

KARLHEINZ FRIEDRICH und HANS ÖSTER¹⁾Über die Darstellung aromatischer Polyhydroxyverbindungen
und Polyhydroxycarbonsäuren, VII²⁾

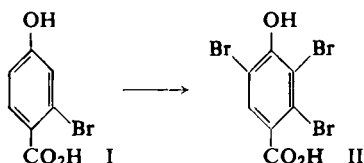
Über Bromderivate der 4-Hydroxy-benzoesäure

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

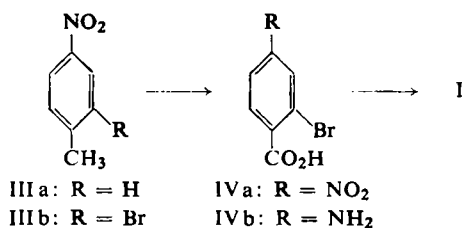
(Eingegangen am 8. Oktober 1960)

Verschiedene Methoden zur Darstellung der 2-Brom- und der 2,3,5-Tribrom-4-hydroxy-benzoesäure wurden untersucht. Es wird eine allgemeine Methode zur Oxydation von aliphatischen Seitenketten am aromatischen Kern angegeben, deren *o*-Stellung durch Brom besetzt ist.

2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure (I) schien als Ausgangssubstanz zur Darstellung von 2,3,5-Tribrom-4-hydroxy-benzoesäure (II) gut geeignet. Sie enthält bereits das zur Carboxylgruppe *o*-ständige Bromatom, das am schwierigsten einzuführen ist. Die Substitution der 3- und 5-ständigen Wasserstoffatome durch Brom bereitet wenig Schwierigkeiten.



H. H. HODGSON und T. A. JENKINSON³⁾ beschrieben eine von Nitrobenzol ausgehende siebenstufige Reaktionsfolge, als deren Endprodukt sie I in Händen zu haben glaubten. Das von uns auf dem übersichtlichen Weg I II a \rightarrow III b \rightarrow IV a \rightarrow IV b \rightarrow I synthetisierte Produkt der gesicherten Konstitution I schmilzt jedoch um 55° höher als jene Autoren angeben.



Bis zur Stufe IV b konnten wir bei unserer Synthesepaltung auf eine Arbeit von J. FREJKA und J. VITHA⁴⁾ zurückgreifen. Die dort beschriebene Oxydation von III b zu IV a gelang uns jedoch nicht.

¹⁾ Aus der Diplomarb. H. ÖSTER, Humboldt-Univ. Berlin 1960.

²⁾ VI. Mittel.: K. FRIEDRICH und H.-G. HENNING, Chem. Ber. **92**, 2944 [1959].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **1927**, 3042; C. **1928** I, 903.

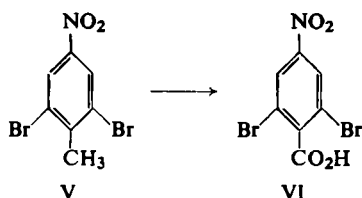
⁴⁾ Public. Fac. Sci. Univ. Masaryk 1925; C. **1925** II, 1153.

Wir oxydierten mit verd. Salpetersäure und einem Tropfen Quecksilber als Katalysator im Bombenrohr bei 130°.

Die Oxydation einer aliphatischen Seitenkette am aromatischen Kern verläuft meist glatt, wenn sich keine weiteren Substituenten am Kern befinden. Substitution des Benzolkerns durch Halogen in *o*- bzw. *o,o'*-Stellung hemmt die Oxydierbarkeit der Seitenkette erheblich⁵⁾. Für die Oxydation sind energische Bedingungen notwendig, wie sie etwa E. RUPE⁶⁾ mit einem Gemisch von Salpetersäure und Kaliumpermanganat bei 180° im Bombenrohr anwendete.

Unsere Methode gestattete es, die Reaktionstemperatur auf 130° herabzusetzen und die Reaktionszeit auf 3–4 Stdn. zu verkürzen. Das Oxydationsprodukt fiel in sehr reiner Form an.

In gleicher Weise oxydierten wir auch die 2,6-Dibromverbindung V zu VI. Unserer Oxydationsmethode scheint also allgemeinere Bedeutung zuzukommen.



