

## 125. Richard Kuhn und Karl Dury: 6-Acetyl-salicylsäure

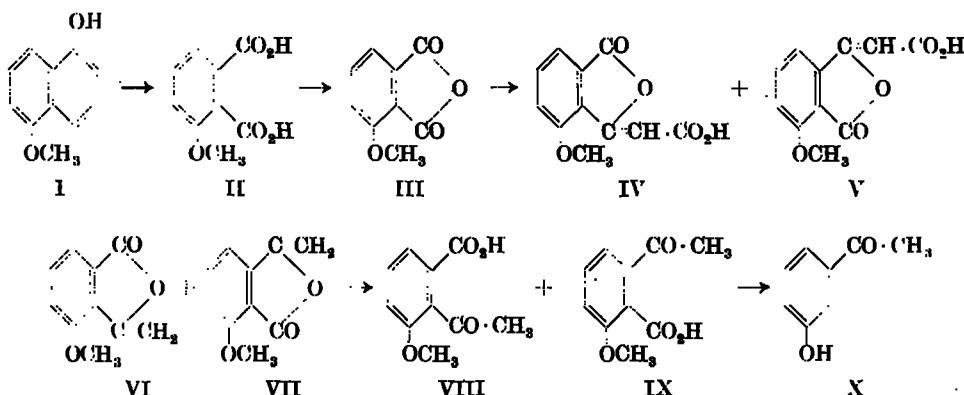
[Aus dem Max Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,  
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 28. Juli 1951)

Terramycin liefert bei alkalischem Abbau unter anderem eine Phenol-keto-carbonsäure, die mit Diazomethan eine Verbindung  $C_{11}H_{12}O_4$  vom Schmp.  $119^\circ$  liefert. Durch eine vom 1,5-Dioxy-naphthalin ausgehende Synthese wird bewiesen, daß es sich um den Methyläther-methylester der 6-Oxy-2-acetyl-benzoësäure (6-Acetyl-salicylsäure) handelt.

Neben Salicylsäure<sup>1)</sup> haben wir beim Schmelzen von Terramycin mit Kaliumhydroxyd bei  $160\text{--}170^\circ$  eine weitere Phenolcarbonsäure aufgefunden, die mit Nitroprussidnatrium die für viele Methylketone charakteristische Faroreaktion (blau) zeigt. Nach Methylierung mit Diazomethan wurde eine Dimethoxy-Verbindung  $C_{11}H_{12}O_4$  erhalten. Die zugrunde liegende Phenol-keto-carbonsäure  $C_9H_8O_4$  stellt die noch unbekannte 6-Acetyl-salicylsäure dar.

Der Konstitutionsbeweis wurde erbracht durch Permanganatoxydation von 1-Oxy-5-methoxy-naphthalin (I) zu 3-Methoxy-phthalsäure (II), deren Anhydrid (III) mit Malonsäure und Pyridin über die nicht isolierten Stufen IV, V, VI, VII zu einem Gemisch von 3-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure (VIII) und von 6-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure (IX) führte.



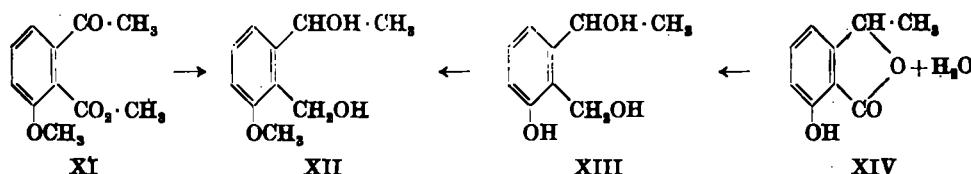
Das synthetisch erhaltene Gemisch der Methoxycarbonsäuren VIII und IX lieferte nach Einwirkung von Diazomethan ein öliges Gemisch von Methyl-estern, aus dem die eine Komponente spontan auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan lag der Schmp. bei  $119^\circ$ . Die Mischprobe mit der aus Terramycin erhaltenen Verbindung vom Schmp.  $119^\circ$  ergab keine Schmp.-Erniedrigung. Die Debye-Scherrer-Aufnahmen stimmen ebenfalls überein.

Damit war die Identität der aus Terramycin erhaltenen Verbindung mit einer synthetisch gewonnenen Substanz sichergestellt, die Frage der Konsti-

<sup>1)</sup> R. Kuhn u. K. Dury, Angew. Chem. 63, 173 [1951]; B. 84, 563 [1951].

tution aber noch nicht geklärt. Denn die bei  $119^\circ$  schmelzende Substanz konnte sowohl der Methylester von VIII als auch der von IX sein. Die Entscheidung zugunsten von IX ließ sich durch Erhitzen mit Pyridin-hydrochlorid auf  $190^\circ$  erbringen. Dabei fand gleichzeitig Entmethylierung und Decarboxylierung unter Bildung von *m*-Oxy-acetophenon (X) statt. Das Abbauprodukt vom Schmp.  $119^\circ$  ist somit 6-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure-methylester (XI).

