

Synthese neuer mono- und dihalogenerter Salicylsäurederivate

Hans-Werner Schmidt* und Renate Dworczak

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz,
Österreich

(Eingegangen 16. April 1985. Angenommen 9. Mai 1985)

Synthesis of Novel Mono- and Dihalogenated Salicylic Acid Derivatives

Syntheses of 3- and 4-monohalogenated (**2 a, b**; **3 a-c**; **4 a-e**) and 3,4-dihalogenated (**4 f-l**) ethyl 5-cyano-salicylates are described. Nitration of the ethyl 5-cyano-4-halo-salicylates **3 a, b** leads to the ethyl 5-cyano-4-halo-3-nitro-salicylates **5 a, b**. Hydrolysis of the ester and cyano group as well as reactions of various chloroformates, N,N-dimethylcarbonyl chloride and acetic anhydride with the hydroxyl group have been studied.

(*Keywords: Salicylates, halogenation of; Sandmeyer reaction; Hydrolysis*)

Einleitung

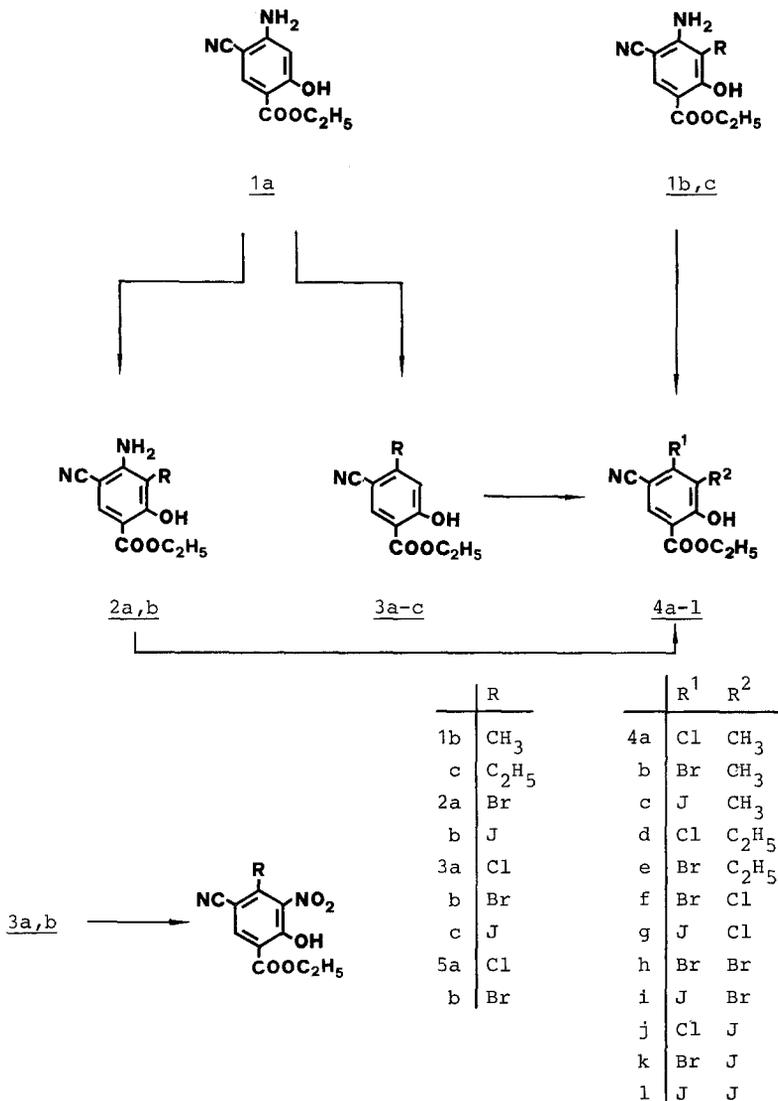
4-Amino-5-cyansalicylsäure- (**1 a**) bzw. 4-Amino-3-alkyl-5-cyan-salicylsäureethylester (**1 b, c**)¹ erweist sich als ein ausgezeichnetes Ausgangsprodukt zur Synthese einer Reihe neuer 3- bzw. 4-mono- und 3,4-dihalogenerter Salicylsäurederivate. Man kann einerseits durch *Sandmeyer*-Reaktion an der 4-Aminogruppe als auch durch Kernhalogenierung an der für elektrophile Substitution zugänglichen Position 3 am Kern zu monohalogenierten Derivaten gelangen. Führt man mit dem *Sandmeyer*-Produkt anschließend eine Kernhalogenierung durch, erhält man die 3,4-dihalogenierten Verbindungen. Auf diese Weise ist eine große Variationsbreite hinsichtlich der Halogensubstitution gegeben. Speziell für 3,4-dihalogenierte Salicylsäurederivate finden sich in der Literatur nur wenige Beispiele.

Außer der Einführung von Halogen sind auf Grund der restlichen drei funktionellen Substituenten weitere Reaktionen möglich: Selektive Hydrolyse der Ester- bzw. Nitrilgruppe liefert die entsprechenden halogenierten Carbonsäure- bzw. 5-Carbamoylderivate. Die Reaktionen an der Hydroxylgruppe führen zu entsprechend O-substituierten Salicylsäureestern.

Ergebnisse und Diskussion

Halogenierungsreaktionen und Nitrierung

Die Sandmeyer-Reaktion^{2,3} von **1 a** zu **3 a—c** bzw. **1 b, c** zu **4 a—e** wird in Eisessig durchgeführt, da gegenüber der üblichen Verwendung einer Mineralsäure wie Salzsäure bessere Ausbeuten erzielt werden. Bei den Jodierungsreaktionen darf die Temperatur bei der Zugabe des Sandmeyerkatalysators 30 °C nicht übersteigen, da ansonsten Bildung von elementarem Jod auftritt.



