

3. Fritz Schönhöfer: Notiz über die *p*-Methoxy-acetyl-salicylsäure

[Aus der Pharmazeutisch-wissenschaftlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld]

(Eingegangen am 4. Mai 1950)

Bei der üblichen Acetylierung der *p*-Methoxy-salicylsäure entsteht ein Gemisch von *p*-Methoxy-halbsalicylid und Ausgangsmaterial, das je nach den Mischungsverhältnissen die in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte vortäuscht und keine antipyretischen Eigenschaften aufweist. Die nur bei vorsichtiger Acetylierung zu erhaltende *p*-Methoxy-acetyl-salicylsäure hat den Schmp. 120–121° und zeigt sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen neben einer ausgezeichneten Verträglichkeit eine gute antipyretische Wirkung.

Da heute die *p*-Amino-salicylsäure durch ihre Verwendung als Therapeutikum bei Tuberkulose das allgemeine Interesse auf sich gelenkt hat, soll auf eine andere parasubstituierte Salicylsäure, die *p*-Methoxy-salicylsäure, hingewiesen werden, die bei der Acetylierung ein nicht übliches Verhalten aufweist.

Auf der Suche nach einem wirksamen Antipyreticum in der Reihe der Salicylsäure-Derivate wurden auf Anregung von W. Schulemann¹⁾ auch Alkoxy-substituenten in den Kreis der schon längere Zeit zurückliegenden Untersuchungen einbezogen, die in der Pharmazeutisch-wissenschaftlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, durchgeführt wurden. Für die in diesem Zusammenhang eingehend untersuchte 4-Methoxy-2-acetoxy-benzoesäure sind in der Literatur verschiedene Schmelzpunkte angegeben: 140°²⁾, 145–147°³⁾. Im Gegensatz hierzu wurden von mir bei der Acetylierung der *p*-Methoxy-salicylsäure mit schlechten Ausbeuten Präparate mit verschiedenen Schmelzpunkten erhalten, die abhängig von den jeweils angewendeten Verfahren waren. So zeigte das Reaktionsprodukt, welches durch Kochen mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat erhalten wurde, den Schmp. 153°, das mit Essigsäureanhydrid in Benzol oder Xylol erhaltene den Schmp. 140–145° (unscharf) und das durch Einwirkung von Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin erhaltene den Schmp. 146–148°. Die physiologische Prüfung im Tierversuch durch den leider sehr früh verstorbenen Pharmakologen E. Impens ergab kaum eine Andeutung einer antipyretischen Wirkung.

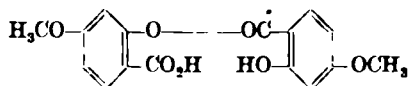
Um festzustellen, ob nicht doch eine Acetylverbindung mit einem konstanten Schmelzpunkt in den bei den verschiedenen Acetylierungsmethoden anfallenden schmierigen Mutterlaugen enthalten ist, wurden diese „Schmier“ genau untersucht. Dabei konnten bei der Behandlung mit absol. Alkohol wülfelförmige, harte Kristalle vom Schmp. 172–173° in etwa 5 bis 10-proz. Ausbeuten erhalten werden. Aus den Analysenwerten errechnete sich die Summenformel $C_{16}H_{14}O_7$ mit dem Mol.-Gew. 318.1. Da bei der alkalischen Verseifung

¹⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 423035, C. 1926 I, 2247.

²⁾ W. N. Nagai, B. 24, 2852 [1891].

³⁾ D. A. Clibbens u. M. Nierstein, Journ. chem. Soc. London 107, 1494 [1915].

nur die 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure vom Schmp. 159° entsteht, wird der Verbindung die Konstitutionsformel eines *p*-Methoxy-halbsalicylids (2-[*p*-Methoxy-salicyl-oxy]-4-methoxy-benzoesäure, I) zugeschrieben.



I.

