

113. Walter Grimme und Heinrich Schmitz: Über die Darstellung von Alkylaminoäthylestern einiger Aminosalicylsäuren mit lokalanästhetischer Wirkung

[Aus dem Hauptlaboratorium der Chemischen Werke der Gewerkschaft Rheinpreußen in Moers-Meerbeck/Ndrh.]

(Eingegangen am 22. Juni 1951)

Es wird die Herstellung nach verschiedenen Verfahren einiger Dialkylaminoäthylester der 4-Amino-salicylsäure, der 5-Amino-salicylsäure sowie analoger Ester der *N*-mono-alkylierten, bzw. *N*-mono-alkyloxy-alkylierten Aminosalicylsäuren beschrieben, die z. Tl. hervorragende lokalanästhetische Eigenschaften besitzen.

Im Verlaufe von Untersuchungen über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten der 4-Amino-salicylsäure (2-Oxy-4-amino-benzoesäure; PAS) wurde die Beobachtung gemacht, daß einige Alkylaminoäthylester dieser Säure, sowie analoge Ester ihrer *N*-Alkyl-Derivate eine hervorragende lokalanästhetische Wirkung besitzen.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von A. Einhorn und Mitarbeitern¹⁾ über die lokalanästhetische Wirkung von Estern aromatischer Säuren, insbesondere der *p*-Amino-benzoesäure, haben deren Alkaminester infolge ihrer Wirksamkeit und der Fähigkeit, stabile, wasserlösliche Salze zu bilden, große Bedeutung für die praktische Anwendung in der Medizin erlangt. So ist das salzsaure Salz des *p*-Amino-benzoesäure-diäthylaminoäthylesters (Novocain, Procain), namentlich in Kombination mit Adrenalin nach H. Braun²⁾, bis heute das wichtigste Lokalanästheticum geblieben.

Da Novocain als Oberflächenanästheticum nicht brauchbar ist, wurden von O. Eisleb³⁾ durch Monoalkylierung der aromatischen NH₂-Gruppe der *p*-Amino-benzoesäure-alkaminester sehr wirksame Schleimhautanästhetica hergestellt, von denen z. B. der *p*-*n*-Butylamino-benzoesäure-dimethylaminoäthylester (Pantocain) in seiner Wirkung das Cocain weit übertrifft⁴⁾. Allerdings mußte mit der größeren Wirksamkeit auch eine erhöhte Giftigkeit in Kauf genommen werden.

W. Schoeller und H.-G. Allardt⁵⁾ synthetisierten Alkylaminoäthylester von 3-Alkoxy-4-amino- bzw. von 4-Alkoxy-3-amino-benzoesäuren und fanden, daß einige dieser Ester ebenfalls eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber den entsprechenden nicht verätherten Aminobenzoesäure-Derivaten zeigten.

In neuester Zeit wurden im Sterling-Winthrop-Institut⁶⁾ *O*-Alkyl-Derivate des 4-Amino-salicylsäure-diäthylaminoäthylesters auf ihre lokalanästhetische Wirkung untersucht und gefunden, daß das Maximum der Wirksamkeit der Hexyloxy-Verbindung zukommt, welche wesentlich wirksamer als Novocain sein soll.

Diese Veröffentlichung gibt uns Veranlassung, über die Herstellung von Alkylaminoäthylestern der 4-Amino-salicylsäure, der 5-Amino-salicylsäure und

¹⁾ A. 311, 32 [1900], 371, 125–179 [1909].

²⁾ Dtsch. med. Wschr. 1905, Nr. 42.

³⁾ Medizin u. Chemie, Abhandlungen aus den Med.-Chem. Forschungsstätten der I.G. Farbenindustrie II, 364 [1934]; I.G. Farbenindustrie, Dtsch. Reichs-Pat. 431 166 v. 17. 2. 1923, 437 976 v. 28. 11. 1924.

⁴⁾ R. Fussgänger u. O. Schaumann, Arch. exper. Pathol. Pharm. 160, 53 [1931].

⁵⁾ Schering-Kahlbaum A.G. Berlin, Dtsch. Reichs-Pat. 522 064 v. 11. 8. 1928.

⁶⁾ Ref. O. Holland, Amer. Journ. Pharmac. 1950, 367.

von *N*-substituierten Derivaten dieser Säuren zu berichten, unter denen lokal-anästhetisch wirkende Verbindungen von hervorragenden Eigenschaften vortreten sind.

Die Ester können nach folgenden Verfahren gewonnen werden:

1. Direkte Veresterung der Aminosalicylsäuren mit einem Alkylaminoäthylalkohol in Gegenwart von Mineralsäure.

2. Umsetzung eines niedermolekularen Alkylesters mit einem Alkylaminoäthylalkohol (Umesterung).

3. Umsetzung eines β -Halogen-äthylesters der Aminosalicylsäuren mit einem substituierten Amin.

Diese Herstellungsmethoden geben infolge der Instabilität einiger Aminosalicylsäuren zum Teil unbefriedigende Ausbeuten.

Nach einem Patent der Fa. E. Merck⁷⁾ wird zur Herstellung des Novocains die Umsetzung des Natriumsalzes der *p*-Amino-benzoesäure mit β -Diäthylamino-äthylchlorid durch Erhitzen der Komponenten auf 120–130° ohne Anwendung eines Lösungsmittels vorgeschlagen. Infolge der Instabilität des Diäthylamino-äthylchlorids, welches beim Erhitzen auf höhere Temperatur in Tetraäthyl-piperaziniumchlorid übergeht, sind die Ausbeuten bei dieser Arbeitsweise unbefriedigend.

In Abänderung des letztgenannten Synthesevorschlages fanden wir, daß bei Ablauf der Reaktion in einem wasserfreien Lösungsmittel und bei niedrigeren Temperaturen gute Ausbeuten erzielt werden.

