

W. Liebenow

Darstellung nitrierter 4-Chlorsalicylsäuren

Aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der P. Beiersdorf & Co. AG

(Eingegangen am 2. Januar 1967)

Die Synthesen der 3- und 5-Mononitro- und der 3,5-Dinitro-4-chlorsalicylsäuren werden beschrieben (Schema 1). Bei der Nitrierung der Acetyl-4-chlorsalicylsäure mit rauchender Salpetersäure tritt Decarboxylierung und Bildung von 3-Chlor-2,4,6-trinitrophenol ein.

Unter den Salicyl- und Halogensalicylsäure-Derivaten gibt es zahlreiche pharmakologisch und klinisch interessante Verbindungen. Dagegen sind halogenierte Nitrosalicylsäuren weniger beschrieben und nicht eingehender pharmakologisch bearbeitet worden. So sind Nitroprodukte der 3- und 5-Halogen-salicylsäuren bekannt, doch wurden von den 4-Halogen-salicylsäuren u. E. keine Nitroverbindungen beschrieben.

Die bekannten Halogen-nitrosalicylsäuren bilden sich entweder aus Salicylsäure mit Salpetersäure in konz. Schwefelsäure- oder Eisessig-Lösung oder mit rauchender Salpetersäure¹). Man kann auch von den fertigen Nitrosalicylsäuren ausgehen und das Halogen nachträglich einführen, wie z. B. im Fall der 3-Brom-5-nitro-salicylsäure²). Die 3-Halogen-5-nitrosalicylsäure gewinnt man aber auch aus diazotierter 3-Amino-5-nitrosalicylsäure durch Sandmeyer-Reaktion³). Die 5-Chlor-6-nitrosalicylsäure gewinnt man durch Nitrieren von 6-Chlorchromon und anschließende Oxydation mit Kaliumpermanganat⁴). Halogenierte Nitrosalicylsäuren sind auf fungizide Wirkung⁵) geprüft worden, und in einem Patent werden halogenierte Mono- oder Dinitro-*o*-hydroxybenzoesäuren als Schädlingsbekämpfungsmittel⁶) empfohlen. Einige der durch Reduktion der 5-Nitrosalicylsäure-Derivate entstandenen 5-Amino-Verbindungen sind auf entzündungshemmende Wirkung untersucht worden⁷).

Versucht man, die Nitrierung von 4-Chlorsalicylsäure (I) mit Salpetersäure ($\alpha = 1,4$) in äquimolaren Mengen in Schwefelsäure- oder Eisessig-Lösung bei Raumtemperatur durchzuführen, so tritt keine Reaktion ein. Erst bei 50–70° ist eine Nitrierung zu beobachten. Der Niederschlag, der im Dünnschichtchromatogramm unter der UV-Lampe bei 254 nm zwei Flecke zeigte, schmilzt nach Umkristallisieren aus Benzol bei 158–159°. Aus diesem Gemisch kann mit verd. Ammoniaklösung ein schwerlösliches Ammoniumsalz abgeschieden werden, das mit verd. Salz-

1) DRP 137118; Friedländer 7; C. 1902 II, 1439; E. F. Smith und G. K. Peirce, Ber. dtsch. chem. Ges. 13, 34 (1880); R. Anschütz, E. Weber, J. Sieben und R. Anspach, Liebigs Ann. Chem. 346, 336 (1906).

2) E. Lellmann und R. Grothmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2724 (1884).

3) R. Meldola, H. St. Forster und R. Brightman, J. chem. Soc. (London) III, 541 (1917).

4) P. P. Joshi, T. R. Ingle und B. V. Blude, J. Indian chem. Soc. 36, 59 (1959); C. A. 53, 21927 (1959).

5) K. Okazaki, T. Kawagudu und K. Matsui, J. pharmac. Soc. Japan 72, 1040; C. A. 46, 10430 (1952).

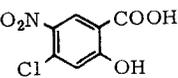
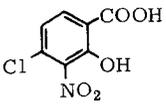
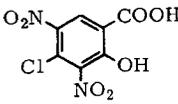
6) Dtsch. Pat. (DDR) 772 (Kl 45 1).

7) F. Delbarre, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, M. Brouilhet, A. Kahan und M. Marty, Med. exp. (Basel) 11, 325 (1964), s. C. Nr. 8, 1595 (1966).

säure in die freie Säure überführt wird und nach dem Umkristallisieren bei 208° schmilzt. Nach der Analyse mußte es eine Mononitro-4-chlorsalicylsäure sein, die später als 4-Chlor-3-nitrosalicylsäure identifiziert wurde. Aus dem ammoniakalischen Filtrat fiel beim Ansäuern eine schmierige Substanz aus, die nach Umfällen mit Ammoniak/Salzsäure und Umkristallisieren aus Benzol einen Schmelzpunkt von 186° zeigte und im DC einheitlich war. Nach der Analyse war es die 3,5-Dinitrosalicylsäure. Im Filtrat der Reaktionslösung konnten Ausgangsmaterial und 4-Chlor-5-nitrosalicylsäure nachgewiesen werden.