Kernbromierung von **1 a** mit elementarem Brom in Eisessig bei Raumtemperatur liefert in guten Ausbeuten **2 a**. Die Jodierung von **1 a** zu **2 b** erfolgt glatt in Ethanol/Wasser mit elementarem Jod und Jodsäure als Katalysator in der Siedehitze analog der Darstellung von 3,5-Dijod-4-hydroxybenzaldehyd⁴.

Die dihalogenierten Derivate **4 f—l** wurden auf unterschiedlichem Wege dargestellt: Chlorierte Salicylsäurederivate werden laut Literatur meist durch Einleiten von Chlorgas in essigsäure Lösungen der Ausgangsverbindungen unter Kühlung auf Raumtemperatur dargestellt⁵. Im Fall der 5-Cyansalicylsäurederivate **3 b, c** bewährt es sich, auf Grund der besseren Löslichkeit der Ausgangsprodukte in Acetonitril unter Verwendung von AlCl_3 als Katalysator zu arbeiten. Man erhält so **4 f, g** in 75% Ausbeute. Die restlichen dihalogenierten Verbindungen **4 h—l** sind sowohl durch *Sandmeyer*reaktion an der Aminogruppe von **2 a, b** als auch durch elektrophile Substitution am Kern von **3 a—c** zugänglich, wobei letztere Reaktion durchwegs bessere Ausbeuten liefert.

Nitrierung von **3 a, b** liefert die 3-Nitrosalicylsäurederivate **5 a, b**, wobei ein Schutz der Hydroxylgruppe durch z. B. Acylierung nicht notwendig ist⁶.

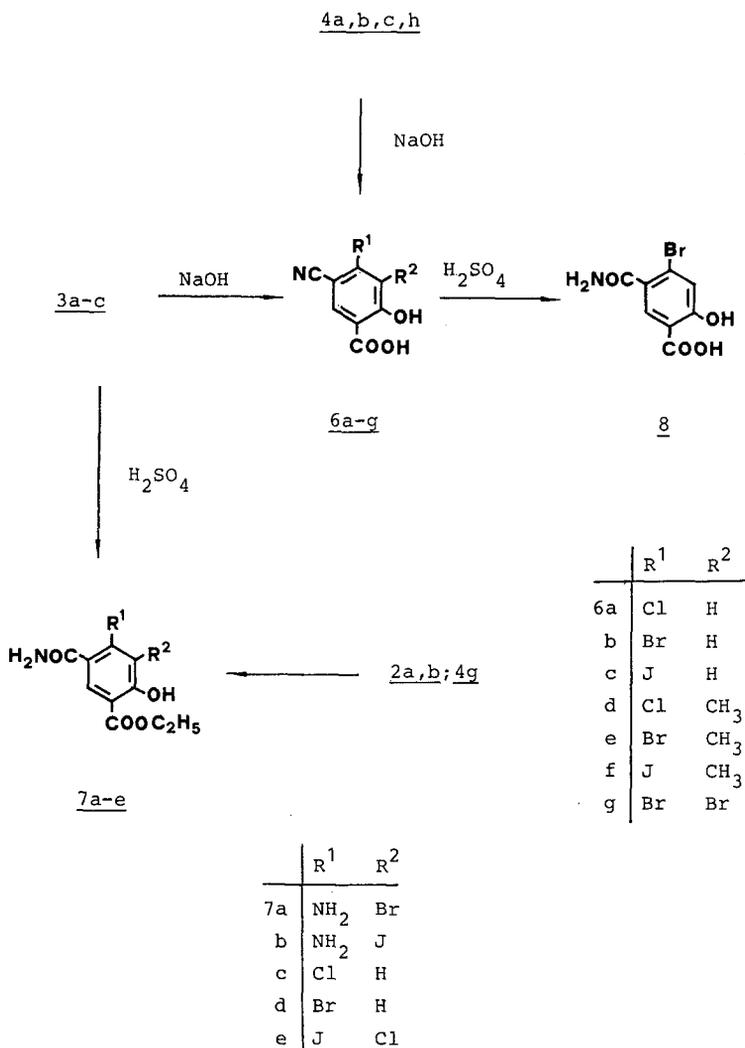
Hydrolysereaktionen

Die Salicylsäurederivate **3 a—c** und **4 a—c** besitzen neben der Estergruppe in der 5-Cyangupe einen zweiten hydrolysierbaren Substituenten. Durch geeignete Wahl der Hydrolysebedingungen läßt sich der Ester selektiv unter Erhalt der Nitrilgruppe zum entsprechenden Carbonsäurederivat, bzw. die Nitrilgruppe selektiv unter Erhalt der Esterfunktion zum 5-Carbamoylderivat, hydrolysieren.

Demnach entstehen bei mehrstündigem Rühren in 10%iger Natronlauge bei 50—60 °C aus **3 a—c** die Carbonsäurederivate **6 a—c**. Analog reagiert **4 a—c** zu **6 d—f** und der Dibromester **4 h** zur Carbonsäure **6 g**. Die dabei erzielten Ausbeuten sind jedoch niedrig (vgl. Tab. 1). **6 a—e** sind besser zugänglich, wenn zunächst die Estergruppe in **1 a, b** zur Carbonsäure hydrolysiert¹ und anschließend die Aminogruppe durch Halogen substituiert wird. Arbeitet man in stärkerer Lauge und bei erhöhter Reaktionstemperatur, so lassen sich als Hydrolyseprodukte Isophthal-säurederivate erhalten.