Für die Synthese der gesuchten Alkylaminoäthylester haben wir diese Umsetzung eines Alkalisalzes der Aminosalicylsäuren mit einem β -Alkylamino-äthylchlorid in Gegenwart eines wasserfreien Lösungsmittels allgemein als sehr geeignet gefunden. Als Lösungsmittel haben sich Alkohole, insbesondere Isopropylalkohol bei Siedetemperatur gut bewährt. Bei dieser Umsetzung tritt ausschließlich Esterbildung ein. Eine Reaktion des Alkylaminoäthylchlorids mit der aromatischen OH- bzw. NH₂-Gruppe oder dem Lösungsmittel findet nicht statt.

Auf Grund der bekannten Steigerung der lokal-anästhetischen Wirkung durch Monoalkylierung der aromatischen NH₂-Gruppe der *p*-Amino-benzoesäure-alkaminester³⁾ wurden analoge Derivate der beiden Aminosalicylsäuren hergestellt. Nach den Erkenntnissen an Alkaminestern der *p*-Alkylamino-benzoesäuren lag das Maximum der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei denjenigen Estern, in denen in die aromatische NH₂-Gruppe der *n*-Butyl-Rest eingeführt worden war.

Wir haben daher 4-*n*-Butylamino-salicylsäure-alkylaminoäthylester synthetisiert und unsere Untersuchungen auch auf Alkylaminoäthylester der 4-*sek*-Butyl-, 4-*n*-Propyl-, 4-Isopropyl- und 4-[(β -Methoxy-äthyl)-amino]-salicylsäure ausgedehnt. Ferner wurden einige entsprechende Derivate der 5-Aminosalicylsäure hergestellt.

Die für die Synthese dieser Ester erforderlichen *N*-alkylierten 4-Amino-salicylsäuren lassen sich nicht nach dem für die Herstellung von *p*-Alkylamino-benzoesäuren angewandten Verfahren von J. Houben und R. Freund⁸⁾ durch Kochen äquimolarer Mengen eines Alkalisalzes der 4-Amino-salicylsäure und einem Alkylhalogenid in wäßriger Lösung gewinnen, da die unbeständige Säure beim Erhitzen weitgehend in Kohlendioxyd

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 189335 v. 6. 2. 1906 (C. 1907 II, 2003).

⁸⁾ B. 46, 4835 [1913].

und *m*-Amino-phenol zerfällt. Man kann diese Säuren jedoch in Ausbeuten von etwa 40% erhalten, wenn man in wäßrigem Alkohol bei 60–70° und in Gegenwart von Alkalicarbonat im Überschuß die Komponenten aufeinander einwirken läßt. Ein weiteres Darstellungsverfahren besteht darin, daß man unter hydrierenden Bedingungen die Säure mit Aldehyden oder Ketonen nach A. Skita und F. Keil⁹⁾ umsetzt.

Versuche, 4-*n*-Butylamino-salicylsäure durch Carboxylierung von *N*-[*n*-Butyl]-*m*-amino-phenol nach einer modifizierten Kolbe-Reaktion herzustellen, verliefen unbefriedigend. Die Darstellung des dafür benötigten substituierten *m*-Amino-phenols gelingt in Ausbeuten von etwa 40% aus dem Phenol und *n*-Butylbromid in siedender alkoholischer Lösung bei allmählicher Zugabe der berechneten Menge wäßriger Kalilauge, während man bei sofortiger Zugabe der Lauge in der Hauptsache das *N,N*-[Bis-*n*-butyl]-*m*-amino-phenol erhält.

Die dargestellten 4-Alkylamino-salicylsäuren zeichnen sich gegenüber der nicht alkylierten Säure dadurch aus, daß sie beim Erhitzen in Lösung beständig sind und nicht unter Kohlendioxyd-Verlust in das entsprechende *m*-Alkylamino-phenol übergehen.

Die *N*-monoalkylierten Ester können ferner dadurch gewonnen werden, daß man Aminosalicylsäure-alkylaminoäthylester in der aromatischen Aminogruppe alkyliert. Die Reaktion kann in der Weise erfolgen, daß man in Benzol oder absoluten Alkoholen ein Alkylhalogenid, namentlich das Bromid, auf den Alkylaminoäthylester einwirken läßt. Eine Verätherung der Oxygruppe tritt hierbei nicht ein. Bei Verwendung von Alkyljodiden findet keine Reaktion der aromatischen NH₂-Gruppe statt, sondern es entsteht das quarternäre Ammoniumsalz der aliphatischen Alkylamin-Gruppe.

Endlich können die *N*-monoalkylierten Ester durch Umsetzung eines Aldehydes oder Ketons mit Aminosalicylsäureestern unter hydrierenden Bedingungen nach A. Skita⁹⁾ gewonnen werden.

Versuche, in Analogie zur bekannten Darstellung von Aminobenzoesäure-alkaminestern durch Reduktion entsprechender Nitrobenzoesäure-Derivate auch die Alkylaminoäthylester der genannten Aminosalicylsäuren auf gleiche Weise aus Nitrosalicylsäuren zu gewinnen, ergaben, daß sich die letztgenannten z. Tl. andersartig verhalten.

So läßt sich 4-Nitro-salicylsäure mit Diäthylaminoäthanol nicht verestern. Dagegen erhält man in guter Ausbeute aus der Säure den β -Chlor-äthylester, der durch katalytische Reduktion in den 4-Amino-salicylsäure-chloräthylester übergeführt werden kann. Aus diesem können dann 4-Amino-salicylsäure-alkaminester aufgebaut werden. Bei der Umsetzung des β -Chlor-äthylesters der 4-Nitro-salicylsäure mit Diäthylamin bildet sich jedoch nicht der erwartete Diäthylaminoäthylester, sondern das Diäthylamid der Säure. Offenbar sind Alkylaminoäthylester der stark sauren 4-Nitro-salicylsäure nicht beständig. Hier dürfte die orthoständige Oxy-Gruppe einen entscheidenden Einfluß ausüben, denn es gelingt in glatter Reaktion aus der acetylierten 4-Nitro-salicylsäure über deren Chlorid und Diäthylaminoäthanol den 4-Nitro-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester zu gewinnen, der durch Hydrierung in den entsprechenden Aminosalicylsäureester umgewandelt werden kann.

