

- 8 H. Push, *Experientia* **34**, 1103 (1978).
9 A.S.V. Burgen, *Brit. J. Pharmacol.* **25**, 4 (1965).
10 I. Hanin, D.J. Jenden und A.K. Cho, *Mol. Pharmacol.* **2**, 352 (1966).
11 H. Lüllmann und T. Peters, *Eur. J. Pharmacol.* **2**, 106 (1967).

[Ph 179]

Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 667–674 (1980)

Über Anilide, Aminoethylether und Acetylierungsprodukte von 6-Amino-4-methyl-salicylsäureestern¹⁾

Horst Böhme* und Jörg Nehne

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 26. September 1979

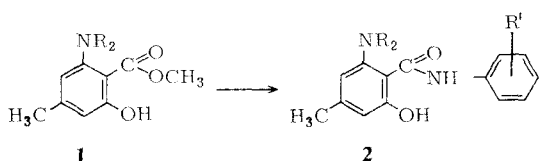
Aus 6-Dialkylamino-4-methyl-salicylsäureestern **1** entstehen beim Erhitzen mit substituierten Anilinen die Carbonsäureanilide **2**. Über sein Phenolat läßt sich 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**4**) mit (β -Chlorethyl)dialkylaminen zu Dialkylaminoethylphenylethern **3** umsetzen. – Der 6-Monoalkylamino-4-methyl-salicylsäureester **8c** liefert mit der äquimolaren Menge Acetanhydrid das N-Acylderivat **8d**, mit der doppeltmolaren die N,O-Diacylverbindung **8e**; gleiches gilt für die 3-Amino-4-methyl-6-morpholino-salicylsäureester **6c** und **7c**.

Anilides, Aminoethyl Ethers and Acetylation Products of 6-Amino-4-methylsalicylates¹⁾

6-Dialkylamino-4-methylsalicylates **1** yield the anilides **2** on heating with substituted anilines. Methyl 4-methyl-6-morpholinosalicylate (**4**), after conversion into the phenolate, undergoes condensation with (β -chloroethyl)dialkylamines to give dialkylaminoethylphenylethers of type **3**. The 6-monoalkylamino-4-methylsalicylate **8c** is acylated with an equimolar amount of acetic anhydride to give the N-acyl derivative **8d**, whereas two equivalents afford the N,O-diacyl derivative **8e**. Analogous results have been obtained for the 3-amino-4-methyl-6-morpholinosalicylates **6c** and **7c**.

Da im Anilidteil substituierte 2,6-Dihydroxybenzoesäureanilide durch gute anthelminthische Wirkung charakterisiert sind²⁾, lag es nahe, analoge Derivate der durch Selbstkondensation von (β -Alkoxy-carbonyl-alkylden)ammoniumsalzen leicht zugänglichen³⁾ 4-Alkyl-6-amino-2-hydroxybenzoesäureester darzustellen. Zaitsev, Shestaeva und Zogorevskii⁴⁾ haben bereits die durch Verseifung von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäureester erhaltene freie Säure über ihr Chlorid mit 5 % Ausbeute in das Anilid überführen können. Sehr viel bessere Ergebnisse werden erhalten, wenn man Ester **1** und Anilin in geringem Überschuß einige Zeit auf 180–200° erhitzt; beim Erkalten kristallisiert das Anilid dann

meistens direkt aus. Analog kann man mit substituierten Anilinen verfahren. Sind diese hochschmelzend, so empfiehlt es sich, dem Ansatz etwas 1,2,4-Trichlorbenzol zuzufügen. Die Eigenschaften der auf diese Weise erhaltenen Anilide **2** sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Die Untersuchung verschiedener von diesen auf anthelmintische Wirkung ließ selbst bei im Anilidteil erfahrungsgemäß zweckvoller Substitution einen Effekt bei therapeutisch verwertbaren Dosen nicht erkennen.