Diese Verbindung gibt im Gegensatz zu der *p*-Methoxy-salicylsäure mit Eisenchlorid-Lösung keine Violettfärbung und Misch-Schmelzpunkte mit dem Ausgangsmaterial (*p*-Methoxy-salicylsäure) zeigten Werte, die in der Nähe der für die in der Literatur angegebenen „Acetylverbindungen“ lagen. Eigenartig ist, daß die Verbindung beim vorsichtigen Lösen in Alkali und Ausfällen mit Säuren eine Substanz vom Schmp. 160–161° ergab, welche mit dem *p*-Methoxy-halbsalicylid vom Schmp. 172–173° isomer ist, da beide die gleichen Analysenwerte hatten. Dieselbe Verbindung vom Schmp. 160° wird auch erhalten, wenn man analog der Vorschrift des Dtsch. Reichs-Pat. 211403⁴⁾ mittels Phosphor-trichlorids und Dimethylanilins in benzolischer Lösung das *p*-Methoxy-halbsalicylid herstellt.

Daß die in der Literatur beschriebene aus *p*-Methoxy-salicylsäure und Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin dargestellte „Acetylverbindung“ vom Schmp. 146–148° nicht die *p*-Methoxy-acetyl-salicylsäure war, war nicht mehr zweifelhaft, als es gelang, aus ihr durch Behandlung mit Lösungsmitteln (Alkohol in verschiedenen Konzentrationen) das *p*-Methoxy-halbsalicylid vom Schmp. 172–173° abzutrennen.

Auf der Suche nach der wirklichen Acetylverbindung der *p*-Methoxy-salicylsäure konnte nun aus den Mutterlaugen, die bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Benzol anfielen, durch Lösen in Alkohol und fraktioniertes Fällen mit Wasser in geringer Ausbeute eine Substanz erhalten werden, welche den Schmp. 120–121° zeigte und mit Eisenchlorid-Lösung keine Violettfärbung gab. Nach der Analyse war dieses die gesuchte 4-Methoxy-2-acetoxy-benzoesäure. Da sie aber nur in den „Schmier“ gefunden wurde, die bei der schonendsten Acetylierung entstanden waren, wurde in dem am niedrigsten siedenden gebräuchlichen Lösungsmittel, in Äther, mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Dabei wurde die neue Verbindung in fast quantitativer Ausbeute erhalten.

Im Tierversuch hatte sie eine ausgezeichnete antipyretische Wirkung (E. Impens), die der des Aspirins noch überlegen war. Sie wurde gut vertragen und schmeckte angenehm, und zwar etwas süßlich.

Unter dem Namen „Methopin“ wurde sie in klinische Prüfung gegeben, bei der ebenfalls die gute Wirkung und eine vorzügliche Verträglichkeit festgestellt wurde. Daß die *p*-Methoxy-acetyl-salicylsäure nicht in den Arzneischatz eingeführt wurde, lag daran, daß die *p*-Methoxy-salicylsäure nicht so leicht wie die Salicylsäure zu beschaffen war. Sie wurde aus Resorcinmonomethyläther, geglühtem Kaliumcarbonat und Kohlendioxyd (12 Atm.) mit 71% d. Th. Aus-

⁴⁾ C. F. Boehringer u. Söhne, C. 1909 III, 319.

beute gewonnen; der Resorcinäther wurde aus Resorcin mittels Dimethylsulfats und Natronlauge mit 60% Ausbeute erhalten⁵⁾.

Andere acetylierte Oxy-methoxy-benzoesäuren, die sich vom Hydrochinon, Brenzcatechin und Pyrogallol ableiten, hatten keine antipyretische Wirkung im Tierversuch.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

Acetylierung von p-Methoxy-salicylsäure

1.) Mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat: 5 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure werden mit 60 ccm Essigsäureanhydrid und 0.8 g wasserfreiem Natriumacetat 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das überschüss. Essigsäureanhydrid abgedampft und der feste Rückstand mit viel Wasser ausgekocht, wobei in geringer Ausbeute Kristalle vom Schmp. 153° gewonnen werden.