Das gleiche Verhalten zeigt die 5-Nitro-salicylsäure.

Die hergestellten Verbindungen sind in nachfolgenden Tafeln zusammengestellt. Alle Schmelzpunktangaben sind unkorrigiert.

⁹⁾ B. 61, 1452 [1928].

Tafel 1. Abkömmlinge der 4-Amino-salicylsäure $R'HN-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CO}_2\cdot R''$

Nr.	R'	R''	Schmp.	Charakteri- siert als	Schmp.
I ¹⁰⁾	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$	118°	—	—
II	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$	138°	Hydrochlorid	218° (Zers.)
III	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	„ Pikrat	154° 198°
IV	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{O})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	138°	Chlorid	129° (Zers.)
V	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\langle\bigcirc\rangle$	68°	Hydrochlorid Monohydrat	227° (Zers.) 73°
VI	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$	H	134° (Zers.)	—	—
VII	„	C_2H_5	53°	—	—
VIII	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$	flüss.	Hydrochlorid	163°
IX	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	„	116°
X	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	H	120° (Zers.)	—	—
XI	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$	flüss.	Pikrat	151°
XII	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Pikrat	136°
XIII	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$	H	134° (Zers.)	—	—
XIV	„	CH_3	77°	—	—
XV	„	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$	68°	—	—
XVI	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$	flüss.	Hydrochlorid Hydrat ($\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$)	156° 48°
XVII	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Hydrochlorid Nitrat	138° 100°
XVIII	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\langle\bigcirc\rangle$	flüss.	Hydrochlorid	134°
XIX	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}$	H	120° (Zers.)	—	—
XX	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$	flüss.	Pikrat	154°
XXI	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Pikrat	143°
XXII	$\text{CH}_3\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$	H	143° (Zers.)	—	—
XXIII	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$	86°	—	—
XXIV	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$	flüss.	Pikrat	140°
XXV	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Pikrat	150°
XXVI	„	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\langle\bigcirc\rangle$	flüss.	Pikrat	140°
XXVII	H hierbei $\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ statt OH	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Hydrochlorid	210°

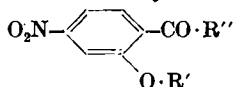
¹⁰⁾ H. v. Euler u. H. Hasselquist, Ark. Kemi 2, 297 [1950] (C. 1951 I, 1585).

Tafel 2. Abkömmlinge der 5-Amino-salicylsäure $R'HN-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\cdot R'')\text{OH}$

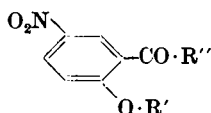
Nr.	R'	R''	Schmp.	Charakterisiert als	Schmp.
XXVIII	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Hydrochlorid	163°
XXIX	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	„	150°
XXX	$\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	„	126°
XXXI	H	$\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	Pikrat	149°
hierbei $\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ statt OH					

Tafel 3. Abkömmlinge der 4- und 5-Nitro-salicylsäure

4-Nitro-salicylsäure



5-Nitro-salicylsäure



Nr.	R'	R''	Schmp.	Nr.	R'	R''	Schmp.
XXXII	H	$\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$	86°	XXXVII	H	$\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$	92°
XXXIII	H	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	186°	XXXVIII	H	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	173°
XXXIV ¹¹⁾	COCH_3	OH	157°	XXXIX	COCH_3	OH	164°
XXXV ¹²⁾	„	Cl	58°	XL	„	Cl	flüss.
XXXVI	„	$\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.	XLI	„	$\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	flüss.
		Hydrochlorid	123°			Hydrochlorid	144°

Die pharmakologische Prüfung, die von W. Keil und E. Rademacher¹³⁾ durchgeführt wird, ergab bisher, daß die beschriebenen Alkylaminoäthylester der 4-Amino-salicylsäure lokalanästhetisch wirken.

Unter diesen Estern übertrifft die Verbindung III den analogen Ester der *p*-Aminobenzoessäure. Die pharmakologischen Eigenschaften von III rechtfertigen eine Verwendung als Lokalanästheticum, zumal im Organismus aus ihr die tuberkulostatisch wirksame 4-Amino-salicylsäure entsteht¹³⁾, während aus Novocain der Bakterienwuchsstoff *p*-Aminobenzoessäure gebildet wird¹⁴⁾. Das analoge Derivat der 5-Amino-salicylsäure (XXXVIII) besitzt dagegen nur geringe lokalanästhetische Eigenschaften.

Die Alkylaminoäthylester der *N*-alkylierten 4-Amino-salicylsäure und 5-Amino-salicylsäure zeichnen sich durch eine gesteigerte Wirksamkeit aus und eignen sich z. Tl. gut als Schleimhautanästhetica. So ist der 4-*n*-Butylamino-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (XVI) zehnmal wirksamer als Cocain und etwas ungiftiger als dieses, während das entsprechende *p*-Amino-benzoessäure-Derivat, bei ebenfalls zehnmal stärkerer Wirksamkeit als Cocain, dieses um etwa das Dreifache in seiner Toxizität übertrifft.

Die Herstellung von Alkaminestern der substituierten Aminosalicylsäuren wird weiter bearbeitet. Über die Ergebnisse wird später berichtet.

¹¹⁾ M. Viscontini u. J. Pudles, *Helv. chim. Acta* **33**, 591 [1950].

¹²⁾ L. Doub, J. J. Schaefer, L. L. Bambos u. C. T. Walker, *Journ. Amer. chem. Soc.* **73**, 903 [1951].