Saure Hydrolyse der CN-Gruppe mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur liefert aus **2 a, b**, **3 a, b** und **4 g** die entsprechenden 5-Carbamoylsalicylsäureester **7 a—e**. Verbindung **8** entsteht auf analoge Weise aus der Carbonsäure **6 b**.

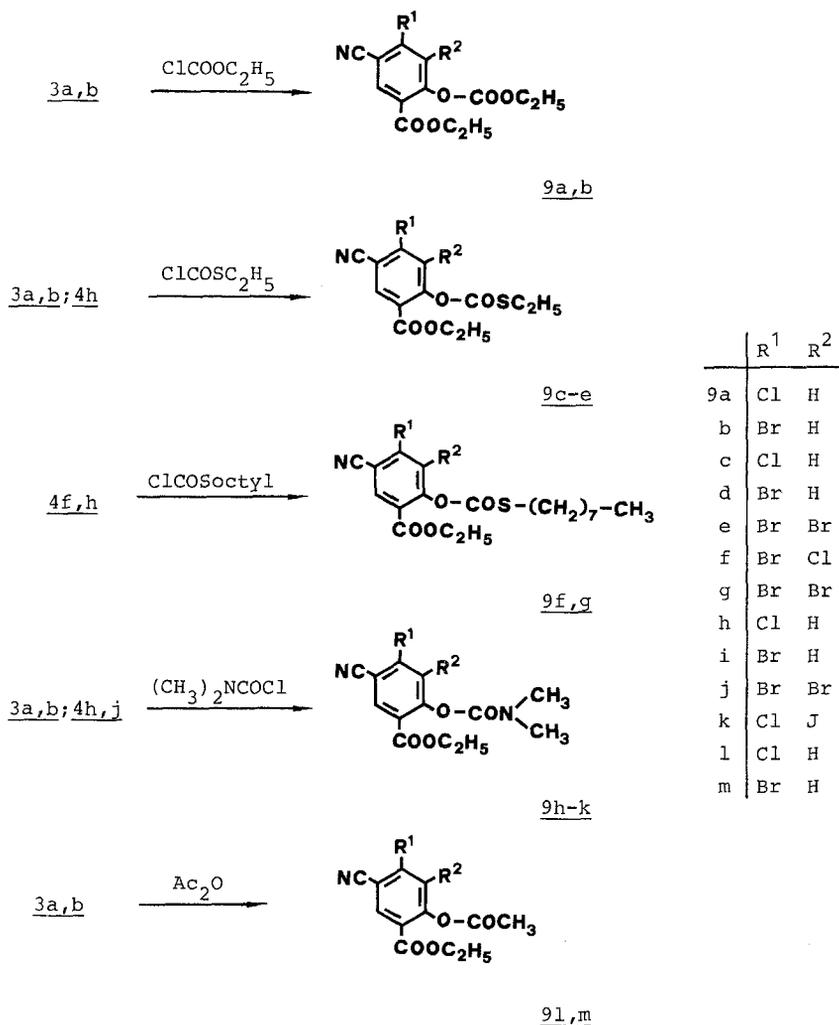
Als Ergebnis weiterer Hydrolyseversuche konnte zwar eine relative Stabilität der Ester gegenüber den verwendeten Säuren festgestellt



werden, jedoch gelang es nicht, die CN-Gruppe unter Erhalt der Esterfunktion direkt oder über das Carbamoylderivat in die Carboxylgruppe überzuführen.

Reaktionen an der Hydroxylgruppe

Die eingangs beschriebenen mono- und dihalogenierten Produkte weisen in der Hydroxylgruppe ein weiteres reaktives Zentrum auf,



wodurch die Möglichkeit zur Bildung einer Reihe von O-substituierten Salicylsäureestern gegeben ist.

Unser spezielles Interesse galt den Reaktionen mit verschiedenen Chlorameisensäureestern und N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid, die in trockenem Pyridin als Lösungsmittel (das gleichzeitig als HCl-Fänger fungiert) ausgeführt werden, sowie der Acylierung der entsprechenden Derivate in Essigsäureanhydrid:

So reagiert Chlorameisensäure-ethylester mit **3 a, b** zu **9 a, b**, Chlorthioameisensäure-S-ethylester liefert mit **3 a, b** bzw. **4 h** die entsprechen-

den Produkte **9 c—e**. Die Dihalogenderivate **4 f, h** ergeben mit Chlorthioameisensäure-S-octylester Verbindung **9 f, g**.

N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid setzt sich mit **3 a, b** und **4 h, j** zu **9 h—k** um. Zweistündiges Erhitzen von **3 a, b** in Essigsäureanhydrid am Rückfluß führt zu den O-acylierten Derivaten **9 l, m**.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Schmelzpunktsapparat nach Dr. *Tottoli*. IR-Spektren: Spektralphotometer Perkin-Elmer 421. ¹H-NMR-Spektren: Varian 360 A, TMS als innerer Standard. Massenspektren: Varian Gnom. Elementaranalysen: C,H,N-Automat Carlo Erba 1106; die experimentellen Werte stimmen mit den aus den angegebenen Summenformeln errechneten ausgezeichnet überein.