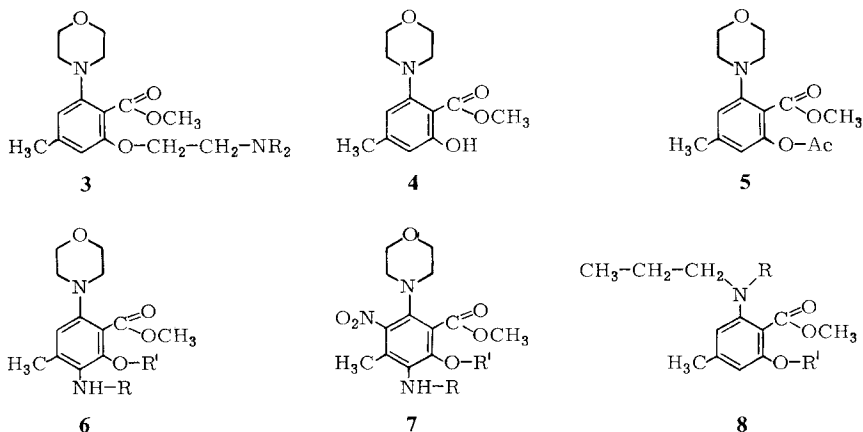


	a	b	c	d	e	f	g
R ₂							
R ¹	H	4' - F	3' - CF ₃	H	4' - F	3' - CF ₃	2' - Cl, 4' - Cl

	h	i	k	l	m	n	o	p
R ₂								
R ¹	H	4' - F	3' - CF ₃	4' - Cl	2' - Cl	2' - Cl	2' - Cl, 4' - Cl	2' - Cl 4' - NO ₂

Von pharmazeutischem Interesse schienen auch Substitutionsprodukte der 6-Amino-4-methyl-salicylsäureester **1** an der phenolischen Hydroxylgruppe, und zwar vor allem durch in der Arzneimittelsynthese bevorzugt verwendete Dialkylaminoethylreste. Das aus 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**4**)³⁾ und Natriummethanolat erhaltene Phenolat kann durch Erhitzen mit (β-Chlorethyl)dimethylamin oder N-(β-Chlorethyl)-piperidin in die Dialkylaminoethyl-phenylether **3a** und **3b** übergeführt werden.

Schließlich haben wir noch die Acylierung von einigen der bisher beschriebenen Derivate der 6-Amino-4-methyl-salicylsäure untersucht. Erhitzt man 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**4**)³⁾ mit der äquimolaren Menge Acetanhydrid, so entsteht durch Substitution der phenolischen Hydroxylgruppe das Acetylsalicylsäurederivat **5**. Aus 4-Methyl-6-(propyl-1'-amino)-salicylsäuremethylester (**8c**)³⁾ erhält man analog das N-acetylierte Derivat **8d** und mit der doppeltnmolaren Menge Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin das N,O-Diacetylprodukt **8e**. Der durch Nitrierung von **4** und anschließende katalytische Hydrierung gewonnene 3-Amino-4-methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (**6c**)¹⁾ lieferte mit der gleichmolaren Menge Acetanhydrid das N-Acetylamino-Derivat **6d**, der ähnlich gewonnene 3-Amino-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-salicylsäuremethylester (**7c**)¹⁾ mit der doppeltnmolaren Menge Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin, das N,O-Diacetylderivat **7e**.



a: R = CH₃; **b:** R₂ = ; **c:** R = R' = H; **d:** R = Ac; R' = H; **e:** R = R' = Ac.

Die pharmakologische Prüfung von 2-(2'-Piperidino) ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester (**3b**) sowie die von 2-Acetoxy-4-methyl-6-(propyl-1'-acetylamino) benzoessäuremethylester (**8e**) ließen verwertbare analgetische oder antiphlogistische Eigenschaften nicht erkennen.

Der Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und die Durchführung pharmakologischer Prüfungen.

Experimenteller Teil

IR-Spektrometer: Perkin-Elmer 257; *¹H-NMR:* Varian T 60 und A 60 A, 40°, TMS intern.