¹³⁾ Arzneimittel-Forsch. **1**, 154 [1951] u. im Druck.

¹⁴⁾ Vergl. Literaturübersicht bei K. Soehring, Novocain — seine Wirkung und Anwendung (*Pharmazie* **4**, 319 [1949]).

Beschreibung der Versuche

Abkömmlinge der 4-Amino-salicylsäure

4-Amino-salicylsäure-chloräthylester (I): 100 g 4-Amino-salicylsäure werden mit einer Lösung von 200 ccm konz. Schwefelsäure in 500 ccm Äthylenchlorhydrin auf dem Dampfbad 10 Stdn. erhitzt. Nach dem Abdampfen des überschüss. Äthylenchlorhydrins i. Vak. wird das ölige Produkt in Eiswasser gegossen, die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und die abgeschiedene Esterbase durch Extraktion mit Essigester ausgezogen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird abgedampft; Ausb. 100 g (72% d.Th.). Man reinigt durch Umkristallisation aus Chloroform oder sek. Butylchlorid; Blättchen vom Schmp. 118°.

$C_9H_{10}O_3NCl$ (215.6) Ber. C 50.10 H 4.68 N 6.50 Cl 16.45

Gef. C 50.06 H 4.75 N 6.31 Cl 16.43

4-Amino-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (II): 77 g 4-Amino-salicylsäure werden zu einer 60–70° warmen Natriumisopropylat-Lösung, die aus 1 Liter absol. Isopropanol und 11,5 g Natrium bereitet wird, gegeben. Unter Rühren tropft man innerhalb 3–4 Stdn. 54 g Dimethylaminoäthylchlorid¹⁵ bei 60–70° zu und läßt noch 2 Stdn. nachreagieren. Man saugt vom gebildeten Natriumchlorid ab und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert allmählich; Ausb. 85 g (75% d.Th.). Der Ester wird aus Isopropanol umkristallisiert; Nadeln vom Schmp. 138°.

$C_{11}H_{16}O_3N_2$ (224.3) Ber. C 58.91 H 7.19 N 12.49 Gef. C 59.00 H 7.11 N 12.58.

Hydrochlorid: Nadeln aus 80-proz. Isopropylalkohol vom Schmp. 218° (Zers.).

$C_{11}H_{16}O_3N_2 \cdot HCl$ (260.8) Ber. Cl 13.60 Gef. Cl 13.85

4-Amino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (III): 20 g 4-Amino-salicylsäure werden in 80 ccm Schwefelsäure suspendiert und unter Eiskühlung 40 g Diäthylaminoäthanol in kleinen Anteilen zugesetzt. Nach 8stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad gießt man das Reaktionsgut auf Eis, gibt unter Rühren bis zur alkal. Reaktion Natriumcarbonat zu und extrahiert mit Chloroform. Aus der Chloroformlösung erhält man nach dem Trocknen und Abdampfen 12 g öligen Ester; Ausb. 36% d.Theorie.

Hydrochlorid: Prismen aus Äthanol vom Schmp. 154°¹⁶.

$C_{13}H_{20}O_3N_2 \cdot HCl$ (288.8) Ber. C 54.05 H 7.33 N 9.71 Cl 12.28

Gef. C 53.89 H 7.22 N 9.71 Cl 12.22

Pikrat: Schmp. 198°.

N-Oxyd (IV): 15 g Ester III werden mit einer Lösung von 10 ccm Perhydrol (30-proz.) in 25 ccm Wasser verrührt. Der Ester geht unter Erwärmen in Lösung. Nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das gebildete N-Oxyd abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Es liegt als N-Oxyd-hydrat vor; Schmp. 138° (Zers.).

$C_{13}H_{22}O_5N_2$ (286.3) Ber. C 54.50 H 7.72 N 9.78 Gef. C 54.88 H 7.61 N 9.96

Das Chlorid wird durch Auflösen des Hydrates in der ber. Menge Salzsäure und anschließendes Abdampfen kristallin erhalten. Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 129° (Zers.).

$C_{13}H_{21}O_4N_2Cl$ (304.7) Ber. N 9.18 Cl 11.65 Gef. N 9.14 Cl 11.97

4-Amino-salicylsäure-piperidinoäthylester (V): 50 g I werden mit 45 g Piperidin und 200 ccm Benzol 10 Stdn. im Schüttelautoklaven auf 120° erhitzt.

Das gebildete salzsaure Salz von V wird aus Wasser umkristallisiert; Nadeln vom Schmp. 227° (Zers.). Der Ester bildet ein Monohydrat, das aus wasserhaltigem Äthylacetat kristallisiert; Schmp. 73°.

$C_{14}H_{20}O_3N_2 + H_2O$ (282.3) Ber. C 59.56 H 7.86 N 9.92 H_2O 6.38

Gef. C 59.68 H 7.51 N 10.06 H_2O 6.10

Das wasserfreie Produkt schmilzt bei 68°.

¹⁵ Es wird auf die große Giftigkeit der Alkylaminoäthylchloride hingewiesen, welche bei längerer Einwirkung starke Atembeschwerden und erst nach Stdn. auftretende, schwere Augenentzündungen hervorrufen.

¹⁶ Anmerkung bei der Korrektur (30. 7. 1951): In einer am 16. 12. 1950 bekannt gewordenen schweizerischen Patentschrift, Dr. A. Wander A.G., Bern, Schweiz. Pat. 270 986 vom 24. 5. 1948 (C. 1951 II, 102), wird für das Hydrochlorid (Monochlorhydrat) der Verbindung der Schmp. 208–210° (Zers.) angegeben. Wir können diese Angabe nicht bestätigen.