4-Amino-3-brom-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**2 a**)

Zu einer Suspension von 10.0 g (48.5 mmol) 4-Amino-5-cyan-salicylsäureethylester (**1 a**)¹ in 180 ml Eisessig tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 7.8 g (48.8 mmol) elementares Brom. Nach weiteren 2 h Rühren engt man im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 8.8 g (70%), Schmp. 169 °C. C₁₀H₉BrN₂O₃ (258.1).

IR (KBr): 3 540, 3 400 (OH, NH₂), 2 250 (CN), 1 674 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.36 (t; 3 H), 4.34 (q; 2 H), 6.83 (bs; 2 H), 7.95 (s; 1 H), 11.95 (s; 1 H).

4-Amino-5-cyan-3-jod-salicylsäure-ethylester (**2 b**)

3.2 g (15.6 mmol) **1 a**, 4.0 g (15.8 mmol) Jod und 0.2 g (1.1 mmol) Jodsäure werden in einem Gemisch aus 40 ml Ethanol und 75 ml Wasser 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man das Produkt ab, wäscht mit 40 ml Ethanol/Wasser (1 : 3) nach und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 4.9 g (96%), Schmp. 181 °C. C₁₀H₉IN₂O₃ (332.1).

IR (KBr): 3 450, 3 340 (OH, NH₂), 2 220 (CN), 1 655 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.36 (t; 3 H), 4.33 (q; 2 H), 6.65 (bs; 2 H), 7.95 (s; 1 H), 12.09 (s; 1 H).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 5-Cyan-4-halogen-salicylsäure-ethylester **3 a—c** und **4 a—e** durch Sandmeyer-Reaktion

Diazoniumsalzlösung: Zu einer Suspension von 50.0 mmol der entsprechenden Aminoverbindung in 120 ml Eisessig wird unter Rühren bei Temperaturen unter 20 °C eine Lösung von 4.0 g (58 mmol) Natriumnitrit in 30 ml konz. Schwefelsäure zugetropft und anschließend solange bei Raumtemperatur gerührt, bis eine klare Lösung vorliegt.

Sandmeyer-Katalysator: Zur Umsetzung von 50 mmol Diazoniumsalz werden 10.5 g (65 mmol) Kupfersulfat in 55 ml Wasser gelöst, 97.5 mmol des entsprechenden Alkalihalogenids (5.7 g Natriumchlorid, 10 g Natriumbromid, 16.2 g Kaliumjodid) zugegeben und unter Rühren langsam 2.3 g (33 mmol) Natriumsulfit, gelöst in 15 ml Wasser, zugetropft. Das entstandene Kupfer(I)-halogenid wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und in 25 ml der entsprechenden konz. Halogenwasserstoffsäure gelöst.

Sandmeyer-Reaktion: Bei Chlorierungs- und Bromierungsreaktionen trägt man die Diazoniumsalzlösung bei 15–20 °C langsam unter Rühren in die Katalysatorlösung ein. Nach beendeter Zugabe wird bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung auf 60–70 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen gießt man auf das doppelte Volumen an Eiswasser, saugt das Produkt ab und wäscht mit Wasser nach. Bei der Jodierung wird die Katalysatorlösung portionsweise unter Rühren der Diazoniumsalzlösung < 20 °C zugegeben, anschließend wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Eiswasser auf das dreifache Volumen wird das Rohprodukt isoliert, in Ethanol aufgekocht, der unlösliche Rückstand abfiltriert und in der Hitze bis zum Auftreten einer Trübung mit Wasser versetzt, wobei beim Abkühlen das Produkt ausfällt.

4-Chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (3a)

Dargestellt aus **1a**, umkristallisiert aus Ethanol/Wasser. Ausb. 77%, Schmp. 128 °C. C₁₀H₈ClNO₃ (225.6).

IR (KBr): 3 300 (OH), 2 225 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.40 (t; 3 H), 4.34 (q; 2 H), 7.28 (s; 1 H), 8.17 (s; 1 H).

4-Brom-5-cyan-salicylsäure-ethylester (3b)

Dargestellt aus **1a**, umkristallisiert aus Ethanol/Dimethylformamid 20:1. Ausb. 63%, Schmp. 114 °C. C₁₀H₈BrNO₃ (270.1).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 675 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.37 (t; 3 H), 4.36 (q; 2 H), 7.46 (s; 1 H), 8.20 (s; 1 H).

MS: m/e = 271 (46%), 269 (48), 243 (30), 241 (32), 225 (97), 224 (23), 223 (100).

5-Cyan-4-jod-salicylsäure-ethylester (3c)

Dargestellt aus **1a**, umkristallisiert aus Ethanol/Wasser. Ausb. 60%, Schmp. 139 °C. C₁₀H₈INO₃ (317.1).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.33 (t; 3 H), 4.35 (q; 2 H), 7.63 (s; 1 H), 8.05 (s; 1 H).

MS: m/e = 317 (100%), 289 (28), 271 (100), 243 (29), 162 (7), 145 (10).

4-Chlor-5-cyan-3-methyl-salicylsäure-ethylester (4a)

Dargestellt aus 4-Amino-5-cyan-3-methyl-salicylsäure-ethylester (**1b**)¹, umkristallisiert aus Ethanol/Wasser. Ausb. 51%, Schmp. 103–104 °C. C₁₁H₁₀ClNO₃ (239.7).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.40 (t; 3 H), 2.26 (s; 3 H), 4.38 (q; 2 H), 8.11 (s; 1 H).

