

314. Hermann Alt: Ueber Bromirung der *o*-Acetylamido-benzoësäure.

[Mittheilung aus dem chem. techn. Laboratorium der Technischen Hochschule in Braunschweig.]

(Eingegangen am 26. Juni.)

Bekanntermassen üben beim Einführen eines Radicals in den Benzolkern schon vorhandene Substituenten einen ganz bestimmten Einfluss aus, dieselben weisen, wie die Erfahrung gelehrt hat, dem neu hinzutretenden Atom oder Atomcomplex einen oft leicht vorher zu bestimmenden chemischen Ort an. Nach dieser ihrer orientirenden Wirkung können alle zu Substitutionen fähigen Radicale in Substituenten 1. und solche 2. Classe unterschieden werden, indem die ersteren die Bildung von *o*- und *p*-, die anderen die Bildung von *m*-Derivaten des Benzols begünstigen ¹⁾. So gestalten sich die Verhältnisse ziemlich einfach; complicirter hingegen werden sie, wenn schon 2 Substituenten im Benzolkern vorhanden sind und nun beide ihren Einfluss auf ein neu hinzutretendes Radical geltend zu machen suchen; hier lässt sich mit Bestimmtheit wenigstens nicht immer vorher sagen, welcher Abkömmling gebildet werden wird, erst der Versuch kann entscheiden. So steht z. B. die Frage offen: an welche Stelle wird das Halogen wandern, wenn 2 in *o*-Stellung zu einander befindliche Punkte der eine durch Carboxyl, der andere durch die monoacetylrte Amidogruppe besetzt sind? Durch die Art und Stellung der Substituenten wird in diesem Falle eine gemeinsame orientirende Wirkung ausgeübt; NHCOCH_3 , sucht als Substituent 1. Classe das



Halogen zu sich in *o*- oder *p*-Stellung, COOH als Substituent 2. Classe den Ankömmling zu sich in *m*-Stellung zu bringen, es wird also, wenn wir uns COOH in 1, NHCOCH_3 in 2 denken, das Halogen nach 3 oder 5 gelenkt werden, wie aus der Figur leicht ersichtlich ist. Analog der Bromirung von *o*-Acetoluid, wobei das Halogen nach 5 dirigirt wird, konnte man auch hier eine in 5 bromirte *o*-Acetylamidobenzoësäure erwarten.

Der experimentelle Beweis, wohin das Halogen in der That wandert, ist nun auf verschiedene Arten zu führen. Am einfachsten ist es das fragliche Bromderivat zu verseifen und die entstandene

¹⁾ Lellmann, Principien d. org. Synthese S. 11.

Brom-*o*-amidensäure mit der in 3 oder 5 gebromten zu vergleichen; oder aber man spaltet nach der Brenzreaction Kohlensäure ab und prüft nun auf Identität mit *o*- oder *p*-Bromacetanilid; oder endlich man verseift und versucht nach Skraup den Pyridinring anzulagern, gelingt dies, ist gebromte Chinolinbenzcarbonsäure im Reaktionsgemisch nachweisbar, so ist damit die Stellung des Broms in 5 entschieden, da Anilinderivate, die beide *o*-Punkte des Stickstoffs besetzt haben, keine Chinolinabkömmlinge erzeugen können.