N-[*n*-Butyl]-*m*-amino-phenol: 240 g *m*-Amino-phenol (2.2 Mol) und 275 g *n*-Butylbromid (2 Mol) werden in 1 l Isopropanol gelöst. Im Verlaufe von 4 Stdn. tropft man unter Sieden die Lösung von 112 g Kaliumhydroxyd (2 Mol) in 300 ccm Wasser zu und erhitzt weitere 2 Stunden. Die Schichten werden getrennt und die obere, alkohol. i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 2 l sek. Butylchlorid aufgenommen und zwecks Entfernung von *m*-Amino-phenol-Resten mit 35–40° warmem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen wird das Rohprodukt i. Vak. destilliert. Die Fraktion 175–179°/12 Torr (200 g) wird in wenig heißem sek. Butylchlorid gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung. Ausb. 110 g (33% d.Th.); Schmp. 59°. Aus der Mutterlauge werden durch Einengen weitere Mengen erhalten.

$C_{16}H_{18}ON$ (165.2) Ber. C 72.69 H 9.15 N 8.48 Gef. C 72.42 H 8.80 N 8.64

N,N-[Bis-*n*-butyl]-*m*-amino-phenol: 11 g *m*-Amino-phenol, 28 g *n*-Butylbromid und eine Lösung von 11,2 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser werden 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die ölige obere Schicht wird abgetrennt, mit Essigester versetzt und die Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen wird das ölige Rohprodukt i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 184–186°; Ausb. 15 g (68% d.Th.).

$C_{14}H_{22}ON$ (221.3) Ber. C 75.90 H 10.48 N 6.32 Gef. C 75.62 H 10.31 N 6.69

4-*n*-Butylamino-salicylsäure (XIII): a) 49.5 g *N*-[*n*-Butyl]-*m*-amino-phenol (0.3 Mol) und 100 g Kaliumhydrogencarbonat werden mit einer Lösung von 17.7 g Kaliumhydroxyd (0.3 Mol) in 200 ccm Wasser in einem kupfernen Rührautoklaven bei 90° mit 30 atü Kohlendioxyd behandelt. Nach 8stdg. Reaktionszeit wird mit Wasser aufgenommen und unverändertes Phenol mit Essigester extrahiert (hieraus 41.0 g = 83% der eingesetzten Menge). Nach dem Ansäuern der wäßr. Lösung bis pH 4 werden 3.5 g der Säure = 5.6% d.Th. erhalten; Schmp. 134° (Zers.). Unlöslich in Wasser, schwer löslich in Benzol und Chloroform, leicht in Alkoholen.

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.70

Gef. C 63.19 H 7.27 N 6.89 Äquiv.-Gew. 208

b) 76.5 g 4-Amino-salicylsäure (0.5 Mol) und 2 g PtO_2 werden in 1 l 80-proz. Isopropylalkohol in einer Schüttelbirne mit-Wasserstoff geschüttelt. Nachdem der Katalysator reduziert ist, tropft man in 6 Stdn. unter weiterem Schütteln mit Wasserstoff die Lösung von 72.0 g *n*-Butyraldehyd (1 Mol) in 200 ccm Isopropanol kontinuierlich ein. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme (23.5 l/20°) wird filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der trockene Rückstand wird wiederholt mit Benzol ausgezogen. Beim Erkalten kristallisiert die Säure in Blättchen. Aus den Mutterlaugen werden weitere Mengen erhalten; Ausb. 85 g (81% d.Th.). Schmp. 134° (Zers.); Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Säure 134° (Zers.).

Methylester (XIV): Schmp. 77° (Nadeln aus Isopropanol).

$C_{12}H_{17}O_3N$ (223.2) Ber. N 6.28 Gef. N 6.06

β -Chlor-äthylester (XV): Darstellung aus der Säure wie für I beschrieben; Schmp. 68° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{18}O_3NCl$ (271.7) Ber. N 5.16 Cl 13.10 Gef. N 5.35 Cl 13.36

4-*n*-Propylamino-salicylsäure (VI): 153 g 4-Amino-salicylsäure (1 Mol) und 138 g Kaliumcarbonat (1 Mol) werden in 2 l 75-proz. Isopropylalkohol auf 70° erhitzt. Unter Rühren werden innerhalb von 6–7 Stdn. 250 g *n*-Propylbromid (2 Mol) eingetropft. Nach weiteren 10 Stdn. wird abgedampft und das Reaktionsgut mit Wasser und Essigester aufgenommen. Nach dem Abtrennen der Essigesterlösung wird die wäßr. Lösung bis pH 5 angesäuert, wobei die Hauptmenge der gebildeten Säure ausfällt. Aus der Mutterlauge erhält man nach weiterem Ansäuern bis pH 3 ein Gemisch von VI mit unveränderter 4-Amino-salicylsäure. Die beiden Säuren können durch mehrmaliges Auskochen mit Benzol, in welchem 4-Amino-salicylsäure nur sehr schwer löslich ist, getrennt werden. Die rohe Säure VI wird aus Essigester oder Methanol umkristallisiert. Ausb. 75 g (39% d.Th.); Schmp. 134° (Zers.).

$C_{16}H_{18}O_3N$ (195.2) Ber. N 7.18 Gef. N 7.28 Äquiv. Gew. 194

Äthylester (VII): Schmp. 53° (Nadeln aus Äthanol).

$C_{17}H_{20}O_3N$ (223.2) Ber. N 6.28 Gef. N 6.06

4-*sek.* Butylamino-salicylsäure (XIX): Darstellung aus 4-Amino-salicylsäure, *sek.* Butylbromid und Kaliumcarbonat wie unter VI; Ausb. 45% d. Theorie. Die Säure ist in Benzol wesentlich leichter löslich als XIII; Blättchen aus Benzol vom Schmp. 120° (Zers.).

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.70

Gef. C 63.05 H 7.28 N 6.85 Äquiv.-Gew. 208.3

4-Isopropylamino-salicylsäure (X): Darstellung aus 4-Amino-salicylsäure, Isopropylbromid und Kaliumcarbonat in gleicher Weise wie bei VI. Ausb. 45% d. Th.; Blättchen aus Benzol vom Schmp. 120° (Zers.).