4-Brom-5-cyan-3-methyl-salicylsäure-ethylester (4b)

Dargestellt aus **1b**; farblose Nadeln aus Ethanol. Ausb. 60%, Schmp. 124 °C. C₁₁H₁₀BrNO₃ (284.1).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 665 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.37 (t; 3 H), 2.29 (s; 3 H), 4.42 (q; 2 H), 7.98 (s; 1 H), 11.30 (bs; 1 H).

5-Cyan-4-jod-3-methyl-salicylsäure-ethylester (4c)

Dargestellt aus **1b**; farblose Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 63%, Schmp. 140 °C. $C_{11}H_{10}INO_3$ (331.1).

IR (KBr): 2230 (CN), 1665 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.42 (t; 3 H), 2.37 (s; 3 H), 4.44 (q; 2 H), 7.93 (s; 1 H), 11.65 (bs; 1 H).

4-Chlor-5-cyan-3-ethyl-salicylsäure-ethylester (4d)

Dargestellt aus 4-Amino-5-cyan-3-ethyl-salicylsäure-ethylester (**1c**)¹; farblose Nadeln aus Ethanol. Ausb. 65%, Schmp. 82 °C. $C_{12}H_{12}ClNO_3$ (253.7).

IR (KBr): 2230 (CN), 1680 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.10 (t; 3 H), 1.39 (t; 3 H), 2.80 (q; 2 H), 4.41 (q; 2 H), 8.41 (s; 1 H), 11.74 (bs; 1 H).

4-Brom-5-cyan-3-ethyl-salicylsäure-ethylester (4e)

Dargestellt aus **1c**; farblose Kristalle aus Ethanol. Ausb. 79%, Schmp. 109 °C. $C_{12}H_{12}BrNO_3$ (298.1).

IR (KBr): 2230 (CN), 1675 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.13 (t; 3 H), 1.41 (t; 3 H), 2.94 (q; 2 H), 4.57 (q; 2 H), 8.20 (s; 1 H), 11.38 (bs; 1 H).

4-Brom-3-chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (4f)

5.0 g (18.5 mmol) **3b** werden in 250 ml Acetonitril gelöst, zwei Spatelspitzen $AlCl_3$ zugesetzt, unter Rühren bei Raumtemperatur 2 h Chlorgas eingeleitet und anschließend noch 15 h weitergerührt. Nach Einengen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 3.2 g (57%), Schmp. 113 °C. $C_{10}H_7BrClNO_3$ (304.5).

IR (KBr): 2230 (CN), 1670 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.40 (t; 3 H), 4.41 (q; 2 H), 8.15 (s; 1 H).

3-Chlor-5-cyan-4-jod-salicylsäure-ethylester (4g)

Aus **3c** analog zu **4f**; feine gelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 48%, Schmp. 148—149 °C. $C_{10}H_7ClINO_3$ (351.5).

IR (KBr): 2230 (CN), 1665 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.39 (t; 3 H), 4.41 (q; 2 H), 8.04 (s; 1 H).

5-Cyan-3,4-dibrom-salicylsäure-ethylester (4h)

a) Aus **2a** analog der allg. Vorschrift für die Sandmeyer-Reaktion. Glänzende Plättchen aus Ethanol/Wasser. Ausb. 70%, Schmp. 113 °C.

b) Aus **3b** analog der Darstellung von **2a**; Ausb. 72%. $C_{10}H_7Br_2NO_3$ (348.8).

IR (KBr): 2240 (CN), 1655 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.40 (t; 3 H), 4.40 (q; 2 H), 8.24 (s; 1 H).

3-Brom-5-cyan-4-jod-salicylsäure-ethylester (4i)

a) Aus **2a** analog der allg. Vorschrift für die Sandmeyer-Reaktion; Nadeln aus Ethanol. Ausb. 53%, Schmp. 151—152 °C.

b) Aus **3c** analog der Darstellung von **2a**; Ausb. 80%. $C_{10}H_7BrINO_3$ (396.0).

IR (KBr): 2240 (CN), 1675 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.39 (t; 3 H), 4.39 (q; 2 H), 8.16 (s; 1 H).

4-Chlor-5-cyan-3-jod-salicylsäure-ethylester (4j)

Aus **2b** analog der allg. Vorschrift für die *Sandmeyer*-Reaktion; Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 77%, Schmp. 111–113 °C. C₁₀H₇ClINO₃ (351.5).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.37 (t; 3 H), 4.44 (q; 2 H), 8.31 (s; 1 H).

4-Brom-5-cyan-3-jod-salicylsäure-ethylester (4k)

a) Aus **2b** analog der allg. Vorschrift für die *Sandmeyer*-Reaktion; glänzende Plättchen aus Ethanol/Wasser. Ausb. 47%, Schmp. 139 °C.

b) Aus **3b** analog der Darstellung von **2b**; Ausb. 62%. C₁₀H₇BrINO₃ (396.0).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.40 (t; 3 H), 4.33 (q; 2 H), 8.24 (s; 1 H).

5-Cyan-3,4-dijod-salicylsäure-ethylester (4l)

a) Aus **2b** analog der allg. Vorschrift für die *Sandmeyer*-Reaktion; Nadeln aus Ethanol. Ausb. 36%, Schmp. 160 °C.

b) Aus **3c** analog der Darstellung von **2b**; Ausb. 82%. C₁₀H₇I₂NO₃ (443.0).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.23 (t; 3 H), 4.42 (q; 2 H), 8.16 (s; 1 H).