Ich wählte den ersten Weg und will nun zunächst beschreiben, wie ich die in Bezug auf die Stellung des Halogens fragliche Brom-*o*-acetylamidobenzoësäure erhielt. *o*-Toluidin wurde in bekannter Weise in seine Acetverbindung durch anhaltendes Kochen mit Eisessig verwandelt, das gebildete *o*-Acettoluid durch Destillation und Umkrystallisieren aus Benzol gereinigt und nun nach dem Vorgange von Bedson¹⁾ der Oxydation unterworfen mit dem Unterschiede, dass ohne Zusatz von Essigsäure gearbeitet und auch die zur Oxydation erforderliche Menge Kaliumpermanganat nicht berechnet, sondern einfach so lange ganz allmählich fein zerriebenes Permanganat in die sehr verdünnte kochende Lösung eingetragen wurde, bis die rothe Farbe nicht mehr verschwand; bei einiger Uebung kann man den rothen Stich ganz scharf von dem Braunroth der in der Flüssigkeit suspendirten Mangan-Sauerstoffverbindungen unterscheiden. Es wurde filtrirt, gut ausgewaschen und das im Filtrat befindliche Kalisalz der *o*-Acetylamidobenzoësäure durch Salzsäure zerlegt, die Säure scheidet sich dann voluminös aus; saugt man ab und lässt längere Zeit stehen, so wird die Substanz krystallinisch und zeigt den ihr zukommenden Schmelzpunkt von 180°.

Diese acetylirte *o*-Amidobenzoësäure wurde nun mit Brom behandelt und zwar, da sich bei einem ähnlichen Fall früher bislang noch nicht aufgeklärte Unterschiede ergaben, einmal in wässriger, dann aber auch in Eisessiglösung; beide Arten der Behandlung gaben jedoch dieses Mal dasselbe Resultat, es restirte nach dem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol eine bei 215—216° schmelzende monobromirte *o*-Acetylamidobenzoësäure, deren Schmelzpunkt bei langsamem Erhitzen tiefer, bei momentanem dagegen höher liegt, wie schon Jackson²⁾ angiebt.

Um die Stellung des Halogens nun zu ermitteln, wurde, wie schon angedeutet, die Substanz verseift und also in die entsprechende Amidosäure übergeführt. Man musste jetzt entweder die bei 172° schmelzende Brom-*o*-amidobenzoësäure³⁾ $\text{COOH} : \text{NH}_2 : \text{Br} = 1 : 2 : 3$ oder die bei

1) Soc. 37, 752.

2) Diese Berichte XIV, 886.

3) Ann. Chem. Pharm. 149, 134.

208° schmelzende Säure¹⁾ $\text{COOH}:\text{NH}_2:\text{Br} = 1:2:5$ erwarten, dahingegen restirte ein Körper der bei 211.5—212° schmolz. Eine Stickstoffbestimmung zeigte die richtige Zusammensetzung:

0.2923 g Substanz gaben bei 22° und 757 mm 16.5 ccm = 0.01859 g Stickstoff.

Ber. für $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrNH}_2\text{COOH}$	Gefunden
N 6.50	6.36 pCt.

Der ermittelte Schmelzpunkt deutete also darauf hin, dass wir es auf keinen Fall mit der in 3 bromirten Säure zu thun hatten; woher kam aber, wenn das Halogen nach 5 gewandert war, dieser Schmelzpunktunterschied? Ferner geben die Darsteller der in 5 bromirten Amidosäure, Hübner und Petermann¹⁾, an, dass dieselbe mit Kupferacetat einen hellblauen Niederschlag giebt, ich bekam stets ein apfelgrünes Kupfersalz! Diese Differenzen mussten geklärt werden, und ich stellte mir deshalb das Hübner-Petermann'sche Präparat dar, allerdings auf andere Weise als jene Forscher; dieselben gingen von der Benzoësäure aus: Benzoësäure bromirt lässt glatt *m*-Brombenzoësäure entstehen, wird diese nitriert, so bilden sich zwei *m*-Brom-*o*-nitrobenzoësäuren, $\text{COOH}:\text{NO}_2:\text{Br} = 1:2:5$ und $1:6:5$; beide werden durch fractionirte Krystallisation getrennt; unterwirft man jetzt die Säure $1:2:5$ der reducirenden Wirkung von Zinn und Salzsäure, so entsteht die *m*-Brom-*o*-amidobenzoësäure $\text{COOH}:\text{NH}_2:\text{Br} = 1:2:5$ vom Schmelzpunkt 208°. Dieser Weg schien mir für meine Zwecke nicht genügend glatt zu sein, es bilden sich, wie eben erwähnt, Isomere, deren völlig quantitative Trennung immerhin heikel ist; ferner können bei der Reduction Azokörper und entbromte Amidobenzoësäure²⁾ sich bilden, die ohne durch Analyse gerade deutlich nachweisbar zu sein, trotzdem den Schmelzpunkt der in Frage kommenden, absolut rein verlangten *m*-Brom-*o*-amidobenzoësäure herabdrücken würde. Ich schlug daher folgenden, mich auch schneller zum Ziel führenden Weg ein: Reines *o*-Toluidin wurde acetylirt und das *o*-Acettoluid in wässriger Essigsäure bromirt³⁾, es restirt alsdann glatt *m*-Brom-*o*-acettoluid, $\text{CH}_3:\text{NHCOCH}_3:\text{Br} = 1:2:5$. Dasselbe wurde gut ausgewaschen, dann in viel Wasser suspendirt und der Oxydation mit Permanganat unterworfen; es braucht wiederum die Menge nicht berechnet zu werden, da das Ende der Reaction leicht an dem Bleiben der rothen Farbe oder auch daran erkannt werden konnte, dass ein herausgenommener Tropfen auf dem Uhrglas nicht mehr erstarrte oder Nadeln auskrystallisiren liess; man braucht also nicht erst — und das