$C_{10}H_{13}O_3N$ (195.2) Ber. C 61.52 H 6.71 N 7.18 Gef. C 61.69 H 6.75 N 7.11

4-[β -Methoxy-äthylamino]-salicylsäure (XXII): Darstellung aus 4-Amino-salicylsäure, β -Methoxy-äthyljodid und Kaliumcarbonat wie bei VI; Ausb. 43% d. Theorie. Nadeln aus 80-proz. Alkohol; Schmp. 143° (Zers.).

$C_{10}H_{13}O_4N$ (211.2) Ber. C 56.86 H 6.20 N 6.63 Gef. C 56.70 H 5.94 N 6.68

β -Chlor-äthylester (XXIII): Darstellung aus der Säure und Äthylenchlorhydrin wie bei I; Nadeln aus Isopropanol vom Schmp. 86°.

$C_{12}H_{16}O_4NCl$ (273.7) Ber. C 52.66 H 5.89 N 5.12 Cl 12.95

Gef. C 52.81 H 5.78 N 4.95 Cl 13.14

Die folgenden 4-Alkyl- bzw. 4-[β -Methoxy-äthylamino]-salicylsäure-dimethyl- und diäthylaminoäthylester werden aus den entsprechenden Säuren und Dimethyl- bzw. Diäthylaminoäthylchlorid nach folgendem allgemeinen Verfahren hergestellt:

Man löst bei 60–70° 23 g Natrium (1 Mol) in 1 l absol. Isopropanol und gibt zu der Alkoholat-Lösung 1 Mol der 4-Alkyl- bzw. 4-[β -Methoxy-äthylamino]-salicylsäure. Nach Istdd. Rühren tropft man bei Siedetemperatur (82°) innerhalb 4–5 Stdn. 1 Mol des Aminoäthylchlorids ein und läßt noch 1 Stde. unter den gleichen Bedingungen nachreagieren. Man saugt vom gebildeten Natriumchlorid ab und dampft i. Vak. ein. Nach dem Auflösen des öligen Rückstandes in verd. Salzsäure wird die saure Lösung mit Essigester ausgezogen, um nicht umgesetzte Säureanteile zu entfernen. Nach Zugabe von Natrium- oder Kaliumcarbonat wird der jeweilig gebildete Ester durch Ausschütteln mit Äthylacetat, Isopropylchlorid oder Äther isoliert. Die Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft; die so erhaltenen Esterbasen sind Öle.

4-*n*-Propylamino-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (VIII).

Hydrochlorid: Schmp. 163° (aus Isopropanol); das Salz ist in Wasser sehr leicht löslich.

$C_{14}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$ (302.8) Ber. C 55.53 H 7.65 N 9.25 Cl 11.71

Gef. C 55.63 H 7.88 N 9.43 Cl 11.94

4-*n*-Propylamino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (IX).

Hydrochlorid: Nadelbüschel aus Isopropanol vom Schmp. 116°; in Wasser leicht löslich.

$C_{16}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$ (330.9) Ber. N 8.47 Cl 10.72 Gef. N 8.52 Cl 10.77

4-Isopropylamino-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (XI).

Pikrat: Nadeln aus wäbr. Alkohol vom Schmp. 151°.

$C_{14}H_{22}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (495.4) Ber. C 48.49 H 5.09 N 14.14

Gef. C 48.68 H 4.95 N 14.25

4-Isopropylamino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XII).

Pikrat: Nadeln aus wäbr. Alkohol vom Schmp. 136°.

$C_{16}H_{26}O_3N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (523.5) Ber. C 50.47 H 5.58 N 13.40

Gef. C 50.07 H 5.43 N 13.39

4-*n*-Butylamino-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (XVI).

Hydrochlorid: Nadeln aus Wasser, Schmp. 156°; Löslichkeit in Wasser bei 20° etwa 4%.

$C_{16}H_{24}O_3N_2 \cdot HCl$ (316.8) Ber. C 56.86 H 7.95 N 8.84 Cl 11.20

Gef. C 56.69 H 7.80 N 8.88 Cl 11.19

Hydrat ($\frac{1}{2}$ H₂O): Prismen aus Ligroin vom Schmp. 48°.

$C_{15}H_{24}O_3N_2 + \frac{1}{2} H_2O$ (289.4) Ber. C 62.25 H 8.71 H₂O 3.11

Gef. C 62.48 H 8.61 H₂O 3.06

4-*n*-Butylamino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XVII).

Hydrochlorid: Schmp. 138° (aus Isopropanol); kristallisiert in Prismen aus Wasser mit 2 Moll. Kristallwasser. Dieses Dihydrat zeigt keinen definierten Schmp. (65–80°); Löslichkeit in Wasser bei 20° etwa 2,5%.

$C_{17}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl$ (344.9) Ber. C 59.20 H 8.48 N 8.12 Cl 10.30

Gef. C 59.24 H 8.22 N 8.20 Cl 10.38

$C_{17}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl + 2H_2O$ (380.9) Ber. Cl 9.33 H_2O 9.45 Gef. Cl 9.35 H_2O 9.60

Nitrat: Nadeln aus Wasser vom Schmp. 100°; Löslichkeit in Wasser bei 20° etwa 0,5%.

4-*sek*.Butylamino-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (XX).

Pikrat: Nadeln aus verd. Alkohol vom Schmp. 154°.

$C_{15}H_{24}O_3N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (509.5) Ber. C 49.50 H 5.34 N 13.75

Gef. C 49.68 H 5.13 N 13.85

4-*sek*.Butylamino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXI).

Pikrat: Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 143°.

$C_{17}H_{28}O_3N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (537,5) Ber. C 51.39 H 5.81 N 13.03

Gef. C 51.70 H 5.75 N 13.15

4-[β -Methoxy-äthylamino]-salicylsäure-dimethylaminoäthylester (XXIV).

