

183. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

84. Mitteilung [1]

Synthese des 5-Chlor-6-methyl-salicylsäure-methyläthers,
eines Abbauproduktes des Chlorothricins

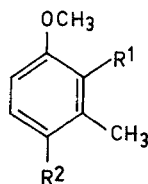
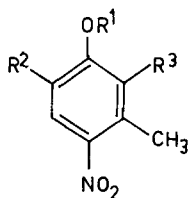
von R. Muntwyler, J. Widmer und W. Keller-Schierlein

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

(11. VII. 70)

Summary. 5-Chloro-6-methyl-salicylic acid methyl ether was synthesized starting from 2-nitro-5-hydroxy-toluene. It was identical with a degradation product of the antibiotic chlorothricin.

Als Hydrolyseprodukt des Antibiotikums Chlorothricin wurde kürzlich ein Chlor-6-methyl-salicylsäure-methyläther erhalten [2]. Obwohl aus spektroskopischen Gründen gute Anhaltspunkte für die 5-Stellung des Chloratoms vorlagen, konnte die 3-Stellung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Im folgenden wird die Konstitution X des Abbauproduktes durch eine eindeutige Synthese bewiesen.



I	$R^1 = R^2 = R^3 = H$	VII	$R^1 = Br;$	$R^2 = NH_2$
II	$R^1 = R^2 = H; R^3 = Br$	VIII	$R^1 = Br;$	$R^2 = Cl$
III	$R^1 = R^2 = H; R^3 = Br$	IX	$R^1 = MgBr;$	$R^2 = Cl$
IV	$R^1 = CH_3; R^2 = R^3 = H$	X	$R^1 = COOH;$	$R^2 = Cl$
V	$R^1 = CH_3; R^2 = H; R^3 = Br$	XI	$R^1 = COOCH_3;$	$R^2 = Cl$
VI	$R^1 = CH_3; R^2 = H; R^3 = Br$	XII	$R^1 = OH;$	$R^2 = Cl$

Im Jahre 1935 haben *Kernack & Wight* [3] gezeigt, dass die Bromierung von 4-Nitro-*m*-kresol (I) zu einem Gemisch des 2-Bromderivats II und des 6-Bromisomeren III führt. Sowohl in der Form des freien Phenols wie auch des Methyläthers konnte das 6-Bromderivat (III bzw. V) durch Kristallisation rein gewonnen werden, während die 2-Bromide (II bzw. VI) in den Mutterlaugen angereichert waren.

Wir konnten durch das NMR.-Spektrum eines rohen Bromierungsgemisches zeigen, dass das 2-Bromderivat (II) mit einer *AB*-Signalgruppe bei δ 6,98 und 7,89 ppm ($J = 9$ Hz) und einem Methylsingulett bei 2,69 ppm in etwas grösserer Menge entstanden war als das Isomere III mit 2 Singulettten bei δ 6,96 und 8,28 ppm und dem Methylsignal bei δ 2,60 ppm, und zwar im Verhältnis von ca. 1,7:1. Da das Produkt bei der Dünnschichtchromatographie einen einzigen Fleck gab, war an eine Trennung durch Chromatographie nicht zu denken. Da sich auch eine Trennung durch Kristallisation als schwierig erwies, wurde das rohe Gemisch in die Methyläther

(V + VI) übergeführt. Hier konnte etwa ein Viertel des vorhandenen 6-Brom-3-methyl-4-nitro-anisols (VI) durch Kristallisation abgetrennt werden; in den Mutterlaugen war dann das gewünschte 2-Brom-3-methyl-4-nitro-anisol (V) zu etwa 70% vorhanden.

Wenn die Reihenfolge der beiden ersten Stufen umgekehrt, d.h. der Methyläther IV bromiert wurde, war das Isomerenverhältnis ungünstiger, ca. 1,2:1. Dies dürfte vor allem auf die sterische Hinderung durch die voluminösere Methoxylgruppe in Stellung 1 zurückzuführen sein, die sich wegen der benachbarten Methylgruppe an C-3 auf die Stellung 2 stärker auswirkt als auf die Stellung 6.