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 149, 133.

²⁾ In den Laugen findet sich z. B. nach den eigenen Angaben von Hübner und Petermann stets entbromte Säure.

³⁾ Ann. Chem. Pharm. 252, 318.

ist eine grosse Annehmlichkeit — behufs Abwägung bestimmter Mengen das *m*-Brom-*o*-acetoluid zu trocknen, sondern kann es gleich nach dem Auswaschen feucht weiter verarbeiten, die Oxydation darf nur durch ganz allmählichen Zusatz fein zerriebener kleiner Mengen Permanganat zu der kochenden Lösung geschehen, wobei das verdampfte Wasser wieder zu ersetzen ist. Man filtrirt ab und zerlegt das in Lösung befindliche *m*-Brom-*o*-acetylamidobenzoësäure Kalium durch Salzsäure; die Säure fällt als gelbes Pulver aus, dass durch Umkrystallisiren aus wässrigem Alkohol in dicken gelben Krystallen vom Schmelzpunkt 214° , nach nochmaligem Reinigen als kleine weisse Krystalle vom Schmelzpunkt $215 - 216^{\circ}$ zu erhalten ist.

0.25465 g Substanz gaben 0.184 g Bromsilber entsprechend 0.0783 g Brom.

Ber. für $C_6H_3BrNHCOCH_3COOH$	Gefunden
Br 30.99	30.75 pCt.

0.46775 g Säure gaben bei 21° und 758.5 mm Druck 23.4 ccm = 0.02669 g Stickstoff.

Ber. für $C_6H_3BrNHCOCH_3COOH$	Gefunden
N 5.44	5.70 pCt.

Aus dieser Acetverbindung, deren Reinheit die Analysen gezeigt haben, wurde nun durch Verseifen die *m*-Brom-*o*-amidobenzoësäure hergestellt, die also ihrer Entstehung nach unbedingt identisch ist mit der von Hübner und Petermann dargestellten. Aber auch sie zeigte einen Schmelzpunkt von $211.5 - 212^{\circ}$ ¹⁾ und gab nicht ein hellblaues, sondern rein apfelgrünes Kupfersalz; der bei 208° schmelzende Körper scheint also in der That eine durch die Art der Gewinnung entstandene Beimengung zu enthalten, die sich durch Veränderung des Schmelzpunktes und der grünen Farbe des Kupfersalzes besonders deutlich zu erkennen giebt. Im übrigen stimmen meine Beobachtungen mit denen der genannten Forscher überein. So krystallisirt z. B. das Baryumsalz, durch Kochen von Baryumcarbonat mit Säure leicht herzustellen, mit 4 Mol. Wasser, die durch directe Analyse schlecht nachweisbar sind, denn unter 100° entweichen nur 3 Moleküle, während das 4. erst weit über 100° unter theilweiser Zersetzung der Substanz fortgeht ²⁾; die Barytbestimmung weist aber deutlich auf 4 Mol. Krystallwasser hin:

0.3495 g Baryumsalz gaben in Wasser gelöst und mit Kaliumsulfat versetzt

0.126 g Baryumsulfat entsprechend 0.0741 g Baryum.