Pikrat: Nadeln aus verd. Isopropanol vom Schmp. 140°.

$C_4H_{22}O_4N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (511.4) Ber. C 46.96 H 4.93 N 13.69

Gef. C 46.70 H 4.86 N 13.73

4-[β -Methoxy-äthylamino]-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXV).

$C_{18}H_{28}O_4N_2$ (310.4) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.03 Gef. C 61.54 H 8.16 N 9.05

Pikrat: Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 150°.

$C_{18}H_{28}O_4N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (539.5) Ber. N 12.98 Gef. N 13.05

Die Hydrochloride der vorstehend beschriebenen Esterbasen, die in der aromatischen NH_2 -Gruppe eine verzweigte Alkylgruppe tragen, konnten bisher nur in ölig Form erhalten werden.

4-*n*-Butylamino-salicylsäure-piperidinoäthylester (XVIII): 20 g Chloräthylester XV werden in 100 ccm Benzol mit 15 g Piperidin im Autoklaven 8 Stdn. bei 120° umgesetzt. Das Reaktionsgut wird mit Wasser aufgenommen und die Benzolschicht abgetrennt. Hieraus werden nach dem Trocknen und Abdampfen 6 g unveränderter Chloräthylester zurückerhalten. Die wäßr. Lösung wird mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und der sich ölig abscheidende Piperidinoäthylester durch Ausschütteln mit Isopropylchlorid isoliert; Ausb. 10 g (40% d.Th.).

Hydrochlorid: Schmp. 134° (aus Isopropanol); in Wasser schwer löslich.

$C_{18}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl$ (356.8) Ber. N 7.85 Cl 9.94 Gef. N 7.72 Cl 10.06

4-[β -Methoxy-äthylamino]-salicylsäure-piperidinoäthylester (XXVI): 5g Chloräthylester XXIII werden mit 20 ccm Piperidin 10 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abdampfen i. Vak. wird mit verd. Salzsäure aufgenommen und zwecks Entfernung von nicht in Reaktion getretenem Chloräthylester XXIII mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Alkalisichmachen mit Natriumcarbonat wird die ölige Base durch Ausschütteln mit Essigester isoliert; Ausb. 4.1 g (69% d.Th.).

Pikrat: Nadeln aus verd. Alkohol vom Schmp. 140°.

$C_{17}H_{28}O_4N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (551.5) Ber. C 50.09 H 5.30 N 12.70

Gef. C 50.47 H 5.23 N 12.95

4-Amino-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXVII): 3.6 g 4-Nitro-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid (XXXVI) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 50 ccm Äthanol mit 0.5 g PtO_2 hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und bis zur stark alkal. Reaktion Kaliumcarbonat zugegeben. Der abgeschiedene Ester XXVII wird durch Ausschütteln mit Isopropylchlorid isoliert; er ist ein Öl. Ausb. 2.6 g (88% d.Th.).

$C_{15}H_{22}O_4N_2$ (294.3) Ber. C 61.21 H 7.54 N 9.52 Gef. C 61.11 H 7.38 N 9.44

Hydrochlorid: Blättchen aus Äthanol vom Schmp. 210°.

Abkömmlinge der 5-Amino-salicylsäure

5-Amino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXVIII): Zu einer Natrium-isopropylat-Lösung aus 15 g Natrium und 1.5 l Isopropanol gibt man bei 80° unter Rühren 100 g 5-Amino-salicylsäure und tropft nach einiger Zeit unter den gleichen Reaktionsbedingungen 90 g Diäthylaminoäthylchlorid innerhalb 5 Stdn. ein. Nach weiteren 8 Stdn. wird abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Das ölige Rohprodukt wird mit Essigester aufgenommen und die Lösung wiederholt mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen werden 62 g ölige Esterbase erhalten; Ausb. 37% d. Theorie.

Hydrochlorid: Gelbe Nadeln aus Isopropanol vom Schmp. 163°; in Wasser sehr leicht löslich, unlöslich in Aceton.

$C_{13}H_{20}O_3N_2 \cdot HCl$ (288.8) Ber. C 54.05 H 7.33 N 9.71 Gef. C 53.95 H 7.21 N 9.59

5-n-Propylamino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXIX): 18 g Ester XXVIII und 15 g n-Propylbromid werden in 20 ccm Benzol gelöst und die Lösung 10 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Man versetzt das Reaktionsgut mit Wasser, trennt die Schichten und gibt zur wäbr. Lösung bis zur stark alkal. Reaktion Natriumcarbonat. Das ölige Esterbasen-Gemisch (16 g) wird durch Ausschütteln mit Isopropylchlorid isoliert. Es wird in Alkohol gelöst und bis zur schwach sauren Reaktion unter Eiskühlung äthylalkohol. Salzsäure zugesetzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein sehr zähes Öl, das mit heißem Aceton verrieben wird. Hierbei kristallisiert das salzsaure Salz des nicht in Reaktion getretenen Esters XXVIII. Nach dem Absaugen wird die Acetonlösung i. Vak. eingedampft. Das so erhaltene rohe ölige Hydrochlorid von XXIX kristallisiert nach einiger Zeit und wird aus wenig Isopropanol umkristallisiert. Ausb. 8 g (34% d. Th.); gelbe Nadeln vom Schmp. 150°.

$C_{16}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$ (330.8) Ber. C 58.09 H 7.92 N 8.47 Cl 10.72

Gef. C 57.88 H 7.91 N 8.53 Cl 10.58

5-n-Butylamino-salicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXX): Der Ester wird in gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben, aus 25.3 g Ester XXVIII ($\frac{1}{10}$ Mol) und 14 g n-Butylbromid ($\frac{1}{10}$ Mol) in 50 ccm Benzol hergestellt.

Hydrochlorid: Gelbe Nadeln aus Isopropanol vom Schmp. 126°; Ausb. 16.5 g (47% d. Th.).