Führt man die Nitrierung mit der doppelten Menge Salpetersäure unter den eben angegebenen Bedingungen durch, so erhält man die 3,5-Dinitrosalicylsäure (II). Zur Synthese der authentischen 3-Nitro-4-chlorsalicylsäure (IV) gingen wir von der 2-Chlor-5-carboxy-4-hydroxy-3-nitro-benzolsulfonsäure (III) aus und spalteten mit konz. Salzsäure im Bombenrohr die Sulfonsäuregruppe bei 140° ab. Die Reindarstellung der 5-Nitro-4-chlorsalicylsäure wurde über den 4-Chlor-2-tosyloxybenzoesäuremethylester (V) vorgenommen, der mit rauchender Salpetersäure zu VI und durch alkalische Hydrolyse zur 5-Nitro-4-chlorsalicylsäure (VII) umgesetzt wurde. Die Tosylierungsreaktion führte bereits beim 2-Tosyloxy-4-chloracetophenon⁸⁾ zu einem einheitlichen Nitroprodukt. Der 4-Chlor-salicylsäuremethylester dagegen gab bei der Nitrierung mit konz. Salpetersäure nach dem DC ein Gemisch der beiden Mononitrosalicylsäuren. In der Tabelle 1 sind einige Daten der drei Chlornitro-salicylsäuren wiedergegeben.

Tabelle 1

Formel	Schmp.	Umkrist. aus	Rf-Wert*)
	192°	Benzol	0,70
	214°	Wasser oder Benzol	0,60
	184—186°	Wasser oder Benzol	0,30

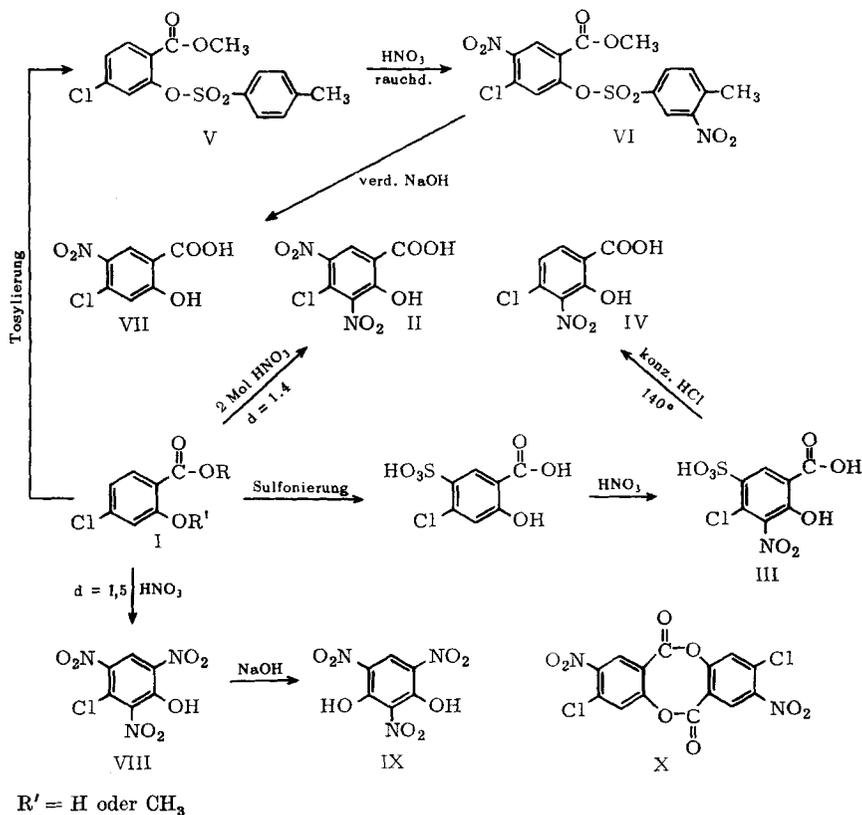
*) Kieselgel G „Merck“; Toluol/Ameisensäureäthylester/Ameisensäure = 5 : 4 : 1.

Bei der Nitrierung der Acetyl-4-chlor-salicylsäure mit rauchender Salpetersäure tritt auch unter Eiskühlung heftige Reaktion ein, und man isoliert das 3-Chlor-2,4,6-trinitrophenol⁹⁾ (VIII), das mit verd. Natronlauge leicht in das 2,4,6-Trinitro-

⁸⁾ E. Jucker und A. Vogel, *Helv. chim. Acta* 46, 737 (1963).