6-Dialkylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäureanilide 2

10 mmol 6-Dialkylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäuremethylester **1**³⁾ und 11 mmol Anilinderivat werden die in Tab. 1 genannten Zeiten auf die angegebenen Temp. erhitzt. Nach dem Erkalten verrührt man mit etwas Toluol, stellt gegebenenfalls in Eis und kristallisiert um. Bei höherschmelzenden Anilinabkömmlingen fügt man den Ansätzen 1–2 ml 1,2,4-Trichlorbenzol hinzu. Eigenschaften, Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und Analysen der einzelnen Verbindungen vgl. Tab. 1.

2-(2'-Dimethylamino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester (**3a**)

Zur Lösung von 0.46 g (20 mmol) Natrium in 50 ml Methanol gibt man 2.51 g (10 mmol) 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester (**4**)³⁾ und anschließend 1.44 g (10 mmol) (β-Chlorethyl)dimethylammoniumchlorid. Man erhitzt 5 h unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß, trennt nach dem Abkühlen ausgeschiedenes Natriumchlorid ab und engt ein. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Behandeln mit n-Hexan.

Analog erhält man ausgehend von N-(β-Chlorethyl)piperidinhydrochlorid 2-(2'-Piperidino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester (**3b**). Eigenschaften, Ausbeuten und Analysen beider Verbindungen vgl. Tab. 2.

Tab. 1: Anilide 2. Reaktionsbedingungen, Ausbeuten, Eigenschaften.

		Ausb. %	Reaktions- bedingungen	Summenformel (Molmasse)
2a	2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino- benzoesäureanilid	35	75 min 180°	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ (296.4)
2b	2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino- benzoesäure-(4'-fluoranilid)	38	75 min 180°	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₂ (314.4)
2c	2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino- benzoesäure-(3'-trifluormethyl-anilid)	35	75 min 180°	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ (364.4)
2d	2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino- benzoesäureanilid	45	30 min 180°	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ (310.4)
2e	2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino- benzoesäure-(4'-fluoranilid)	64	75 min 185°	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₂ (328.4)
2f	2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino- benzoesäure-(3'-trifluormethyl- anilid)	52	75 min 185°	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂ (378.4)
2g	2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino- benzoesäure-(2', 4'-dichloranilid)	33	240 min 195° + C ₆ H ₃ Cl ₃	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ (379.3)
2h	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäureanilid	51	90 min 180°	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ (312.4)
2i	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(4'-fluoranilid)	46	75 min 185°	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₃ (330.4)
2k	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(3'-trifluormethylanilid)	48	75 min 180°	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ (380.4)
2l	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(4'-chloranilid)	30	90 min 190° + C ₆ H ₃ Cl ₃	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ (346.8)
2m	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(2', 4'-dichloranilid)	30	240 min 200° + C ₆ H ₃ Cl ₃	C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ (381.3)
2n	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(2', 6'-dichloranilid)	42	300 min 195° + C ₆ H ₃ Cl ₃	C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ (381.1)

