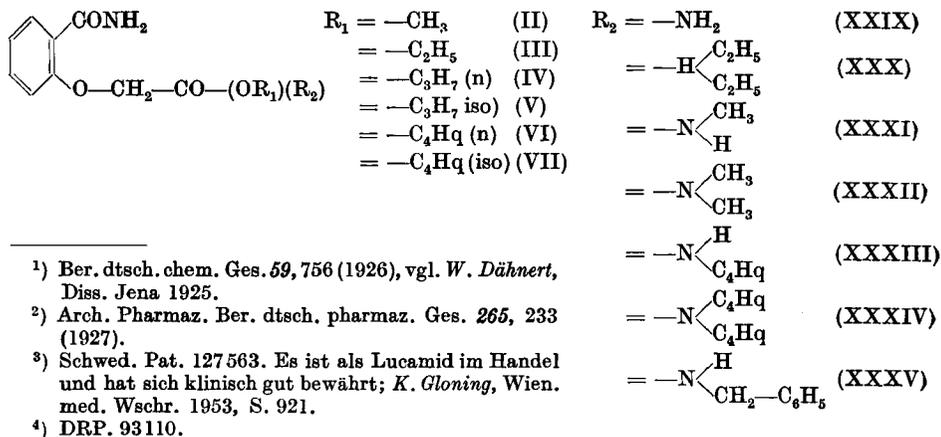


1416. Josef Klosa

## Synthese einiger einfacher Derivate der Salicylamid-o-essigsäure

(Eingegangen am 28. Februar 1955)

Salicylsäureamid erwies sich in den letzten Jahren als ein außerordentlich gutes Therapeuticum mit starken analgetischen, mittleren sedativen und gewissen spasmolytischen Eigenschaften. Bemühungen, durch synthetische Eingriffe ins Salicylamidmolekül die therapeutischen Möglichkeiten der Salicylsäure zu verbreitern, gehen zwar weit zurück, jedoch die Zahl der experimentellen Arbeiten hierüber ist gering. *J. Moncka* und *C. Rögler*<sup>1)</sup> kondensierten Salicylamid mit aliphatischen Aldehyden zu Benzo-metoxazin-4-on-Derivaten und *H. P. Kaufmann* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> kondensierten Salicylamid mit  $\alpha$ -Brom-alkyl-carbonsäurehalogeniden. Äthyläther des Salicylamids mit analgetischer Wirkung sind in einem Patent<sup>3)</sup> beschrieben. Salicylsäure besitzt für Dimethylaminophenazon (Pyramidon) ein gutes Lösungsvermögen. Es liegt somit der Gedanke nahe, Salicylamid, welches sich durch gute Bekömmlichkeit und Verträglichkeit auszeichnet, als Ausgangsbasis für die Synthese solcher Körper heranzuziehen, welche einerseits eine günstige Lösungsvermittlung für die Pyrazolone darstellen, andererseits aber auch gleichzeitig erwünschte antirheumatische Eigenschaften besitzen. In diesem Sinne wurde Salicylamid in Anlehnung an ältere Verfahren<sup>4)</sup> mit Chloressigsäure zu Salicylamid-o-essigsäure (I) umgesetzt. I ließ sich durch Kochen mit Alkoholen bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure glatt verestern. Die Ester gaben mit Hydrazinhydrat ein Salicylamid-o-essigsäurehydrazid (VIII), das sich mit Aldehyden und Ketonen in die zu erwartenden Hydrazone umsetzen ließ. Versuche jedoch, Salicylamid-o-essigsäureester mit Aminen in die Salicylamid-o-essigsäureamide überzuführen, verliefen negativ. Erst auf dem Umweg, durch Umsetzung von Salicylamid-o-essigsäureazid mit Aminen in alkoholischer Lösung, konnten Salicylamid-o-essigsäureamide erhalten werden:

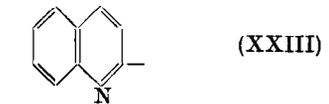
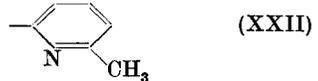
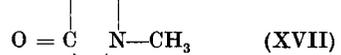
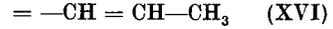
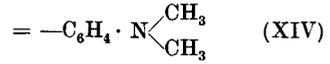
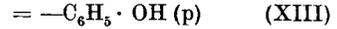
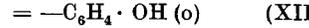
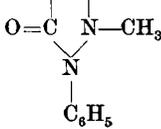
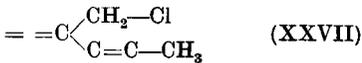
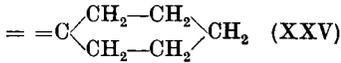
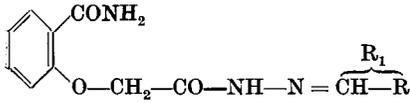


1) Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 756 (1926), vgl. *W. Dähnert*, Diss. Jena 1925.

2) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 233 (1927).

3) Schwed. Pat. 127 563. Es ist als Lucamid im Handel und hat sich klinisch gut bewährt; *K. Gloning*, Wien. med. Wschr. 1953, S. 921.

4) DRP. 93 110.



Die Amide von I erwiesen sich analgetisch wie antiarthritisch an der Formaldehyd-Arthritis der weißen Ratte<sup>5)</sup> stärker wirksam als Salicylamid. Sie zeigten weiterhin eine den Salicylaten eigentümliche antiphlogistische Wirkung.

### Beschreibung der Versuche

#### Salicylamid-essigsäure (I)

I wurde in Abänderung der Literaturverfahren<sup>4)</sup> wie folgt dargestellt:

10 g Salicylamid wurde in 100 cm<sup>3</sup> 15%iger Natronlauge gelöst. In diese Lösung wurden 13 g Chloressigsäure in fester Substanz eingetragen und das Ganze 8—10 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, wobei das verdampfte Wasser durch neuen Zusatz ergänzt wurde. Nach Stehen über Nacht wurde mit Wasser verdünnt, von ausgeschiedenen Kristallen abfiltriert und das Filtrat angesäuert. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen.

Roh-Schmp.: 195—198° C, aus Wasser: Schmp. 206—208° C (rotbraune Schmelze). Ausbeute: 8 g.

## A. Ester

3 g I wurden in 25 cm<sup>3</sup> des entsprechenden Alkohols gelöst, 0,5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure zugesetzt und 3—5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Ester kristallisierten entweder sofort oder nach Abkühlen und einigen Stunden Stehen in lange Nadeln aus, bisweilen aber auch erst nach Einengung und Versetzen mit Wasser. Ausbeute 80—90%.

Die Ester ließen sich aus heißem Wasser oder Methanol oder Äthanol umkristallisieren.

Nr.	Alkohole	Formel	Mol.-Gew.	N-Analyse		Schmelzpunkt °C	Bemerkungen
				Ber. in %	Gef. in %		
II.	Methanol	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N	(209)	6,69	6,74	158—160	farblose Nadeln (aus Wasser)
III.	Äthanol	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N	(223)	6,27	6,48	142—144	Nadeln aus Wasser
IV.	n-Propylalkohol	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N	(237)	5,90	5,81	116—118	Blättchen aus Wasser
V.	iso-Propylalkohol	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> N	(237)	5,90	5,74	140—142	Nadeln
VI.	n-Butylalkohol	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N	(251)	5,57	5,82	120 unter Zers.	Blättchen
VII.	iso-Butylalkohol	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N	(251)	5,57	5,43	133 unter Zers.	Kügelchen

## Salicylamid-o-essigsäurehydrazid (VIII)

8 g II wurden in 30 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst. In die Lösung wurden 15 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat (ca. 50%iger) eingetragen und das Ganze 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Bereits während des Kochens fiel das Hydrazid aus und kristallisierte nach Erkalten vollständig aus. Roh-Schmp. 205—207° C; Ausbeute: 7 g. Aus Wasser umkristallisiert, lange, weiße Nadeln, Schmp. 209—211° C.



Durch Kochen mit Hydrazinhydrat ließen sich naturgemäß auch die Ester III bis VII in VIII überführen.

## B. Hydrazone

## Salicylamid-o-essigsäureazid (XXVIII)

1 g VIII wurden in 10 cm<sup>3</sup> 2n-Salzsäure gelöst. In diese Lösung wurden bei gewöhnlicher Temperatur unter Kühlung mit einem Wasserstrahl 1,3 g Natriumnitrit in 6 cm<sup>3</sup> Wasser tropfenweise innerhalb 10 bis 20 Minuten zugesetzt. Es fiel sofort ein intensiver Kristallbrei aus. Nach 10 Minuten Stehen wurde abgesaugt, auf Ton getrocknet. Schmp. 122—125° C, unter Verpuffung.

Zwecks Analyse wurde die Operation mit filtrierten Lösungen und analysereinen Ausgangsmaterialien wiederholt. Farblose Nadeln.



Durch Kochen von VIII mit den betreffenden Aldehyden und Ketonen in 80%igem Äthanol:

<sup>5)</sup> Versuchsanordnung nach H. Selye, Brit. Med. J. 1949, II, 1129. Vgl. auch B. Zorn und A. Maekkel, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 223, 362—368 (1954).

