemistry 2, 179 (1960); R. B. MOFFETT & P. H. SEAY, *ibidem* 2, 201, 213 (1960).
 - [3] G. B. CHESHER, H. O. J. COLLIER, F. A. ROBINSON, E. P. TAYLOR, S. E. HUNT, J. IDRIS JONES & A. LINDSEY, Nature, 175, 206 (1955); S. E. HUNT, J. IDRIS JONES & A. S. LINDSEY, J. chem. Soc., 1956, 3099; H. O. J. COLLIER & G. B. CHESHER, Brit. J. Pharmacol. 11, 20 (1956); L. S. FOSDICK & O. FANCHER, J. Amer. chem. Soc. 63, 1277 (1941); R. SELLERI & O. CALDINI, Il Farmaco, Ed. sci. 76, 200 et 272 (1961); EP 819122; DBP 1024092.
 - [4] L. CLAISEN & E. TIETZE, Liebigs Ann. Chem. 449, 81 (1926); Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2344 (1926).
 - [5] J. HÄHLE, J. prakt. Chem. 44, 12 (1891); DBP 1062692.
 - [6] F. WESSELY, K. BENEDIKT, H. BENGER, G. FRIEDRICH & F. PRILLINGER, Monatsh. Chem. 81, 1071 (1950).
 - [7] US-Patent 2904587 und 3089905.
 - [8] S. E. HUNT, J. J. JONES & A. S. LINDSEY, Chemistry & Ind. 1955, 417.
 - [9] S. E. HUNT, J. J. JONES & A. S. LINDSEY, J. chem. Soc. 1956, 3099; J. M. Z. GLADYCH & E. P. TAYLOR, *ibid.* 1956, 4678.
 - [10] A. DANSI, A. GARZIA & W. SEMERIA, Boll. chim. farmaceut. 96, 388 (1957).
 - [11] E. STAHL, Chemiker-Ztg. 88, 323 (1958); Arch. Pharmaz. 292/64, 411 (1959); K. RANDEARTH, «Dünnschicht-Chromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
 - [12] G. WILHELMI, Arzneim.-Forsch. 7, 150 (1951).
 - [13] J. CHEN & H. BECKMANN, Science 113, 631 (1951).
-