Schmp. ° (aus)	Ber.: Gef.: C	Analyse H	N	IR (KBr) Amidbande (cm ⁻¹)	¹ H-NMR in CDCl ₃ δ (ppm)
110 (Methanol)	73.0 73.0	6.80 6.80	9.5 9.5	1635, 1563	2.0 (m; 4 Pyrrolidin-H), 2.18 (s; CH ₃), 3.1 (m; 4 Pyrrolidin-H), 6.60 (m; 2 arom.H), 7.4 (m; 5 arom.H), 13.0 (bs; NH), 13.24 (s; OH)
116 (Methanol)	68.8 68.6	6.09 6.16	8.9 9.0	1634, 1563	2.0 (m; 4 Pyrrolidin-H), 2.28 (s; CH ₃), 3.1 (m; 4 Pyrrolidin-H), 6.60 (m; 2 arom.H), 7.3 (m; 4 arom.H), 13.0 (bs; NH), 13.14 (s; OH)
123 (Methanol)	62.6 62.7	5.26 5.12	7.7 7.4	1645, 1560	2.0 (m; 4 Pyrrolidin-H), 2.25 (s; CH ₃), 3.1 (m; 4 Pyrrolidin-H), 6.58 (m; 2 arom.H), 7.6 (m; 4 arom.H), 12.97 (s; OH), 13.4 (bs; NH)
140 (Ethanol)	73.5 73.6	7.14 7.17	9.0 8.9	1650, 1560	1.7 (m; 6 Piperidin-H), 2.28 (s; CH ₃), 2.9 (m; 4 Piperidin-H), 6.59, 6.63 (2 m, 2 arom.H), 7.4 (m; 5 arom.H), 13.5 (bs; OH, NH)
173 (Methanol/ Dichlormethan)	69.5 69.3	6.45 6.21	8.5 8.7	1640, 1565	1.7 (m; 6 Piperidin-H), 2.17 (s; CH ₃), 2.9 (m; 4 Piperidin-H), 6.60 (m; 2 arom.H), 7.4 (m; 4 arom.H), 13.39 (s; OH), 13.5 (bs; NH)
141 (Acetoni- tril)	63.5 63.4	5.59 5.60	7.4 7.4	1648, 1570	1.7 (m; 6 Piperidin-H), 2.22 (s; CH ₃), 2.9 (m; 4 Piperidin-H), 6.55 (m; 2 arom.H), 7.6 (m; 4 arom.H), 13.19 (s; OH), 13.8 (bs; NH)
114 (Acetoni- tril)	60.2 60.5	5.32 5.14	7.4 7.4	1640, 1570	1.7 (m; 6 Piperidin-H), 2.32 (s; CH ₃), 2.9 (m; 4 Piperidin-H), 6.62 (m; 2 arom.H), 7.7 (m; 3 arom.H), 13.0 (bs; OH, NH)
152 (Ethanol)	69.2 69.1	6.45 6.61	9.0 9.0	1648, 1555	2.30 (s; CH ₃), 3.1, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.60, 6.66 (2 m; 2 arom.H), 7.5 (m; 5 arom.H), 12.9 (bs; NH), 13.36 (s; OH)
105 (Methanol)	65.4 65.4	5.85 5.61	8.5 8.5	1645, 1565	2.27 (s; CH ₃), 3.0, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.57, 6.63 (2 m; 2 arom.H), 7.3 (m; 4 arom.H), 13.0 (bs; NH), 13.29 (s; OH)
136 (Methanol)	60.0 60.0	5.03 4.77	7.4 7.4	1648, 1570	2.31 (s; CH ₃), 3.1, 4.0 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.70 (m; 2 arom.H), 7.7. (m; 4 arom.H), 13.20 (s; OH), 13.4 (bs; NH)
185 (Acetoni- tril)	62.3 62.3	5.52 5.64	8.1 8.2	1630, 1542	2.32 (s; CH ₃), 3.0, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.60, 6.66 (2 m; 2 arom.H), 7.5 (m; 4 arom.H), 13.0 (bs; NH), 13.19 (s; OH)
138 (Acetoni- tril)	56.7 56.6	4.76 4.62	7.4 7.4	1645, 1572	2.34 (s; CH ₃), 3.0, 3.8 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.57, 6.63 (2 m; 2 arom.H), 7.7 (m; 3 arom.H), 12.5 (bs; NH), 12.80 (s; OH)
180 (Acetoni- tril)	56.7 56.8	4.76 4.72	7.4 7.4	1645, 1568	2.34 (s; CH ₃), 3.1, 3.8 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.66, 6.70 (2 m; 2 arom.H), 7.3 (m; 3 arom.H), 13.3 (bs; NH, OH)

Tabelle 1 (Forts.)