Lithiumaluminiumhydrid reduziert XI zum Glykol XII vom Schmp.  $114^\circ$ . Dasselbe Glykol (Mischprobe) wird erhalten, wenn man das durch alkalischen Abbau von Terramycin unter Zusatz von Zink in geringer Menge erhältliche Abbauprodukt  $C_9H_8O_3 \cdot H_2O$  (Schmp.  $110$ – $112^\circ$ ), das R. Pasternack, P. P. Regna, R. L. Wagner, A. Bavley, F. A. Hochstein, Ph. N. Gordon u. K. J. Brunings<sup>3)</sup> erwähnen, mit  $LiAlH_4$  hydriert und anschließend mit Diazomethan methyliert.



Daraus folgt, daß auch das Abbauprodukt  $C_9H_8O_3 \cdot H_2O$  ein Derivat der 6-Acetyl-salicylsäure ist und daß ihm die Formel XIV des 7-Oxy-3-methyl-phthalid-hydrats zukommt.

Für die Aufnahme der Debye-Scherrer-Diagramme danken wir Hrn. E. Röhm-

#### Beschreibung der Versuche

Kalischmelze von Terramycin: Man schmilzt 2.0 g Terramycin unter Stickstoff mit 20 g Kaliumhydroxyd im Öl-Bad bei  $160$ – $170^\circ$  (10–15 Min.). Die entstandenen sauren, ätherlöslichen Produkte methyliert man mit Diazomethan. Bei der Destillation i. Hochvak. gewinnt man bei  $90$ – $100^\circ$  Luftbadtemperatur und  $10^{-3}$  Torr 632 mg von Flüssigkeit durchsetzte Kristalle. Nach wiederholter Diazomethaneinwirkung und erneuter Hochvakuumdestillation zeigt die Substanz keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion mehr. Beim Umkristallisieren aus Methanol bei  $-20^\circ$  erhält man insgesamt 230 mg weiße Nadelchen vom Schmp.  $119^\circ$  (k.Th.). Die Verbindung läßt sich auch mit Vorteil aus Cyclohexan oder aus Wasser umkristallisieren, wobei sie weiße, geschwungene Nadelchen bildet. Sie zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und ist nach der Analyse stickstofffrei. Die Nitroprussid-Reaktion auf Methylketone<sup>4)</sup> ist positiv (blau).

$C_{11}H_{18}O_4$  (208.2) Ber. C 63.45 H 5.81 OCH<sub>3</sub> 29.81 C-CH<sub>3</sub> 7.22

Gef. C 63.10 H 5.65 OCH<sub>3</sub> 29.01 C-CH<sub>3</sub> 7.39 Mol.-Gew. 197.7 (K. Rast)

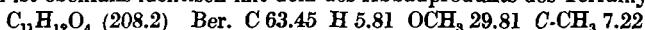
Darstellung von 6-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure-methylester (XI): 15 g frisch i. Vak. von 20 Torr dest. 3-Methoxy-phthalsäure-anhydrid (Schmp.  $160$  bis  $161^\circ$ ), dargestellt durch Permanganatoxydation von 1-Oxy-5-methoxy-naphthalin<sup>5)</sup> nach W. H. Bentley<sup>6)</sup>, werden mit 15 g bei  $100^\circ$  getrockneter Malonsäure und 15 ccm über

<sup>3)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 2400 [1951].

<sup>4)</sup> E. Legal, Jahress. üb. d. Fortschr. d. Chem. 1888, 1648; B. v. Bitto, A. **267**, 372 [1883]. <sup>4)</sup> O. Fischer u. C. Bauer, Journ. prakt. Chem. [2] **94**, 15 [1918].

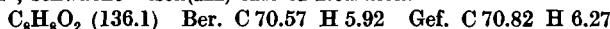
<sup>5)</sup> W. H. Bentley, R. Robinson u. Ch. Weizmann, Journ. chem. Soc. London **91**, 109 [1907]; s. a. R. Henriques, B. **21**, 1608, 1614 [1888].

