

### Eine neue Synthese für 3-Brom-2-methoxybenzoesäure

Heinz Pudleiner, Hartmut Laatsch\*

Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen,  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen, Federal Republic of Germany

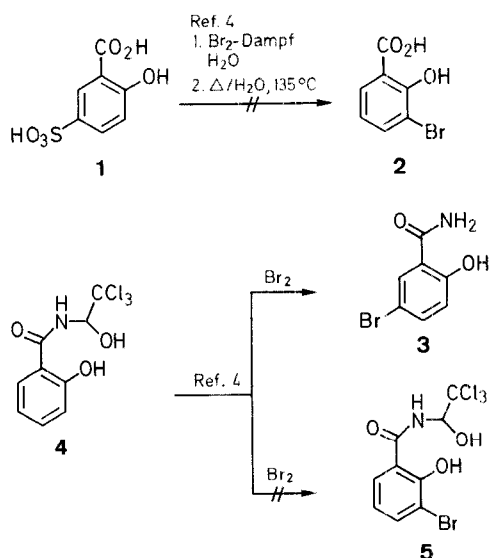
#### A New Synthesis of 3-Bromo-2-methoxybenzoic Acid

A convenient preparation of 3-bromo-2-methoxybenzoic acid (**8**) from 2-bromophenol via 3-bromo-2-methoxy-1-(1-propenyl)benzene (**11**) is presented.

Halogenierte Benzoesäuren sind geeignete Ausgangssubstanzen für substituierte 2-Phenylpyrrole, etwa dem in marinen Bakterien gefundenen Antibioticum Pentabrompseudilin<sup>1</sup>, den Pyrrol- und Bromnitrinen<sup>2,3</sup> und einer Reihe verwandter Strukturen.

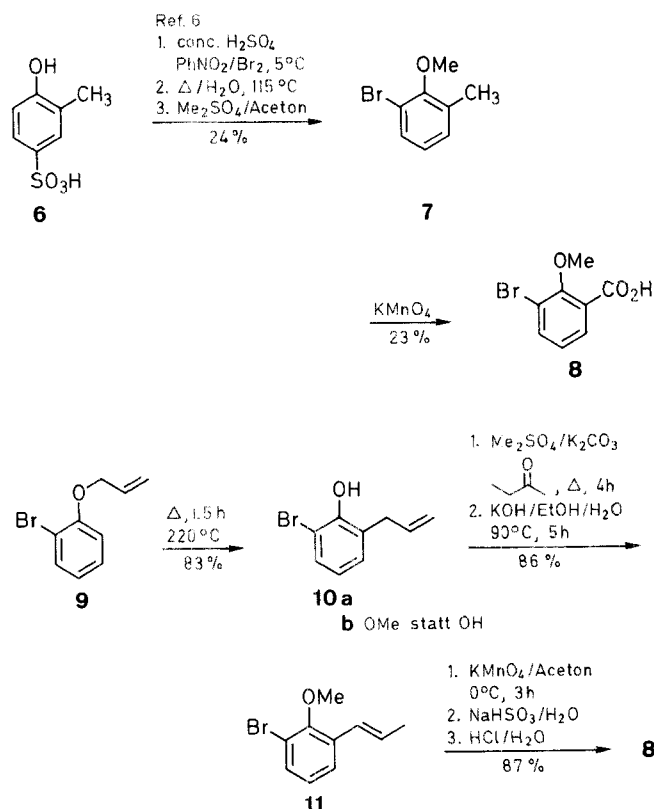
Zwar sind Brommethoxybenzoesäuren gewöhnlich leicht zugänglich, zur Synthese von 3-Brom-2-hydroxybenzoesäure (**2**) konnten wir jedoch mehrere Literaturangaben nicht reproduzieren. Für deren bei Untersuchungen über Phenylpyrrole benötigtes Methylierungsprodukt **8** wurde daher ein neuer Zugang entwickelt, der die leichte Oxidierbarkeit von Vinylbenzolen ausnutzt.

N. W. Hirwe und B. V. Patil<sup>4</sup> bedienten sich in ihrer 2-Synthese der reversiblen Sulfonierung zur Blockierung der 5-Position in Salicylsäure, um anschließend Brom in 3-Stellung einzuführen.



