Ueber die Salicylanilidacetsäure und ihre Derivate;

von

Georg Cohn.

Salicylanilid und -phenetidid haben im Gegensatz zu den meisten anderen Säureaniliden eine überaus geringe antipyretische Wirkung, so dass sie therapeutisch werthlos sind. Diese Verbindungen sind äusserst schwer spaltbar und völlig unlöslich in Wasser. Es lag mir daran, festzustellen, ob sie durch Beseitigung einer von beiden Eigenschaften physiologisch wirksam werden. Es gelang ohne Schwierigkeiten, die Substanzen mit Essigsäure zu condensiren und dadurch in wasserlösliche Form zu bringen. Nach älteren Untersuchungen pflegen zwar carboxylhaltige Antipyretica auch nicht viel werth zu sein. Aber in neuerer Zeit sind mehrfach derartige Substanzen erhalten worden (z. B. Verbindungen der Salicylacetsäure

und Citronensäure mit Phenetidin), welchen grosse Brauchbarkeit nachgerühmt wird.

10 Grm. Salicylanilid werden mit 10 Grm. Chloressigsäure und mit einer genügenden Menge 20procent. Natronlauge ca. 2 Stunden lang auf kochendem Wasserbade erhitzt. Man zer setzt das Reactionsprodukt durch Zusatz einer verdünnten Säure und krystallisirt die Fällung aus Alkohol um. Hierbei erhält man eine geringe Menge feiner schwerlöslicher Blättchen, die bei ca. 260° noch unverändert sind, während die Hauptmenge leichter löslich ist. Eine genauere Untersuchung ergab, dass die gewonnene Acetsäure noch unverändertes Ausgangsmaterial enthält. Die Trennung beider Körper gelingt unschwer, wenn man sich ihre verschiedene Acidität zu Nutze macht. Das Salicylanilid hat den Charakter eines Phenols, sein Derivat den einer starken Säure. Demgemäss löst man das Gemisch in der gerade ausreichenden Menge verdünnter Natronlauge und behandelt das Filtrat längere Zeit mit Kohlensäure. Man

filtrirt das in voluminösen Flocken reichlich ausgeschiedene Anilid ab und zersetzt dann die Flüssigkeit mit Salzsäure. Die Acetsäure fällt in weissen, zusammenbackenden Flocken aus. Sie krystallisirt aus Alkohol sehr leicht in Nadeln, welche unscharf bei ca. 159° schmelzen. Die Ausbeute an Rohsubstanz ist etwa gleich der Menge des Ausgangsmaterials. Da das Verhalten beim Schmelzen noch auf Verunreinigung hindeutete, so wurde die Säure durch Ueberführung in Salze zu reinigen gesucht. Erhitzt man sie mit viel Wasser und gefälltem Calciumcarbonat, so erhält man das unlösliche Kalksalz als weissen Niederschlag, der beim Zersetzen eine bei 155° — 159° schmelzende Säure lieferte. Führt man sie zum Theil in das hellblaue Kupfersalz über und isolirte sie sowohl aus dem Salze, wie aus dem unverbundenen Antheil, so gewann man fast völlig gleich — bei 156° — $158,5^{\circ}$ — schmelzende Substanzen. Die Schmelzpunktangaben beziehen sich stets auf einmal aus Alkohol umkrystallisirte Proben, da die Verbindung zunächst immer amorph ausfällt. Schliesslich wurde die Acetsäure in verdünnter Natronlauge gelöst und in drei Fractionen ausgefällt. Alle drei Proben schmolzen bei ca. 157° — 158° , sinterten von 154° — 155° an und zeigten also kein wesentlich verschiedenes Verhalten. Diese Versuche schliessen die Anwesenheit von Beimengungen mit grosser Wahrscheinlichkeit aus, wenn sie auch, weil negativ, keinen sicheren Beweis für die Einheitlichkeit der Säure bilden. Es schien mir nicht lohnend zu sein, weitere Reinigungsmethoden, etwa durch Esterificirung etc., anzuwenden. Die Analyse der mehrfach umkrystallisirten Substanz ergab 5,53 % N (berechnet für

5,16 %). Ganz analog wurde die Acetsäure des Salicylphenetidins gewonnen. Die Ausbeute ist ziemlich schlecht. Sie ist etwa gleich der Hälfte des Ausgangsmaterials. Die Salicylphenetididacetsäure krystallisirt aus Methylalkohol in schwer löslichen, rhombischen Blättchen vom Schmelzp. 175° bis 178° und kann auch bequem aus Alkohol oder Essigäther umkrystallisirt werden. Der Schmelzpunkt ändert sich nicht

durch Ueberführung in das Baryumsalz. Analyse: 4,67% N
(berechnet für

4,45 %). Die Verbindung ist sehr beständig. Sie bleibt bei 10stündigem Kochen mit Kalilauge unverändert. Das Natronsalz, durch Zusatz der berechneten Menge alkoholischer Natronlauge zu der alkoholischen Lösung der Säure dargestellt, bildet einheitliche Kugeln feiner Nadeln, schmeckt bitter und ist in Wasser spielend löslich. Es wurde im August 1898 der Firma C. F. Böhringer u. Sohn, Waldhof, übersandt, welche mir im März 1899 freundlichst mittheilte, „dass die pharmakologische Prüfung bis jetzt keine Vorzüge des Präparates gegenüber bisher schon angewandten Präparaten ergeben hat“. Daraus wird man schliessen dürfen, dass die Substanz jedenfalls physiologisch wirksam ist, und dass somit die Unbrauchbarkeit des Salicylphenetidids nicht auf seiner schweren Spaltbarkeit — denn diese ist auch dem neuen Präparat erhalten geblieben —, sondern auf seiner Unlöslichkeit beruht. Somit ist das Ziel dieser Untersuchung erreicht worden. Es sei noch bemerkt, dass auch die isomere Säure

ähnlich therapeutisch verwendbar ist (J. D. Riedel). Schliesslich wurde auch die Acetsäure des Salicylanisidins

auf dem angegebenen Wege gewonnen. Sie krystallisiert aus Methylalkohol in Büscheln langer Nadeln von einheitlichem Aussehen, schmilzt unscharf bei 174° und gab bei der Analyse stimmende Zahlen ($N = 4,82\%$, berechnet für $C_{16}H_{15}NO_5$ $4,65\%$).

Berlin, Laboratorium von Dr. G. Burkhard und Görlitz.