Nr.	Name des Aldehyds oder Ketons	Formel	Mol.- Gew.	N-Analyse		Schmelz- punkt ° C	Bemerkungen
				Ber. in %	Gef. in %		
IX.	Benzaldehyd	$C_7H_6O_2$	(297)	14,14	14,11	210—212	farbl. Prismen
X.	Anisaldehyd	$C_9H_8O_2$	(327)	12,84	12,62	215—217	farblose Nadeln
XI.	Zimtaldehyd	$C_9H_8O$	(323)	13,00	13,21	190	gelbe Nadeln
XII.	Salicylaldehyd	$C_7H_6O_3$	(314)	13,37	13,21	222	farbl. Nadeln
XIII.	p-Oxy-benzaldehyd	$C_8H_8O_3$	(314)	13,37	13,18	278	farblose Nadeln
XIV.	p-Dimethyl-amino-benzaldehyd	$C_{10}H_{12}O_2$	(340)	16,47	16,30	233—235	gelbe Nadeln
XV.	Vanillin	$C_9H_8O_3$	(343)	12,24	12,14	230	gelbe Kügelch.
XVI.	Crotonaldehyd	$C_7H_{10}O_2$	(261)	16,09	16,13	183—185	farblose Nadeln
XVII.	Antipyrinaldehyd	$C_{10}H_{12}O_2$	(393)	17,81	17,68	180 Beginn Braunfrb.	
XVIII.	Furfurol	$C_5H_4O_2$	(287)	14,63	14,41	243—245	gelbe Kügelch.
XIX.	Pyridin-2-aldehyd	$C_6H_5N$	(298)	18,79	18,68	211—213	braune Nadeln
XX.	Pyridin-3-aldehyd	$C_6H_5N$	(298)	18,79	18,74	173—172	farblose Nadeln
XXI.	Pyridin-4-aldehyd	$C_6H_5N$	(298)	18,79	18,69	199—201	farblose Nadeln
XXII.	6-Methyl-pyridin-2-aldehyd	$C_7H_7N$	(212)	17,94	18,70	244—246 braune Schmelze	farblose Nadeln
XXIII.	Chinolin-2-aldehyd	$C_8H_7N$	(348)	16,09	16,19	216—218 gelbe Nadeln	farblose Nadeln
XXIV.	Azeton	$C_3H_6O$	(249)	16,86	16,75	238—240	gelbe Nadeln
XXV.	Cyclohexanon	$C_6H_{10}O$	(289)	14,53	14,48	243	farblose Nadeln
XXVI.	Acetophenon	$C_8H_8O$	(311)	13,50	13,32	222	farblose Nadeln
XXVII.	Chloracetylantipyrin	$C_{10}H_{11}ClN$	(441,5)	15,85	15,82	266	farblose Nadeln
						155—157 rotbraune Schmelze	

## C. Amide

Zur Darstellung der Amide wurden je 1 g XXVIII in 8 cm<sup>3</sup> der alkoholischen Lösung der berechneten Menge der betreffenden Basen eingetragen, 20 Minuten geschüttelt und einige Stunden stehen gelassen. Die Amide fielen bereits nach Zusatz des Azids aus.

Andererseits kristallisierten sie nach einigen Stunden in schönen farblosen Kristallen aus. Ausbeute: 80 %.

Nr.	Base	Formel	Mol.- Gew.	N-Analyse		Schmelz- punkt ° C	Bemerkungen
				Ber. in %	Gef. in %		
XXIX.	Ammoniak	$C_9H_{10}O_3N_2$	(194)	14,43	14,32	213—215	farblose Nadeln
XXX.	Diäthylamin	$C_{13}H_{18}O_3N_2$	(250)	11,20	11,17	143—145	farbl. Blättchen
XXXI.	Methylamin	$C_{10}H_{12}O_3N_2$	(208)	13,46	13,23	178—180	farblose Nadeln
XXXII.	Dimethylamin	$C_{11}H_{14}O_3N_2$	(228)	12,28	12,01	181—186	farblose Nadeln
XXXIII.	n-mono-Butylamin	$C_{13}H_{18}O_3N_2$	(256)	10,93	10,83	144—146	farblose Nadeln
XXXIV.	Di-butylamin	$C_{17}H_{26}O_3N_2$	(312)	8,97	8,77	131—133	farbl. Blättchen
XXXV.	Benzylamin	$C_{16}H_{16}O_3N_2$	(290)	9,65	9,56	162—164	farblose Nadeln

Die Amide sind alle in heißem Wasser gut löslich und kristallisieren in charakteristischen Kristallen aus; unlöslich in Benzol, Äther und Kohlenwasserstoffen; in wäßrigen Alkoholen, wie 96%igem Äthanol, Methanol, Isopropanol, sind die Amide gut löslich.