4-Chlor-5-cyan-3-nitro-salicylsäure-ethylester (5a)

4.0 g (17.7 mmol) **3a** werden unter Rühren in 20 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Unter Eiskühlung tropft man 4 ml konz. Salpetersäure so zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 10 und 15 °C gehalten werden kann. 5 min nach Ende der Zugabe wird die Kühlung entfernt, die Reaktionslösung auf 400 ml Eis/Wasser gegossen, der anfallende Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (71%), Schmp. 80 °C. C₁₀H₇ClN₂O₅ (270.6).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 675 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.37 (t; 3 H), 4.35 (q; 2 H), 8.32 (s; 1 H).

MS: *m/e* = 272 (61%), 270 (100), 264 (34), 242 (98), 219 (98), 208 (96), 194 (33), 181 (24), 179 (37), 169 (19), 166 (97), 131 (98).

4-Brom-5-cyan-3-nitro-salicylsäure-ethylester (5b)

Aus **3b** analog zu **5a**; hellgelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 75%, Schmp. 93–94 °C. C₁₀H₇BrN₂O₅ (315.1).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 685 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.39 (t; 3 H), 4.38 (q; 2 H), 8.38 (s; 1 H), 10.44 (bs; 1 H).

Allgemeine Vorschrift für die alkalische Hydrolyse von 3a–c, 4a–c und 4h zu 6a–g

35 mmol des entsprechenden Salicylsäure-ethylesters werden in 150 ml 10%iger Natronlauge für mehrere Stunden (Reaktionszeit siehe einzelne Verbindungen) bei 50–60 °C gerührt. Anschließend wird mit Wasser auf 400 ml verdünnt und mit konz. Salzsäure auf *pH* = 1–2 gebracht, wobei das Produkt ausfällt.

4-Chlor-5-cyan-salicylsäure (6a)

Aus **3a**, 9,5 h; aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 43%, Schmp. 202 °C. $C_8H_4ClNO_3$ (197.6).

IR (KBr): 2240 (CN), 1690 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7.32 (s; 1 H), 7.52 (bs; 2 H), 8.29 (s; 1 H).

4-Brom-5-cyan-salicylsäure (6b)

Aus **3b**, 15 h; gelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 28%, Schmp. 214 °C. $C_8H_4BrNO_3$ (242.0).

IR (KBr): 2230 (CN), 1685 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 5.98 (bs; 2 H), 7.40 (s; 1 H), 8.15 (s; 1 H).

5-Cyan-4-jod-salicylsäure (6c)

Aus **3c**, 5 h; gelbe Nadeln aus Ethanol. Ausb. 20%, Schmp. 208 °C. $C_8H_4INO_3$ (289.0).

IR (KBr): 2230 (CN), 1665 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 7.64 (s; 1 H), 8.10 (s; 1 H), 8.91 (bs; 2 H).

4-Chlor-5-cyan-3-methyl-salicylsäure (6d)

Aus **4a**, 12 h; hellgelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 29%, Schmp. 195 °C. $C_9H_6ClNO_3$ (211.6).

IR (KBr): 2240 (CN), 1670 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.21 (s; 3 H), 5.41 (bs; 2 H), 8.10 (s; 1 H).

4-Brom-5-cyan-3-methyl-salicylsäure (6e)

Aus **4b**, 12 h; farblose Nadeln aus Wasser. Ausb. 38%, Schmp. 217 °C. $C_9H_6BrNO_3$ (256.1).

IR (KBr): 2230 (CN), 1685 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.30 (s; 3 H), 5.52 (bs; 2 H), 8.0 (s; 1 H).

5-Cyan-3-methyl-4-jod-salicylsäure (6f)

Aus **4c**, 18 h; Nadeln aus Wasser. Ausb. 68%, Schmp. 200—202 °C. $C_9H_6INO_3$ (303.1).

IR (KBr): 2230 (CN), 1685 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 2.37 (s; 3 H), 6.36 (bs; 2 H), 7.85 (s; 1 H).

5-Cyan-3,4-dibrom-salicylsäure (6g)

Aus **4h**, 6 h; farblose Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 62%, Schmp. 235 °C Zers. $C_8H_3Br_2NO_3$ (320.9).

IR (KBr): 2230 (CN), 1675 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 8.21 (s; 1 H), 9.31 (bs; 2 H).

Allgemeine Vorschrift für die saure Hydrolyse von 2a, b, 3a, b, 4g und 6b zu 7a—e bzw. 8

20 mmol der entsprechenden 5-Cyanverbindung werden in 20 ml konz. Schwefelsäure mehrere Stunden (Reaktionszeit siehe einzelne Verbindungen) bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf das zehnfache Volumen an Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt.

4-Amino-3-brom-5-carbamoyl-salicylsäure-ethylester (7 a)

Aus **2 a**, 8 h; farblose Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 44%, Schmp. 235 °C. $C_{10}H_{11}BrN_2O_4$ (303.1).

IR (KBr): 3 450, 3 400 und 3 320 (OH, NH_2), 1 665 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.33 (t; 3 H), 4.33 (q; 2 H), 7.59 (bs; 4 H), 8.18 (s; 1 H), 11.87 (s; 1 H).

4-Amino-5-carbamoyl-3-jod-salicylsäure-ethylester (7 b)

Aus **2 b**, 30 h; gelbliche Nadeln aus Ethanol. Ausb. 64%, Schmp. 207 °C. $C_{10}H_{11}IN_2O_4$ (350.1).

IR (KBr): 3 420 und 3 300 (OH, NH_2), 1 655 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.34 (t; 3 H), 4.33 (q; 2 H), 6.60 (s; 2 H), 7.53 (bs; 2 H), 8.17 (s; 1 H), 12.08 (s; 1 H).