2.) Mit Acetylchlorid und Pyridin: 50 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure werden in 200 ccm Pyridin gelöst und dazu 30 ccm Acetylchlorid langsam zugetropft. Nach 12 Stdn. wird das Ganze auf dem Wasserbad etwa 2 Stdn. erwärmt und nach dem Abkühlen in Eiswasser und verd. Schwefelsäure gegeben, wobei ein zäher, fester Niederschlag entsteht. Dieser wird aus 96-proz. Alkohol mit dem 20–30fachen Vol. Wasser umgefällt. Aus verd. heißem Alkohol Kristalle vom Schmp. 146–148° (unscharf).

Werden diese Kristalle, die nach der Literatur die 4-Methoxy-2-acetoxy-benzoesäure darstellen sollten, in 96-proz. Alkohol gelöst und das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur verdunstet, so scheiden sich neben Schmierien kleine würfelförmige Kristalle aus. Nach Behandeln mit absol. Alkohol werden die zurückgebliebenen harten Kristalle aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert. Nach zweimaliger Wiederholung liegt der Schmelzpunkt konstant bei 172–173°. Die Verbindung (2-[p-Methoxy-salicyloyl-oxy]-4-methoxy-benzoesäure) gibt mit Eisenchlorid-Lösung keine Violettfärbung.

$C_{16}H_{14}O_7$ (318.1) Ber. C 60.40 H 4.44 CH_3O 19.50 Gef. C 60.24 H 4.53 CH_3O 18.81.

0.3944 g verbr. kalt 12.2 ccm n_{10} NaOH (Lackmus), ber. für die Neutralisation 12.4 ccm n_{10} NaOH; verbr. zur Verseifung mit einem Überschuß n_{10} NaOH weitere 13.5 ccm n_{10} NaOH, ber. 12.4 ccm n_{10} NaOH.

Beim Ansäuern konnte nur p-Methoxy-salicylsäure vom Schmp. 158–159° (Misch-Schmp.) erhalten werden.

Ein Misch-Schmp. von annähernd gleichen Teilen des p-Methoxy-halbsalicylids vom Schmp. 172–173° und der p-Methoxy-salicylsäure vom Schmp. 159° lag unscharf bei 141–145°.

Wird die Verbindung vom Schmp. 172–173° vorsichtig in Natronlauge gelöst und dann unter Kühlung mit verd. Schwefelsäure versetzt, so fällt zuerst ein flockiger, dann kristallin werdender Niederschlag aus, der den Schmp. 160–161° und gleichfalls mit Eisenchlorid-Lösung keine Violettfärbung zeigt. Er wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

$C_{16}H_{14}O_7$ (318.1) Ber. C 60.40 H 4.44 CH_3O 19.50
Gef. C 60.51, 60.52 H 4.40, 4.44 CH_3O 19.98.

Dieselbe Verbindung wird auch erhalten, wenn man entsprechend der Vorschrift des Dtsch. Reichs-Pat. 211403⁴⁾ 8 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure in 12 ccm Dimethylanilin und 15 ccm Benzol löst und dazu unter Kühlung eine Mischung von 2 g Phosphortrichlorid in 8 ccm Benzol zutropfen läßt. Nach 1 Tag wird 1–2 Stdn. auf 80° erwärmt, dann mit überschüss. Natriumcarbonat-Lösung kalt verrührt und das Benzol + Dimethylanilin-Gemisch abgetrennt. Beim Ansäuern der wäßr. Lösung fällt zuerst das p-Methoxy-halbsalicylid aus, das aus verd. Alkohol umkristallisiert den Schmp. 160° zeigt.

⁵⁾ Nach eigenen unveröffentlichten Versuchen.

⁶⁾ Alle Schmelzpunktangaben sind unkorrigiert. Die Analysen haben Frau Schönhöfer geb. Kreutzberger u. Herr F. Ballus† durchgeführt.