⁹⁾ M. S. Tijmstra, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 21, 292 (1902).

resorcin¹⁰⁾ (IX) überführt werden kann. Erhitzt man die 4-Chlor-5-nitrosalicylsäure in Benzol mit Thionylchlorid, so fällt bald die Verbindung X aus. Will man aber das Carbonsäurechlorid haben, muß man von der Acetyl-4-chlor-5-nitrosalicylsäure ausgehen. Dieses läßt sich nur als Öl isolieren, kann aber ohne weiteres z. B. mit Butylamin zum Amid umgesetzt werden.



Beschreibung der Versuche

4-Chlor-3,5-dinitro-salicylsäure

100 g (0,58 Mol) 4-Chlor-salicylsäure werden in 580 ml konz. Schwefelsäure gelöst und die Nitriersäure [78 ml (1,16 Mol), Salpetersäure d = 1,4 und konz. Schwefelsäure d = 1,84] langsam zugetropft und 3 Std. bei 70° gerührt. Es fallen Kristalle aus. Am nächsten Tag wird der Niederschlag auf einer Glassinternutsche abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 184—186°. Ausbeute 112,5 g (77% d. Th.).

C ₇ H ₃ ClN ₂ O ₇ (262,6)	Ber.: C 32,02	H 1,15	Cl 13,50	N 10,67
	Gef.: C 32,20	H 1,37	Cl 13,84	N 10,29

¹⁰⁾ V. Merz und G. Zetter, Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 2038 (1879).

4-Chlor-2-tosyloxy-benzoesäuremethylester

93 g (0,5 Mol) 4-Chlorsalicylsäuremethylester werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst, mit 50,5 g (0,5 Mol) Triäthylamin versetzt und unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 95 g (0,5 Mol) p-Toluolsulfochlorid in 300 ml Methylenchlorid zugetropft. Dann wird 1 Std. zum Sieden erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle saugt man ab und verdampft die Mutterlauge. Aus den vereinigten Niederschlägen wird das Triäthylaminhydrochlorid mit Wasser herausgewaschen. Den Rückstand kristallisiert man aus Benzol/Benzin um. Schmp. 86°.

2-(3'-Nitro-4'-methylphenylsulfonyloxy)-4-chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester

32,6 g ($\frac{1}{10}$ Mol) 4-Chlor-2-tosyloxy-benzoesäuremethylester werden in 180 ml Salpetersäure ($d = 1,5$) unter Eiskühlung eingetragen. Man läßt 3 Std. bei Raumtemperatur stehen und gießt die Lösung auf Eis. Das sich zunächst bildende Öl wird beim Stehen fest. Man saugt scharf ab, trocknet und kristallisiert aus Benzin/Benzol um. Schmp. 98°.

4-Chlor-5-nitro-salicylsäure

13,8 g (0,04 Mol) 2-(3'-Nitro-4'-methylphenylsulfonyloxy)-4-chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester werden mit 100 ml n NaOH unter Rückfluß gekocht bis zur vollständigen Lösung (etwa 4 Std.). Die abgekühlte Lösung wird mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 192°.

$C_7H_4ClNO_3$ (217,6)	Ber.: C 38,64	H 1,85	N 6,44
	Gef.: C 39,00	H 2,03	N 6,14

3-Chlor-2,4,6-trinitrophenol

21,5 g (0,1 Mol) Acetyl-4-chlorsalicylsäure werden unter Eiskühlung portionsweise zu 100 ml rauchender Salpetersäure gegeben. Man rührt 2 Std. bei Raumtemperatur und versetzt mit Eiswasser. Sofort fällt die Substanz kristallin aus und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 115°.

$C_6H_2ClN_3O_7$ (263,6)	Ber.: C 27,40	H 0,76	Cl 13,31	N 15,46
	Gef.: C 27,80	H 0,63	Cl 13,51	N 15,10

Acetyl-4-chlor-5-nitrosalicylsäure

10,8 g (0,05 Mol) 4-Chlor-5-nitrosalicylsäure werden in 125 ml abs. Benzol mit 5,6 g (0,05 Mol + 10% Überschuß) Acetanhydrid 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Benzol wird abgedampft und der Rückstand aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 160—161°. Ausbeute 11,8 g (91% d. Th.).