5-Carbamoyl-4-chlor-salicylsäure-ethylester (7 c)

Aus **3 a**, 56 h; aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 69%, Schmp. 140 °C. $C_{10}H_{10}ClNO_4$ (243.7).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.38 (t; 3 H), 4.34 (q; 2 H), 7.05 (s; 1 H), 7.80 (s; 1 H), 10.73 (s; 1 H).

4-Brom-5-carbamoyl-salicylsäure-ethylester (7 d)

Aus **3 b**, 52 h; gelbe Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 67%, Schmp. 165 °C. $C_{10}H_{10}BrNO_4$ (288.1).

IR (KBr): 3 350 und 3 170 (OH, NH_2), 1 690 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.35 (t; 3 H), 4.35 (q; 2 H), 7.28 (s; 2 H), 7.47 (s; 1 H), 8.18 (s; 1 H), 10.67 (s; 1 H).

5-Carbamoyl-3-chlor-4-jod-salicylsäure-ethylester (7 e)

Aus **4 g**, 45 h; farblose Nadeln aus Ethanol. Ausb. 59%, Schmp. 149 °C. $C_{10}H_9ClINO_4$ (369.5).

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.37 (t; 3 H), 4.37 (q; 2 H), 7.60 (s; 2 H), 8.0 (s; 1 H).

4-Brom-5-carbamoyl-salicylsäure (8)

Aus **6 b**, 2 h; gelbe Kristalle aus Ethanol/Wasser. Ausb. 64%, Schmp. 238 °C Zers. $C_8H_6BrNO_4$ (260.0).

IR (KBr): 3 440 und 3 340 (OH, NH_2), 1 670 (strukturierte C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 5.45 (bs; 4 H), 7.24 (s; 1 H), 7.80 (s; 1 H).

O-(Ethoxycarbonyl)-4-chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (9 a)

4.0 g (17.3 mmol) **3 a** werden in 40 ml trockenem Pyridin gelöst, unter Rühren und Eiskühlung 1.9 g (17.8 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft und anschließend 3 h bei 80 °C gehalten. Nach dem Abkühlen gießt man auf 250 ml Wasser, saugt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit verd. Salzsäure und Wasser nach und kristallisiert aus Ethanol/Aktivkohle um. Ausb. 3.9 g (74%), Schmp. 78–79 °C. $C_{13}H_{12}ClNO_5$ (297.7).

IR (KBr): 2 230 (CN), 1 710 (C=O) cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.33 (t; 6 H), 4.29 (q; 4 H), 7.97 (s; 1 H), 8.48 (s; 1 H).

O-[(Ethoxycarbonyl)-4-brom-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9b**)

Aus **3b** analog zu **9a**; farblose Nadeln aus Ethanol. Ausb. 71%, Schmp. 68—70 °C. C₁₃H₁₂BrNO₅ (342.1).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 765 (C=O), 1 730 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.30 (t; 6 H), 4.25 (q; 4 H), 8.04 (s; 1 H), 8.40 (s; 1 H).

O-[(Ethylthio)carbonyl]-4-chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9c**)

5.0 g (22.2 mmol) **3a** werden in 50 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Rühren und Eiskühlung 3.0 g (24.1 mmol) Chlorthioameisensäure-S-ethylester⁷ zugetropft. Anschließend wird 2 h auf 60 °C erhitzt, abgekühlt, auf 150 ml verd. Salzsäure gegossen, der ausgefallene Niederschlag isoliert und mit Wasser neutral gewaschen. Farblose glänzende Plättchen aus Ethanol/Aktivkohle. Ausb. 5.2 g (75%), Schmp. 100—102 °C. C₁₃H₁₂ClNO₄S (313.8).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 725 (C=O), 1 705 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.34 (t; 6 H), 2.99 (q; 2 H), 4.30 (q; 2 H), 8.0 (s; 1 H), 8.47 (s; 1 H).

O-[(Ethylthio)carbonyl]-4-brom-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9d**)

Aus **3b** analog zu **9c**; glänzende Plättchen aus Ethanol/Aktivkohle. Ausb. 62%, Schmp. 99—101 °C. C₁₃H₁₂BrNO₄S (358.3).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 720 (C=O), 1 705 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.34 (t; 6 H), 3.04 (q; 2 H), 4.31 (q; 2 H), 8.19 (s; 1 H), 8.34 (s; 1 H).

O-[(Ethylthio)carbonyl]-5-cyan-3,4-dibrom-salicylsäure-ethylester (**9e**)

Aus **4h** analog zu **9c**; hellgelbe Nadeln aus Ethanol/Aktivkohle. Ausb. 62%, Schmp. 124—126 °C. C₁₃H₁₁Br₂NO₄S (437.1).

IR (KBr): 2 250 (CN), 1 725 (breite C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.35 (t; 6 H), 3.0 (q; 2 H), 4.30 (q; 2 H), 8.42 (s; 1 H).

O-[(Octylthio)carbonyl]-4-brom-3-chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9f**)

3.5 g (11.5 mmol) **4f** werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Rühren und Eiskühlung langsam 2.6 g (12.6 mmol) Chlorthioameisensäure-S-octylester⁸, gelöst in 15 ml trockenem Pyridin, zugetropft. Anschließend wird 2 h auf 80 °C erhitzt, abgekühlt, mit Wasser auf 200 ml verdünnt, wobei sich ein dunkelrotes Öl abscheidet, das in 100 ml Petrolether aufgenommen wird. Die organische Phase wird abgetrennt, hintereinander mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, der Petrolether im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand mit wenig Wasser angerieben. Farblose Plättchen aus Ethanol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle. Ausb. 3.6 g (66%), Schmp. 61 °C. C₁₉H₂₃BrClNO₄S (476.8).