Die Abtrennung der reinen 2-Brom-Verbindung gelang auf der nächsten Stufe, dem Amin VII, das durch Reduktion der Mutterlaugen von V + VI mit Zinn(II)-chlorid erhalten wurde. Durch Kristallisation konnten etwa 35% des im Gemisch vorhandenen 2-Brom-3-methyl-4-amino-anisols (VII) einheitlich isoliert werden. Da die Signale der beiden Protonen an C-5 und C-6 zu einem Singulett bei δ 6,61 ppm zusammenfielen, konnte eine Zuordnung nur indirekt getroffen werden. In den Mutterlaugen machte sich das zweite Isomere durch zwei Singulette bei δ 6,66 und 6,87 ppm bemerkbar, offenbar das 6-Brom-3-methyl-4-amino-anisol mit *para*-ständigen Arylwasserstoffen. Demnach ist dem einheitlichen Kristallisat die Struktur VII zugeordnet worden.

Eine eindeutige Strukturzuordnung gelang dann auf der folgenden Stufe, dem 2-Brom-3-methyl-4-chlor-anisol (VIII), das durch Diazotierung desamins VII und anschliessende *Sandmeyer*-Reaktion mit Kupfer(I)-chlorid erhalten wurde. Unter dem Einfluss des benachbarten Chloratoms erscheint das Signal von H an C-5 bei tieferem Feld als dasjenige von H an C-6, so dass die Spin-Spin-Wechselwirkung wieder klar erkennbar ist. Die beiden Arylwasserstoffe geben eine *AB*-Signalgruppe (δ 6,68 und 7,26 ppm) mit einer Kopplungskonstante von 8,5 Hz, was ihre *ortho*-Ständigkeit und damit für das Reaktionsprodukt die Konstitution VIII beweist.

Grignard-Reaktionen mit gemischten Aryldihalogeniden sind bereits eingehend untersucht worden [4]. Es hat sich dabei gezeigt, dass unter üblichen Bedingungen nur Bromaryle aber keine Chloraryle mit Magnesium reagieren. Auch für *Grignard*-Reaktionen von Arylbromiden mit zwei *ortho*-ständigen Substituenten finden sich Beispiele [5]. Entsprechend der darauf gegründeten Erwartung erhielten wir aus dem Dihalogenid VIII mit Magnesium die einheitliche *Grignard*-Verbindung IX, denn bei der anschliessenden Umsetzung mit Kohlendioxid nach *Hussey* [6] bildete sich in 53-proz. Ausbeute eine einheitliche kristalline Carbonsäure $C_9H_9ClO_3$, der demnach die Struktur X zukommt. Der spektroskopische Vergleich ihres Methylesters XI mit dem Abbauprodukt aus Chlorothricin [2] ergab vollständige Übereinstimmung.

Experimentelles. – *Allgemeines.* Die Smp. wurden in offener Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert. Die NMR.-Spektren wurden auf einem *Varian*-Spektrographen, Modell A 60, aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in δ -Einheiten gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard, Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Es bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *b* = breites, nicht aufgelöstes Signal. Die Massenspektren wurden mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer*-Spektrometer RMU 6 A aufgenommen.

Gemisch von 2-Brom-3-methyl-4-nitro-anisol (VI) und 6-Brom-3-methyl-4-nitro-anisol (V). Zu 10 g 4-Nitro-*m*-kresol (I) in 30 ml Äthylenbromid wurden bei 90° 10,45 g Brom getropft, dann wurde 2 Std. auf 90° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in

Äther gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und wieder eingedampft. Der Rückstand war gemäss NMR.-Spektrum ein Gemisch der Bromierungsprodukte II und III im Verhältnis 1,7:1 mit einem *AB*-System ($J = 9$ Hz) bei 6,98 und 7,89 ppm für II und zwei Singulett bei 6,96 und 8,28 ppm für III.

Das rohe Bromierungsgemisch in 50 ml Benzol wurde mit 10 ml Dimethylsulfat und 10 g wasserfreiem Kaliumcarbonat 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml 10-proz. Natronlauge wurde eine weitere Std. gekocht und nach dem Abtreiben des Benzols in Äther aufgenommen. Der Extrakt gab nach dem Waschen und Trocknen 15,08 g (94% d. Th.) gelben Rückstand, aus dem durch mehrmaliges Umkristallisieren 1,5 g reiner Methyläther V gewonnen wurde; nach Sublimation im Hochvakuum Smp. 112° [3]; NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 2,65 ppm (s, 3H; Ar- CH_3); 4,00 ppm (s, 3H; O- CH_3); 6,77 ppm (s, 1H; H-C2); 8,32 ppm (s, 1H; H-C5).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_3$	Ber. C 39,05	H 3,28	Br 32,48	N 5,69%	Mol.-G. 246,07
	Gef. „ 39,05	„ 3,31	„ 32,35	„ 5,71%	M^+ 245/247

In den Mutterlaugen war das Isomere VI stark angereichert. Im Dünnschichtchromatogramm (Chlf.-Äthylacetat 19:1) war nur ein Fleck mit R_f 0,69 zu erkennen.