$C_{17}H_{28}O_3N_2 \cdot HCl$ (344.9) Ber. C 59.20 H 8.48 N 8.12 Cl 10.30

Gef. C 58.79 H 8.59 N 7.75 Cl 10.50

5-Amino-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXXI): 18 g 5-Nitro-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester-hydrochlorid (entspr. XLI) ($\frac{1}{20}$ Mol) werden in einer Schüttelbirne in 200 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 5 g eines Pd/Al₂O₃-Katalysators, der 5% Pd enthält, mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme (3.5 l bei 22° in 10 Stdn.) wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und zur Lösung Natriumcarbonat zugesetzt. Das sich abscheidende Öl wird durch Ausschütteln mit Isopropylchlorid gewonnen. Nach dem Trocknen und Abdampfen werden 15 g Ester XXXI erhalten.

$C_{16}H_{23}O_4N_2$ (294.3) Ber. C 61.21 H 7.54 Gef. C 61.00 H 7.33

Pikrat: Schmp. 149° (aus wäbr. Alkohol).

$C_{15}H_{22}O_4N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (523.5) Ber. N 13.38 Gef. N 13.38

Abkömmlinge der 4- und 5-Nitro-salicylsäure

4-Nitro-salicylsäure-chloräthylester (XXXII): 20 g 4-Nitro-salicylsäure, 30 ccm Äthylenchlorhydrin und 70 ccm konz. Schwefelsäure werden 10 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Äthylenchlorhydrins i. Vak. wird das Reaktionsgut auf Eis gegossen und mit Essigester ausgeschüttelt. Die Esterlösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 18 g (67% d. Th.); Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 86°.

$C_9H_9O_5NCl$ (245.6) Ber. C 43.99 H 3.28 N 5.71 Cl 14.44

Gef. C 43.82 H 3.15 N 5.78 Cl 14.44

5-Nitro-salicylsäure-chloräthylester (XXXVII): Darstellung aus 5-Nitro-salicylsäure, wie vorstehend beschrieben; Nadeln aus Isopropanol vom Schmp. 92°.

$C_9H_9O_5Cl$ (245.6) Ber. Cl 14.44 Gef. Cl 14.51

4-Nitro-salicylsäure-diäthylamid (XXXIII): 5 g Ester XXXII werden mit 20 ccm Diäthylamin 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen wird das erhaltene Diäthylamid aus Essigester umkristallisiert; Schmp. 186°.

$C_{11}H_{14}O_4N_2$ (238.2) Ber. C 55.46 H 5.92 N 11.75 Gef. C 55.31 H 5.95 N 11.67

5-Nitro-salicylsäure-diäthylamid (XXXVIII): Darstellung aus dem Ester XXXVII und Diäthylamin durch 2tägig. Kochen; Schmp. 173° (aus Essigester).

$C_{11}H_{14}O_4N_2$ (238.2) Ber. N 11.75 Gef. N 11.63

4-Nitro-acetylsalicylsäure (XXXIV): 30 g 4-Nitro-salicylsäure, 90 ccm Essigsäureanhydrid und 500 ccm Benzol werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Benzollösung wird zur Hälfte eingeeengt, heiß filtriert und gekühlt. Man erhält 19 g acetylierte Säure; durch Konzentrieren der Mutterlauge werden weitere Mengen erhalten. Ausb. 30 g (81% d.Th.); Schmp. 157° (aus Benzol).

$C_9H_7O_6N$ (225.1) Ber. C 48.01 H 3.13 N 6.22 Gef. C 48.20 H 3.11 N 6.29

Die Säure wird durch Erhitzen in Wasser sehr schnell entacetyliert.

Chlorid (XXXV): Darstellung aus der Säure XXXIV mit Thionylchlorid in Benzol bei 60–70°; Schmp. 58°, Sdp.₁₃ 178–181°.

$C_9H_7O_5NCl$ (243.6) Ber. N 5.74 Gef. N 5.76

5-Nitro-acetylsalicylsäure (XXXIX): Darstellung wie vorstehend beschrieben aus 5-Nitro-salicylsäure; Nadeln aus sek. Butanol vom Schmp. 164°.

$C_9H_7O_6N$ (225.1) Ber. N 6.22 Gef. N 6.30

Chlorid (XL): Darstellung aus der Säure XXXIX mit Thionylchlorid in Benzol bei 80°; Öl vom Sdp.₁₄ 176° (Zers.).

$C_9H_7O_5NCl$ (243.6) Ber. Cl 14.55 Gef. Cl 14.81

4-Nitro-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester (XXXVI): 12 g XXXV werden in 50 ccm Benzol gelöst. Unter Eiskühlung wird in Anteilen die Lösung von 6 g Diäthylaminoäthanol in 50 ccm Benzol zugegeben. Nach mehrstdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt, die Benzolschicht abgetrennt und die wäßr. Lösung nochmals mit Benzol ausgeschüttelt. Nach der Zugabe von Natriumcarbonat zur wäßr. Lösung wird der abgeschiedene Ester XXXVI durch Ausschütteln mit Isopropylchlorid isoliert; Ausb. 11 g helles Öl (69% d.Th.).

$C_{26}H_{20}O_6N_2$ (324.2) Ber. C 55.53 H 6.22 N 8.64 Gef. C 55.37 H 6.19 N 8.48

Hydrochlorid: Schmp. 123° (aus Isopropanol).

5-Nitro-acetylsalicylsäure-diäthylaminoäthylester (XLI): Darstellung aus 21.6 g XL in 200 ccm Benzol und 10.4 g Diäthylaminoäthanol wie vorstehend beschrieben; Ausb. 14.5 g ölige Esterbase (50% d.Th.).

$C_{15}H_{20}O_6N_2$ (324.2) Ber. C 55.53 H 6.22 N 8.64 Gef. C 55.87 H 6.36 N 8.32

Hydrochlorid: Schmp. 144° (aus Äthanol).