		Ausb. %	Reaktions- bedingungen	Summenformel (Molmasse)
2o	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(2', 4', 6'-trichloranilid)	35	300 min 195° + C ₆ H ₃ Cl ₃	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₃ (415.7)
2p	2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino- benzoesäure-(2'-chlor-4'-nitroanilid)	33	300 min 195° + C ₆ H ₃ Cl ₃	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ (391.8)

Tab. 2: Dialkylaminoethyl-phenylether 3 und Acetylierungsprodukte 5–8. Ausbeuten, Eigenschaften.

		Ausb. %	Summenformel (Molmasse)	Schmp. ^o (aus) Sdp. ^o (Torr)
3a	2-(2'-Dimethylamino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester	38	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ (322.4)	37–38 (n-Hexan)
3b	2-(2'-Piperidino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester	57	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₄ (362.5)	58–60 (n-Hexan)
5	2-Acetoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester	66	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ (293.3)	102 (Ethanol)
6d	3-Acetylamino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester	52	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.3)	170–172 (Ethanol)
7e	2-Acetoxy-3-acetylamino-4-methyl-6-morpholino-5-nitrobenzoesäuremethylester	44	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₈ (395.4)	169 (Aceton/n-Hexan, 1:1)
8d	2-Hydroxy-4-methyl-6-(propyl-1'-acetylamino)-benzoesäuremethylester	21	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ (265.3)	82 (Ether/ Petrol- ether 1:1)
8e	2-Acetoxy-4-methyl-6-(propyl-1'-acetylamino)-benzoesäuremethylester	35	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ (307.3)	182 (0.01)

Schmp. ° (aus)	Ber.: Gef.: Analyse			IR (KBr) Amidbande (cm ⁻¹)	¹ H-NMR in CDCl ₃ δ (ppm)
	C	H	N		
140 (Acetonitril)	52.0 51.9	4.12 4.02	6.7 6.7	1640, 1550	2.35 (s; CH ₃), 3.1, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.65, 6.70 (2 m; 2 arom.H), 7.5 (m; 2 arom.H), 13.13 (s; OH), 13.3 (bs; NH)
170 (Acetonitril)	55.2 55.5	4.63 4.46	10.7 10.8	1640, 1575	2.35 (s; CH ₃), 3.1, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 6.62, 6.67 (2 m; 2 arom.H), 8.4 (m; 3 arom.H), 12.40 (s; OH), 12.7 (bs; NH)

Ber.: Gef.: Analyse				IR (cm ⁻¹)	¹ H-NMR δ (ppm)
C	H	N			
63.3 63.0	8.13 8.19	8.7 8.4		KBr: 1725 (C=O)	CDCl ₃ : 2.30 (s; 3 CH ₃); 2.67 (t; CH ₂), 2.9, 3.8 (2 m; 8 Morpholin-H), 3.83 (s; OCH ₃), 4.04 (t, CH ₂), 6.50 (m; 2 arom.H)
66.3 66.1	8.34 8.40	7.7 7.7		KBr: 1730 (C=O)	CCl ₄ : 1.5 (m; 6-Piperidin-H), 2.27 (s; CH ₃), 2.3 (m; 4 Piperidin-H), 2.61 (t; CH ₂), 2.9, 3.6 (2 m; 8 Morpholin-H), 3.73 (s; OCH ₃), 3.97 (t; CH ₂), 6.38 (m; 2 arom.H)
61.4 61.2	6.53 6.53	4.8 4.7		KBr: 1765, 1718 (C=O)	CDCl ₃ : 2.23, 2.33 (2 s; CH ₃), 3.0, 3.8 (2 m; 8 Morpholin-H), 3.85 (s; OCH ₃), 6.66, 6.75 (2 m; 2 arom.H)
58.4 58.3	6.53 6.59	9.1 8.8		KBr: 3270 (NH), 1700 (Ester-CO) 1645, 1545 (Amid)	CDCl ₃ : 2.17, 2.22 (2 s; CH ₃), 3.0, 3.9 (2 m; 8 Morpholin-H), 3.95 (s; OCH ₃), 6.40 (m; 1 arom.H), 7.3, (bs; NH), 11.30 (s; OH)
51.6 51.9	5.35 5.30	10.6 10.3		KBr: 3275 (NH) 1765, 1725 (Ester-CO), 1660, 1520 (Amid), 1370 (NO ₂)	CDCl ₃ : 2.16 (s; 2 CH ₃), 2.27 (s; CH ₃), 3.0, 3.7 (2 m; 8 Morpholin-H), 3.94 (s; OCH ₃), 7.0 (bs; OH)
63.4 63.2	7.22 7.00	5.3 5.4		KBr: 3200 (OH), 1728 (Ester-CO) 1633 (Amid)	CDCl ₃ : 0.85 (t; CH ₃), 1.5 (m; CH ₂), 1.76, 2.33 (2 s; CH ₃), 2.9 (AB; CH ₂), 3.90 (s; OCH ₃), 3.94 (AB; CH ₂), 6.50, 6.83 (2 m; 2 arom.H), 11.26 (s; OH)
62.5 62.6	6.89 6.76	4.6 4.8		Film: 1763, 1729 (Ester-CO) 1665 (Amid)	CDCl ₃ : 0.85 (t; CH ₃), 1.5 (m; CH ₂), 1.97, 2.28 (2 s; CH ₃), 2.45 (s; CH ₃); 3.1 (AB; CH ₂); 3.8 (AB; CH ₂); 3.90 (s; OCH ₃), 7.00, 7.05 (2 m; 2 arom.H)