4-Methoxy-2-acetoxy-benzoesäure: 30 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure werden in Äther gelöst und mit 25 ccm Essigsäureanhydrid unter Rückfluß in gelindem Sieden gehalten. Wenn eine Probe nach dem Verdampfen des Äthers mit Eisenchloridlösung keine Violettfärbung mehr zeigt, ist die Reaktion beendet. Beim Einengen der Ätherlösung erhält man in guten Ausbeuten Kristalle vom Schmp. 120–121°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210.1) Ber. C 57.17 H 4.80 CH_3O 14.77

Gef. C 57.07, 57.00 H 4.84, 4.84 CH_3O 14.76.

Silbersalz: $C_{10}H_9O_5Ag$ (316.9) Ber. Ag 34.03 Gef. Ag 33.74.

Die *p*-Methoxy-acetyl-salicylsäure spaltet nach längerer Zeit – ähnlich der Acetyl-salicylsäure, nur etwas leichter – Essigsäure ab, wobei der Schmelzpunkt ansteigt.

Dieselbe Verbindung wurde auch bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Benzol in schlechter Ausbeute erhalten. 30 g 2-Oxy-4-methoxy-benzoesäure werden durch Erwärmen in Benzol gelöst und mit 25 ccm Essigsäureanhydrid 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das nur sehr langsam zu einem Kristallbrei erstarrt. Beim wiederholten Behandeln mit verd. Alkohol werden daraus neben einer großen Menge Schmier Kristalle (3 g) vom Schmp. 140–145° (unscharf) erhalten.

Die Schmier werden in 90-proz. Alkohol gelöst und vorsichtig mit verd. Alkohol versetzt, wobei sich sehr langsam eine feste Substanz abscheidet. Diese wird wieder in wenig 90-proz. Alkohol aufgenommen und ebenso vorsichtig mit verd. Alkohol gefällt. Nach Wiederholung dieser Operation erhält man mit schlechten Ausbeuten eine Verbindung, die nach dem Umkristallisieren aus Äther den Schmp. 120–121° hat.

4. Hans-G. Boit: Über die Konstitution der Isostrychninsäure (III. Mitteil. über Strychnos-Alkaloide*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin]

(Eingegangen am 13. Juni 1950)

Isostrychninsäure läßt sich über Bromdesoxy-isostrychnin in Isostrychnin-I, *N*₆-Methyl-isopseudostrychninsäure analog in *N*-Methyl-isopseudostrychnin überführen. Isotetrahydrostrychnin (Tetrahydro-isostrychninsäurelactam) geht unter verschiedenen Bedingungen durch Wasserabspaltung in Desoxy-dihydro-isostrychnin über, während das aus ihm durch elektrolytische Reduktion erhältliche Isotetrahydrostrychnidin keine Tendenz zur Wasserabspaltung zeigt. Unter Zuhilfenahme von Modellbetrachtungen wird gefolgert, daß Isostrychninsäure mit Strychninsäure stereoisomer ist und sich von ihr nur durch Vertauschung des Wasserstoffatoms und des Essigsäure-Restes am Kohlenstoffatom 12 unterscheidet. Aus Isobrucinsäurehydrazid wird durch Curtiuschen Abbau das entsprechende *N*₆-Nitroso-methylurethan erhalten.

Als Isostrychninsäure ($C_{21}H_{24}O_5N_2$) bezeichnete J. Tafel¹⁾ eine von H. Gal und A. Etard²⁾ durch Einwirkung von Barytwasser auf Strychnin bei 130° gewonnene, von diesen Autoren „dihydrostrychnine“ genannte Aminosäure, um sie von der isomeren Strychninsäure („Strychnol“ von W. F. Loebisch und P. Schoop³⁾) zu unterscheiden. Im Gegensatz zur Strychninsäure, die sich durch ihren leichten Übergang in Strychnin als die diesem Lactam ent-

*) II. Mitteil.: B. 83, 217 [1950].

¹⁾ A. 264, 33 [1891].

²⁾ Bull. Soc. chim. France [2] 81, 98 [1879].

³⁾ Monatsh. Chem. 7, 75 [1886].