4-Chlor-5-nitro-salicylsäurebutylamid

5,2 g (0,02 Mol) Acetyl-4-chlor-5-nitro-salicylsäure werden in 29 ml Thionylchlorid und 0,15 ml (0,002 Mol) Dimethylformamid unter Rühren und Rückfluß 30 Min. erhitzt. Nach 5 Min. tritt unter starker HCl-Entwicklung Lösung ein. Nach Abdestillieren des Thionylchlorids wird das zurückbleibende Öl dreimal mit Petroläther gewaschen und sofort mit Butylamin umgesetzt. Zu diesem Zweck nimmt man das Öl in 50 ml Dioxan auf und gibt 6 g (0,08 Mol) n-Butylamin bei Raumtemperatur hinzu. Die sich bildenden 2 Phasen werden 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann in kaltes Wasser gegossen und mit Eisessig abgestumpft. Die nach einiger Zeit sich bildenden Kristalle werden abgesaugt und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 128°.

$C_{11}H_{13}ClN_2O_4$ (272,7)	Ber.: C 48,45	H 4,81	Cl 13,00	N 10,27	O 23,47
	Gef.: C 48,61	H 4,97	Cl 12,81	N 10,03	O 23,75

4,4'-Dichlor-5-5'-dinitro-disalicylid

4,3 g (0,02 Mol) 4-Chlor-5-nitrosalicylsäure werden in 20 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 0,5 ml Dimethylformamid 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Es tritt unter Gasentwicklung Lösung ein, aus der sich bald eine Substanz abscheidet, die über 330° schmilzt.

$C_{14}H_4Cl_2N_2O_8$ (399,1) Ber.: C 42,13 H 1,01 Cl 17,77 N 7,02
Gef.: C 42,09 H 1,32 Cl 17,52 N 6,82

Beim Erhitzen mit verd. Natronlauge geht die Substanz in die 4-Chlor-5-nitrosalicylsäure über, Schmp. 186°.

4-Chlor-3-nitrosalicylsäure

75 g (0,276 Mol) 4-Chlor-5-chlorsulfonylsalicylsäure (gewonnen aus 4-Chlorsalicylsäure mit Chlorsulfonsäure bei 80°) werden in 200 ml konz. Schwefelsäure mit 19,5 ml konz. Salpetersäure (d = 1,4) tropfenweise versetzt und 2 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in Eiswasser gerührt. Der Niederschlag schmilzt bei 215—217°, Ausbeute 61,4 g (70% d. Th.).

40 g (0,126 Mol) der 4-Chlor-3-nitro-5-chlorsulfonylsalicylsäure werden in 50 ml Wasser mit 17 g Natriumhydroxid vorsichtig versetzt. Dann wird die Sulfonsäure mit 20 ml konz. Schwefelsäure gefällt. Ausbeute 35,5 g (94% d. Th.). Schmp. 285°

12 g (0,04 Mol) 2-Chlor-3-nitro-4-hydroxy-5-carboxybenzolsulfonsäure werden mit 60 ml konz. Salzsäure im Bombenrohr 7 Std. auf 140° erhitzt. Den Niederschlag kristallisiert man aus Wasser um. Schmp. 214°, Ausbeute 4,9 g (56% d. Th.).

$C_7H_4ClNO_5$ (217,6) Ber.: C 38,64 H 1,85 N 6,44
Gef.: C 39,04 H 2,03 N 6,36

Anschrift: Dr. W. Liebenow, 2 Hamburg 20, Unnastr. 48.

[Ph 400]

P.-M. Theus und W. Weuffen

Untersuchungen über Nitrothiophen- und Nitrofuranderivate

1. Mitt.: Herstellung, bakteriostatische, fungistatische und verminoxe Eigenschaften von 5-Nitrothiophen-2-aldehydacetalen

Aus der Chemischen Abteilung des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

(Eingegangen am 2. Januar 1967)

Es wurden einige Acetale aliphatischer Alkohole des 5-Nitrothiophen-2-aldehyds hergestellt und auf ihre bakteriostatische, fungistatische und verminoxe Wirksamkeit untersucht. Die Verbindungen zeigten gegenüber Bakterien eine mäßige, gegenüber Pilzen und Enchyträen eine bessere Wirksamkeit. Hierbei hob sich das iso-Propylacetal mit einer KbW_5 13,0, einer KfW_{10} 12,4 und einer $ED_{50/2h}$ 13,5 besonders hervor. Offenbar hängt die Wirksamkeit der getesteten Verbindungen nicht nur von dem Vorhandensein einer Nitrogruppe in 5-Stellung ab, sondern auch von der mehr oder weniger leichten Aufspaltbarkeit zum freien Aldehyd.

Nachdem in der Stoffklasse der Nitrofurane Verbindungen mit z. T. ausgezeichneter keimwidriger Wirkung aufgefunden wurden, war zu erwarten, daß entsprechende Nitrothiophenverbindungen ähnliche Eigenschaften aufweisen. Diese Erwartung