Ber. für $(C_6H_3BrNH_2COO)_2Ba + 4H_2O$	Gefunden
Ba 21.46	21.20 pCt.

¹⁾ Das benutzte Thermometer habe ich mit einem aus dem Institut des Hrn. Louis Müller-Unkel in Braunschweig hervorgegangenen, von der Physikal. technischen Reichsanstalt in Charlottenburg als normal befundenen Instrumente verglichen, bezüglich danach corrigirt.

²⁾ Genau dieselben Angaben finden sich in der Hübner-Petermann'schen Abhandlung, Ann. Chem. Pharm. 149, 133.

Die durch Bromirung von *o*-Acetylamidobenzoësäure entstandene Säure zeigte genau denselben Schmelzpunkt wie die in 5 bromirte *o*-Acetylamidosäure, und nach Abspaltung der Acetylgruppen restirte in beiden Fällen die gleiche Amidosäure; es ging also hieraus schon eine Identität beider Producte hervor, die noch mehr bestätigt wurde durch die übrigen Eigenschaften und Reactionen: die aus wässrigem Alkohol in langen gelblich-weissen Nadeln vom Schmp. 211.5—212° umkrystallisirten Brom-*o*-amidobenzoësäuren riechen angenehm aromatisch, die wässrigen Lösungen färben sich bei directem Sonnenlicht bald violett bis braun, ebenfalls die der Barytsalze, die alkoholischen Lösungen fluoresciren schwach blau. Die Barytsalzlösungen geben beide folgende charakteristische Reactionen:

mit essigsauerm Kupfer ¹⁾	einen apfelgrünen, flockigen Niederschlag,
» AgNO ₃	» weissen » »
» Pb(NO ₃) ₂	» » » »
» FeCl ₃	» violetten » »
» FeSO ₄	» gelben » »
» HgCl ₂	» weissen krystall. » »

Beide Barytsalze verlieren beim Erwärmen auf 80—100° 3 Mol. Wasser, das 4. geht erst weit über 100° unter theilweiser Zersetzung der Substanz fort. Die Acetylverbindungen beider Säuren krystallisiren aus wässrigem Alkohol in dicken, goldgelben Krystallen und bei nochmaliger Reinigung in feinen weissen Krystallen vom Schmelzpunkt 215—216°, wobei zu beachten, dass, wenn schnell erhitzt wird, der Schmelzpunkt höher, bei langsamem Erhitzen der Schmelzpunkt tiefer gefunden wird. Die Acetylverbindungen sind leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Aether, Eisessig, schwerer in Chloroform, fast gar nicht in Benzol und Schwefelkohlenstoff.

Alle diese Reactionen stimmen so überein, dass an einer Identität der zu vergleichenden Säuren nicht mehr gezweifelt werden kann. Da nun die eine Brom-*o*-amidobenzoësäure gemäss ihrer Herstellung das Halogen in 5 hat, COOH:NH₂:Br = 1:2:5, so muss dasselbe auch bei der andern der Fall sein, d. h. *o*-Acetylamidobenzoësäure geht durch Bromirung in *m*-Brom-*o*-acetylamidobenzoësäure über oder mit andern Worten: stehen im Benzolring Carboxyl und acetylirtes Amid in *o*-Stellung, so wird bei Einführung von Halogen dieses an das zur Amidogruppe in *p*-, zum Carboxyl also in *m*-Stellung befindliche Kohlenstoffatom gebunden.

1) Auch mineralsauerm Kupfer.