2-Brom-3-methyl-4-amino-anisol (VII). 12,65 g Mutterlaugenrückstand aus dem oben beschriebenen Versuch in 60 ml Äthanol liess man unter Rühren bei 80° langsam zu einer Lösung von 42 g Zinn(II)-chlorid in 60 ml konz. Salzsäure und 14 ml Äthanol tropfen. Nach 5 Std. Stehen bei 80° wurde der Alkohol abgedampft, der Rückstand mit Natronlauge alkalisch gemacht und das Amin mit Wasserdampf destilliert. Aus 3 l Destillat wurden mit Äther 9,13 g (83%) rohes Amin erhalten. Dreimaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gab 2,126 g reines VII, während das 6-Brom-Isomere in den Mutterlaugen blieb. Blass rötliche Nadeln, Smp. $78\text{--}79^\circ$; nach Sublimation im Hochvakuum farblose Kristalle, die sich an der Luft langsam wieder rötlich anfärbten. NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 2,29 ppm (s, 3H; Ar- CH_3); 3,37 ppm (s, 2H, mit D_2O austauschbar; NH_2); 3,80 ppm (s, 3H; O- CH_3); 6,61 ppm (s, 2H; Ar-H). UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: λ_{max} 305 nm ($\log \epsilon = 3,47$); Schultern bei 230, 239 und 296 nm.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}$	Ber. C 44,47	H 4,66	Br 36,98	N 6,48%	Mol.-G. 216,09
	Gef. „ 44,43	„ 4,65	„ 36,82	„ 6,59%	M^+ 215/217

In den Mutterlaugen war das 6-Brom-Isomere durch 2 Singulette bei δ 6,66 und 6,87 ppm für die H-Atome an C-2 und C-5 erkennbar.

2-Brom-4-chlor-3-methyl-anisol (VIII). Zu 2,126 g reinem VII in 20 ml 6*N* Salzsäure wurde unter Eiskühlung eine konz. Lösung von 0,70 g Natriumnitrit getropft. Darauf wurden 1,40 g Kupfer(I)-chlorid in ca. 5 ml konz. Salzsäure zugegeben und das Gemisch 2 Std. im siedenden Wasserbad erwärmt. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert; der Eindampfrückstand destillierte im Hochvakuum bei 60° als klare Flüssigkeit, die in der Kälte zu 1,52 g (66%) VIII in farblosen Nadeln erstarrte. Smp. 33° . NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 2,52 ppm (s, 3H; Ar- CH_3); 3,87 ppm (s, 3H; O- CH_3); 6,68 ppm (*d*, $J = 8,5$, 1H an C-6); 7,26 ppm (*d*, $J = 8,5$, 1H an C-5). UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: λ_{max} in nm ($\log \epsilon$) 222 (3,98), 285 (3,29), 292 (3,28). Massenspektrum: Molekel-Ionen entsprechend der Isotopenverteilung (1 Cl, 1 Br): *m/e* 234 (100%), 236 (126,5%), 238 (31,8%).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrClO}$	Ber. C 40,80	H 3,42	Br 33,93	Cl 15,05%
	Gef. „ 41,08	„ 3,41	„ 34,15	„ 15,15%