IR (KBr): 2 240 (CN), 1 725 (beide C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 0.93 (t; 3 H), 1.38 (m; 15 H), 3.0 (t; 2 H), 4.38 (q; 2 H), 8.22 (s; 1 H).

O-[(*Octylthio*)carbonyl]-5-cyan-3,4-dibrom-salicylsäure-ethylester (**9g**)

Aus **4h** analog zu **9f**; farblose Kristalle aus Ethanol/Aktivkohle. Ausb. 58%, Schmp. 60 °C. C₁₉H₂₃Br₂NO₄S (521.3).

IR (KBr): 2240 (CN), 1725 (beide C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 0.94 (t; 3 H), 1.40 (m; 15 H), 3.0 (t; 2 H), 8.24 (s; 1 H).

O-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-4-chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9h**)

4.0 g (17.7 mmol) **3a** werden in 40 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Rühren und Eiskühlung 2.1 g (19.5 mmol) *N,N*-Dimethylcarbamidsäurechlorid, gelöst in 5 ml trockenem Pyridin, zugetropft. Anschließend wird 3 h auf 80 °C erhitzt, abgekühlt, auf 250 ml Wasser gegossen, der entstandene Niederschlag isoliert und mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen. Schwach orangefelbe Nadeln. Ausb. 4.0 g (76%), Schmp. 85 °C. C₁₃H₁₃ClN₂O₄ (296.7).

IR (KBr): 2240 (CN), 1735 (C=O), 1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.34 (t; 3 H), 3.0 (s; 3 H), 3.11 (s; 3 H), 4.30 (q; 2 H), 7.80 (s; 1 H), 8.42 (s; 1 H).

O-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-4-brom-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9i**)

Aus **3b** analog zu **9h**; feine Nadeln aus Ethanol. Ausb. 65%, Schmp. 75 °C. C₁₃H₁₃BrN₂O₄ (341.2).

IR (KBr): 2230 (CN), 1745 (C=O), 1730 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.30 (t; 3 H), 2.94 (s; 3 H), 3.07 (s; 3 H), 4.25 (q; 2 H), 7.89 (s; 1 H), 8.32 (s; 1 H).

O-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-5-cyan-3,4-dibrom-salicylsäure-ethylester (**9j**)

Aus **4h** analog zu **9h**; hellgelbe Nadeln aus Ethanol. Ausb. 65%, Schmp. 158—160 °C. C₁₃H₁₃Br₂N₂O₄ (420.0).

IR (KBr): 2240 (CN), 1755 (C=O), 1740 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.28 (t; 3 H), 2.95 (s; 3 H), 3.11 (s; 3 H), 4.24 (q; 2 H), 8.35 (s; 1 H).

O-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-4-chlor-5-cyan-3-jod-salicylsäure-ethylester (**9k**)

Aus **4j** analog zu **9h**; feine Nadeln aus Ethanol. Ausb. 63%, Schmp. 118—119 °C. C₁₃H₁₂ClIN₂O₄ (422.6).

IR (KBr): 2230 (CN), 1735 (strukturierte C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.30 (t; 3 H), 2.97 (s; 3 H), 3.14 (s; 3 H), 4.27 (q; 2 H), 8.39 (s; 1 H).

O-Acetyl-4-chlor-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9l**)

4.5 g (19.9 mmol) **3a** werden in 50 ml Essigsäureanhydrid 2.5 h zum Sieden erhitzt; anschließend wird im Vakuum eingeengt, der ölige Rückstand mit wenig Wasser angerieben, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Gelbliche Nadeln aus Ethanol/Wasser. Ausb. 1.0 g (38%), Schmp. 56 °C. C₁₂H₁₀ClNO₄ (267.7).

IR (KBr): 2240 (CN), 1765 (C=O), 1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 1.30 (t; 3 H), 2.33 (s; 3 H), 4.29 (q; 2 H), 7.79 (s; 1 H), 8.42 (s; 1 H).

O-Acetyl-4-brom-5-cyan-salicylsäure-ethylester (**9m**)

Aus **3b** analog zu **9i**; gelbliche Nadeln aus Ethanol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle. Ausb. 66%, Schmp. 68 °C. C₁₂H₁₀BrNO₄ (312.1).

IR (KBr): 2240 (CN), 1770 (C=O), 1720 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.32 (t; 3 H), 2.34 (s; 3 H), 4.30 (q; 2 H), 7.95 (s; 1 H), 8.41 (s; 1 H).

Literatur

- ¹ Schmidt H. W., Junek H., Liebigs Ann. Chem. **1979**, 2005.
- ² Hodgson H. H., Chem. Rev. **40**, 251 (1947).
- ³ Pfeil E., Angew. Chem. **65**, 155 (1953).
- ⁴ Paal C., Ber. **28**, 2412 (1895).
- ⁵ Earle R. B., Jackson H. L., J. Amer. Chem. Soc. **28**, 109 (1906).
- ⁶ Taborsky R. G., Darker G. D., Kaye S., J. Amer. Pharm. Ass. **48**, 503 (1959).
- ⁷ Jensen K., J. Prakt. Chem. [2] **148**, 105 (1937).
- ⁸ Tilles H., U.S. Patent 3 299 114, Stauffer Chemical Co. (1967); C.A. **66**, 75696 (1967).