Bariumoxyd getrocknetem Pyridin 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt<sup>6</sup>). Die gelbbraune Lösung verdünnt man nach dem Kaltwerden mit 150 ccm Wasser und filtriert von dem dabei ausfallenden, umgesetzten Phthalsäureanhydrid (etwa 1 g) ab. Dann stellt man mit Salzsäure ein  $\mu_H$  von etwa 3.9 ein. Im Eisschrank kristallisiert im Laufe von 5 Tagen rd. 5 g weiße Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert bei  $140\text{--}143^\circ$  schmelzen und 3-Methoxy-phthalsäure darstellen. Die Lösung wird nun mit konz. Salzsäure stark sauer gestellt und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Der schwierige Abdampfrückstand wird mit Benzol ausgekocht, aus dem nach dem Erkalten weitere 3 g Methoxy-phthalsäure kristallisieren. Dann kocht man den ölichen Benzolrückstand mit wenig Wasser aus, das die Phthalsäure leichter löst, und methyliert den wasserunlöslichen Anteil mit Diazomethan in Äther. Die Destillation i. Hochvak. bei einer Luftbadtemperatur bis  $115^\circ/10^{-3}$  Torr liefert ein Öl, das bald spontan kristallisiert. Abpressen auf Ton und Umkristallisation aus Cyclohexan liefert 2.5 g weiße Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp.  $119^\circ$ . Das Röntgendiagramm ist ebenfalls identisch mit dem des Abbauprodukts des Terramycins.

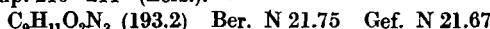


Die Ketogruppe der Verbindung zeigt sich sehr reaktionsträge bei der katalytischen Hydrierung und ebenso bei der Umsetzung mit Semicarbazid.

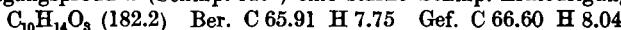
Abbau des 6-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure-methylesters (XI) zu *m*-Oxy-acetophenon: 300 mg 6-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure-methylester werden mit 2 g homologenfreiem Pyridin-hydrochlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. im Ölbad auf  $190^\circ$  erhitzt. Man nimmt die halbfeste Masse in verd. Salzsäure auf, filtriert von festen Anteilen ab und schüttelt mit Essigester aus. Man destilliert anschließend das feste Produkt gemeinsam mit dem Abdampfrückstand des Essigesters im Hochvakuum. Bei der 2. Destillation gehen unter  $10^{-3}$  Torr bei einer Luftbadtemperatur von  $85\text{--}90^\circ$  70 mg weiße Nadeln über, die man aus Wasser oder Methylcyclohexan umkristallisiert: Schmp.  $90\text{--}91^\circ$ , schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion.



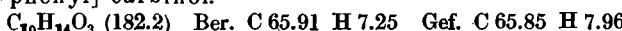
Das entsprechende Semicarbazid<sup>7)</sup> vom Schmp.  $189\text{--}191^\circ$  ist nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und Röntgendiagramm verschieden von *o*-Oxy-acetophenon-semicarbazid vom Schmp.  $210\text{--}211^\circ$  (Zers.).



Methyl-[3-methoxy-2-oxy-methyl-phenyl]-carbinol (XII): 200 mg 6-Methoxy-2-acetyl-benzoësäure-methylester (XI), gelöst in 20 ccm über Natrium getrocknetem Äther, läßt man langsam zu 40 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ccm Äther tropfen und erhitzt 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid wird mit wenig Essigester entfernt, worauf man ausgeschiedenes Hydroxyd vorsichtig mit verd. Salzsäure in Lösung bringt. Die währ. Phase wird nochmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge werden getrocknet und abgedampft. Der zurückgebliebene Rückstand destilliert bei  $115\text{--}125^\circ/10^{-3}$  Torr. Man erhält 170 mg eines spontan in Nadeln kristallisierenden Öles. Aus Methylcyclohexan prächtige Nadeln vom Schmp.  $114^\circ$ , die mit dem Ausgangsprodukt (Schmp.  $119^\circ$ ) eine starke Schmp.-Erniedrigung geben.



Methyl-[3-methoxy-2-oxy-methyl-phenyl]-carbinol (XII) aus Terramycin: 40 mg des beim alkal. Abbau von Terramycin mit Zinkstaub gewonnenen Phenol-lactons  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  vom Schmp  $110\text{--}112^\circ$ <sup>2)</sup> werden in der oben beschriebenen Art mit 20 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ccm Äther umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung methyliert man mit einem Überschuß an äther. Diazomethan-Lösung. Die anschließende Hochvak.-Destillation bei  $115\text{--}120^\circ/10^{-3}$  Torr liefert 30 mg Methyl-[3-methoxy-2-oxy-methyl-phenyl]-carbinol.



Schmp. und Misch-Schmp. mit synthet. Produkt  $113\text{--}114^\circ$ . Auch die Debye-Scherrer-Diagramme sind identisch.

<sup>6)</sup> Vergl. H. L. Yale, Journ. Amer. chem. Soc. **69**, 1547 [1947].

<sup>7)</sup> Vergl. J. Kamer u. F. S. Statham, Journ. chem. Soc. London **1935**, 299.