Beim Nacharbeiten gelang die nachfolgende Abspaltung der Sulfonsäuregruppe aus **1** mit überhitztem Wasserdampf jedoch nur unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu *o*-Bromphenol. Eine weitere Synthese<sup>4</sup> sollte durch Bromierung von *N*-(2,2,2-Trichlor-1-hydroxyethyl)salicylamid (**4**) das in 3-Stellung substituierte **5** ergeben, das in **2** überführbar ist. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des auf diese Weise erhaltenen Produktes zeigte jedoch, daß stattdessen 5-Bromsalicylamid (**3**) entstanden war. Auch eine mehrstufige Synthese von **2** über 3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd scheiterte, da nach der Nitrierung von Salicylaldehyd, anders als von W. v. Miller<sup>5</sup> beschrieben, nicht der 3-Nitroaldehyd, sondern das unerwünschte 5-Isomere auskristallisierte, und 3-Nitrosalicylaldehyd aus der Mutterlauge nicht rein zu erhalten war.

Günstiger erschien es daher, die Carboxylgruppe erst auf einer späteren Stufe durch Oxidation einer Aromat-Seitenkette zu generieren. Blockierung der 4-Position in 2-Methylphenol durch Sulfonierung zu **6**, Bromierung, Desulfonierung und *O*-Methylierung ergaben 3-Brom-2-methoxytoluol (**7**), das aber durch Oxidation mit Kaliumpermanganat nur in geringer Ausbeute (23%) in **8** umgewandelt werden konnte.



Wesentlich verbessern ließ sich die **8**-Synthese jedoch durch Einführung einer leichter oxidierbaren olefinischen Doppelbindung in die Seitenkette. Dazu wurde 2-Bromphenol zunächst mit Allylbromid zum Ether **9** alkyliert und dieser anschließend nach Claisen in 2-Brom-6-(2-propenyl)phenol (**10a**) umgelagert. Nach Methylierung wurde letzteres durch ethanolisches Kaliumhydroxid zu **11** isomerisiert, in dem die  $^3J$ -Kopplungskonstante von 16 Hz die erwartete *trans*-Konfiguration der Doppelbindung beweist. Oxidation der olefinischen Seitenkette in **11** mit Kaliumpermanganat in Aceton ergab **8** in einer auf **9** bezogenen Gesamtausbeute von 62% über 4 Stufen.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. —  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Gerät Varian FT 80, TMS als interner Standard.  $^{13}\text{C-NMR}$ : Gerät Varian XL 200.

**3-Brom-2-methoxy-1-(2-propenyl)benzol (10b):**

Eine Suspension von **10a**<sup>7</sup> (35.0 g, 0.164 mol) und geglühtem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 g) in Ethylmethylketon (70 mL) erhitzt man mit Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (22 mL) 4 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, destilliert das Lösungsmittel ab und versetzt den Rückstand mit heißem Wasser (300 mL). Fraktionierung i. Vak. des nach dem Erkalten mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) extrahierten und getrockneten Produktes ergibt 36.0 g (97%) **10b** als farblose Flüssigkeit mit bp 70°C/0.1 Torr.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO ber. C 52.89 H 4.88 Br 35.18  
(227.1) gef. 52.76 4.86 35.29

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.5 Hz; H-4); 7.05 (dd, 1 H, H-6); 6.85 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 8 Hz; H-5); 5.90 (ddt, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>2',1'</sub> = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J(*trans*)<sub>2',4'</sub> = 16.4 Hz, <sup>3</sup>J(*cis*)<sub>2',3'</sub> = 10.7 Hz; H-2'); 5.05 (dq, 1 H, <sup>2</sup>J<sub>3',4'</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>J(*cis*)<sub>3',2'</sub> = 10.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3',1'</sub> = 1.6 Hz; H-3'); 5.00 (dq, 1 H, <sup>2</sup>J<sub>4',3'</sub> = 1.6 Hz, <sup>3</sup>J(*trans*)<sub>4',2'</sub> = 16.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>4',1'</sub> = 1.6 Hz; H-4'); 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 3.40 (dt, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>1',3'</sub> = 1.6 Hz; H-1').