5-Chlor-6-methyl-salicylsäure-methyläther (X). Zu 500 mg 2-Brom-4-chlor-3-methyl-anisol (VIII) und 51 mg Magnesiumspänen, unter Stickstoff vorgelegt, wurden langsam 5 ml abs. Äther getropft. Nach 2 Std. Erhitzen unter Rückfluss war das Magnesium weitgehend gelöst. Unter äusserer Kühlung mit Trockeneis in Aceton wurden innert vier Std. in mehreren Portionen 10 g zerstoßenes Trockeneis zugegeben. Nach dem Zersetzen mit Eis und verd. Salzsäure wurde mit Äther extrahiert. Durch Ausziehen mit Natriumhydrogencarbonat, Ansäuern und Extraktion mit Äther wurden 227 mg (53,5%) Säure als farblose Kristalle erhalten, die nach Umkristallisation aus Chloroform-Hexan und Sublimation im Hochvakuum wie die Abbausäure aus Chlorothricin [2] bei $151\text{--}152^\circ$ schmelzen. NMR.-Spektrum in CDCl_3 : δ 2,40 ppm (s, 3H; Ar- CH_3); 3,88 ppm (s, 3H; O- CH_3); 6,75 ppm (*d*, $J = 9$, 1H an C-6); 7,35 ppm (*d*, $J = 9$, 1H an C-5); 9,46 ppm (*b*, 1H; COOH). UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: λ_{max} in nm ($\log \epsilon$) 232 (3,88), 281 (Schulter), 290

(3,28). Mikrotitration mit Tetramethylammoniumhydroxid in 80-proz. Methylcellosolve: pK_{MCS}^* 5,60 [2]; Äq.-G. 202.

C_9H_9ClO	Ber. C 53,88	H 4,53	Cl 17,67%	Mol.-G. 200,64
	Gef. „ 54,16	„ 4,55	„ 17,49%	$M^+ 200/202$ (3:1)

Der aus 60 mg Säure mit Diazomethan hergestellte Methylester XI wurde an 11 g Kieselgel chromatographiert und bei 70° im Hochvakuum destilliert; farblose Flüssigkeit. IR.- und NMR.-Spektren deckungsgleich mit denen des Abbauesters aus Chlorothricin [2].

$C_{10}H_{11}ClO_3$	Ber. C 55,95	H 5,17	Cl 16,52%	Mol.-G. 214,67
	Gef. „ 56,07	„ 5,19	„ 16,48%	$M^+ 214/216$ (3:1)

Der Neutralteil der *Grignard*-Reaktion (186 mg) wurde an 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform erhielt man 130 mg Öl, das nach Dünnschichtchromatographie (Rf 0,53 mit abs. $CHCl_3$) einheitlich zu sein schien. Das NMR.-Spektrum zeigte aber, dass es ein Gemisch von Ausgangsmaterial VIII und 4-Chlor-3-methyl-anisol (Verh. ca. 3:1) war. Spätere Fraktionen gaben 5 mg des *Phenols XII* als chromatographisch einheitliches Öl, Rf 0,44. NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: δ 2,31 ppm (s, 3H; Ar- CH_3); 3,88 ppm (s, 3H; OCH_3); 5,78 ppm (s, 1H; OH); 6,63 und 6,88 ppm AB, $J = 8,5, 2$ H). Mol.-G. ber. 172,83, gef. $M^+ 172/174$ (3:1).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die NMR.-Spektren verdanken wir unserer Abteilung für Instrumentalanalyse (Leitung Prof. *W. Simon*), die Massenspektren Herrn Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 83. Mitteilung: *H. Diekmann*, Arch. Mikrobiol., im Druck.
- [2] *W. Keller-Schierlein*, *R. Muntwyler*, *W. Pache* & *H. Zähler*, Helv. 52, 127 (1969).
- [3] *W. O. Kernack* & *T. W. Wight*, J. chem. Soc. 1935, 1421.
- [4] *F. Bodroux*, Bull. Soc. chim. France 3, 31, 24 (1904).
- [5] *G. A. Holmberg*, Acta chem. scand. 6, 1137 (1952).
- [6] *A. S. Hussey*, J. Amer. chem. Soc. 73, 1364 (1951).

Errata

Helv. 53, 290 (1970), Abhandlung Nr. 33 von *H. Gamsjäger*, *W. Kraft* & *P. Schindler*, soll die unterste Gleichung im «Summary» lauten:

$$\log [MnHCO_3^+] [Mn^{2+}]^{-1} [HCO_3^-]^{-1} = 0,55 \pm 0,05, \text{ anstatt } = 0,45 \pm 0,05.$$

Auf S. 296, letzte Zeile der Legende zu Fig. 2, lies: Kurve (1) wurde mit $\log K_1 = 0,60$ berechnet, anstatt $\log K_1 = 0,40$. Auf S. 297 unten, 2. Zeile der eingerahmten Formel, lies $= 0,55 \pm 0,05$, anstatt $0,45 \pm 0,05$.