2-Acetoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester (5)

2.51 g (10 mmol) **4** und 1.02 g (10 mmol) Acetanhydrid werden in 25 ml Xylol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Eiswasser gegeben, mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat engt man ein.

Analog gewinnt man aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-(propyl-1'-amino)-benzoesäuremethylester (**8c**)³⁾, das N-Acylderivat **8d** und aus 3-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäuremethylester (**6c**)¹⁾ das N-Acetylaminoderivat **6d**. Eigenschaften, Ausbeuten und Analysen der Verbindungen vgl. Tab. 2.

2-Acetoxy-4-methyl-6-(propyl-1'-acetamino)-benzoesäuremethylester (8d)

2.23 g (10 mmol) **8c**, 2.04 g (20 mmol) Acetanhydrid und 1.58 g (20 mmol) Pyridin werden 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat, engt ein und destilliert den Rückstand i. Feinvak.

Analog wird 3-Acetamino-2-acetoxy-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäuremethylester (**7e**) ausgehend von **7c**¹⁾ gewonnen.

Literatur

3. Mitt. über Substitutionsreaktionen an 6-Amino-4-methyl-salicylsäureestern. 2. Mitt.: H. Böhme und J. Nehne, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 462 (1980).
- H. Ruschig, J. König, D. Düwel und H. Loewe, Arzneim. Forsch. 23, 1745 (1973).
- H. Böhme, J. Grätzel von Grätz, F. Martin, R. Matusch und J. Nehne, Justus Liebigs Ann. Chem. 1980, 394.
- Zh. Org. Khim 2, 1769 (1966); C.A. 66, 55194j (1967). [Ph 180]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 674–679 (1980)

Bestimmung von Salicylamid im Blut über HPLC mit Direktinjektion

Siegfried Ebel*, Rainer Liedtke und Barbara Mißler

Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, D 355 Marburg/Lahn und Klinische Forschung von Heyden GmbH, Regensburg
Eingegangen am 28. September 1979

Es wird die Bestimmung von Salicylamid durch HPLC mit fotometrischer Detektion und direkter Einspritzung beschrieben. Als einziger prächromatographischer Schritt wird eine Eiweißfällung so durchgeführt, daß keine Mitfällung des Arzneimittels erfolgt. Die Trennung erfolgt an reversed phase (RP2)-Fertigsäulen. Die Erfassungsgrenze liegt bei etwa 200 ng/ml Blutserum, die Reproduzierbarkeit bei etwa 3 % (bei 1–2 µg/ml) bei praktisch quantitativer Wiederfindungsrate.

0365–6233/80/0808–0674 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980