**(E)-3-Brom-2-methoxy-1-(1-propenyl)benzol (11):**

3-Brom-2-methoxy-1-(2-propenyl)benzol (**10b**; 36.0 g, 0.159 mol) erhitzt man in einer Lösung von KOH (60.8 g, 1.09 mol) in H<sub>2</sub>O (20 mL) und EtOH (140 mL) 5 h auf 90°C. Anschließend destilliert man EtOH ab, verdünnt den Rückstand mit H<sub>2</sub>O (300 mL) und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL). Der Eindampfrückstand ergibt bei Fraktionierung i. Vak. 32.0 g (89%) **11** als farblose Flüssigkeit mit bp 87°C/0.1 Torr.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO ber. C 52.89 H 4.88 Br 35.18  
(227.1) gef. 52.95 4.80 35.10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (m, 2 H, H-4, H-6); 6.83 (m, 1 H, H-5); 6.60 (dq, 1 H, H-1'); 6.17 (dq, 1 H, <sup>3</sup>J(*trans*)<sub>2',1'</sub> = 16 Hz, <sup>2</sup>J<sub>2',3'</sub> = 6.1 Hz; H-2'); 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 1.85 (dd, 3 H, <sup>3</sup>J<sub>3',2'</sub> = 6.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3',1'</sub> = 1.3 Hz; CH=CHCH<sub>3</sub>).

**3-Brom-2-methoxybenzoesäure (8):**

Eine Lösung von (E)-3-Brom-2-methoxy-1-(1-propenyl)benzol (**11**; 26.0 g, 0.115 mol) in Aceton (1.3 L) versetzt man innerhalb von 3 h bei 0°C unter kräftigem Rühren mit gepulvertem KMnO<sub>4</sub> (60 g, 0.134 mol). Anschließend destilliert man das Lösungsmittel ab, versetzt mit H<sub>2</sub>O (300 mL) und NaHSO<sub>3</sub> bis zur Auflösung des MnO<sub>2</sub>, säuert mit 10% HCl an und filtriert die rohe Carbonsäure ab. Durch Auflösen in verdünnter 2 N NaOH, Ausschütteln mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 mL) und erneutes Ausfällen mit HCl erhält man 23 g (87%) **8** als weiße feine Nadeln mit mp 121°C (Lit.<sup>4</sup> mp 134–136°C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.10 (br s, austauschbar mit D<sub>2</sub>O; 1 H, COOH); 7.90 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,4</sub> = 1.5 Hz; H-6); 7.70 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.5 Hz; H-4); 7.05 (t, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 8 Hz; H-5); 4.00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). Alle Signale sind durch Assoziatbildung stark verbreitert, werden jedoch nach D<sub>2</sub>O-Austausch scharf.

Die Umsetzung von Salicylamid **4** mit Bromdampf nach Hirwe und Patil<sup>4</sup> ergab kein N-[2,2,2-Trichlor-1-hydroxyethyl]-3-brom-2-hydroxybenzamid (**5**), sondern nur 5-Bromsalicylsäureamid (**3**).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 13.00 (s, austauschbar mit D<sub>2</sub>O; 1 H, OH); 8.35, 7.95 (2 br s, austauschbar mit D<sub>2</sub>O; je 1 H, NH<sub>2</sub>); 8.00 (d, 1 H, H-6); 7.45 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.5 Hz; H-4); 6.78 (d, 1 H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 20 MHz): δ = 170.7 (C=O); 160.2 (C-2); 136.5 (C-4); 130.5 (C-6); 119.8 (C-3); 116.4 (C-1); 109.5 (C-5).

*Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.*

Received: 18 November 1988

- (1) Pudleiner, H., Laatsch, H. *Liebigs Ann. Chem.*, in Vorbereitung.
- (2) Imanaka, H., Kousaka, M., Tamura, G., Arima, K. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 205.
- (3) Ajisaka, M., Kariyone, K., Kazujoshi, K., Yazawa, H. *Japanese Pat.* 14916 (1972), Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.; *C. A.* **1972**, *77*, 60049.
- (4) Hirwe, N. W., Patil, B. V. *Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A* **1937**, *5*, 321; *C. A.* **1937**, *31*, 6215.
- (5) Miller, W. v. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1927.
- (6) Benkeser, R. A., Buting, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3011.
- (7) Hurd, C. D., Webb, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 941.