Die Reduktion der Nitrogruppe von IVa wurde von uns mit Zinn(II)-chlorid, Arndtscher Legierung, Natriumdithionit, Eisenpulver und Wasserstoff untersucht. Die katalytische Reduktion mit Raney-Nickel ergab die beste Ausbeute (40%).

IVb wurde diazotiert und das Reaktionsprodukt anschließend verkocht. Dazu verwendeten wir das Sulfat, das sich aus einer schwefelsauren Lösung beim Abkühlen in feinen Nadeln abschied. I ließ sich aus wenig Wasser gut umkristallisieren.

Der Schmelzpunkt lag überraschenderweise bei 206–208°, während HODGSON und JENKINSON 151° angaben. Außerdem zeigte die Verbindung mit Eisen(III)-chlorid eine dunkelgelbe Färbung, wohingegen diese Autoren eine violette Färbung angaben. Die Bromierung von I kann als Konstitutionsbeweis herangezogen werden, denn sie ergab II. Die Bromierung wurde unter Kühlung und unter Verwendung von Eisenpulver als Katalysator in Eisessig vorgenommen. Beließ man das Reaktionsgemisch einen Tag bei Raumtemperatur, so erschien II in feinen Nadeln. Bei höheren Temperaturen trat Decarboxylierung ein, und es entstand ein Polybromphenol.

Die gleiche Reaktionsfolge (Reduktion, Desaminierung und Bromierung), wie an IVa studiert, übertrugen wir auch auf dessen Methylester. Der Methylester von II konnte bis jetzt noch nicht analysenrein dargestellt werden.

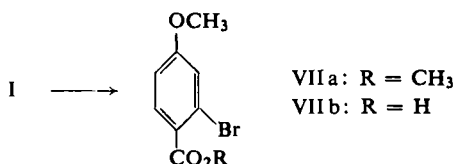
Für die Darstellung von I wurden noch zwei weitere Wege ausgearbeitet, die aber in bezug auf Ausbeute in keinem Verhältnis zur beschriebenen Synthese stehen⁷⁾.

Zum Konstitutionsbeweis bromierten wir I zu II und überführten I außerdem über VIIa in VIIb.

⁵⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 8, S. 385, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1952.

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 1635 [1896].

HODGSON und JENKINSON stellten VII b bereits nach einem anderen Verfahren dar^{3,7)}. Bei dessen Ätherspaltung wäre jenen Autoren die falsche Deutung ihrer Ergebnisse aufgefallen.



Die Methylierung zu VII a erfolgte in absolutem Äther mit Diazomethan. Das resultierende gelbe, dicke Öl wurde mit 40-proz. Kalilauge verseift. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fiel VII b kristallin aus.

Bei der Aufklärung der Konstitution von I fanden wir in der Eisen(III)-chlorid-Reaktion³⁾ einen wichtigen Hinweis. Violettfärbung wurde nur bei Substanzen ohne freie Carboxylgruppen (4-Hydroxy-benzoesäure-methylester, 2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure-methylester), Gelbfärbung dagegen nur bei Substanzen mit freier Carboxylgruppe festgestellt (4-Hydroxy-benzoesäure, 2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *2-Brom-4-nitro-benzoesäure (IVa)*: 4 g *2-Brom-4-nitro-toluol* (III b) werden im Bombenrohr mit 50 ccm verd. Salpetersäure (1 Vol. HNO₃, *d* 1.5, und 2.5 Voll. H₂O) und einem Tropfen Quecksilber 3—4 Stdn. auf 130° erhitzt. Aus der blaugrün gefärbten Lösung kristallisiert *IVa* in langen Nadeln aus, die man absaugt, mit Wasser wäscht und in verd. Natronlauge löst. Nach Filtrieren wird die rote Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei *IVa* kristallin ausfällt. Aus Wasser lange, farblose Nadeln. Schmp. 162—164°, Ausb. 3.5 g (76% d. Th.).

2. *2,6-Dibrom-4-nitro-benzoesäure (VI)*: 4 g *2,6-Dibrom-4-nitro-toluol* (V) werden analog III b bei 135—140° 4 Stdn. oxydiert. Aufarbeitung wie unter 1. liefert 1.5 g (32% d. Th.) *VI* vom Schmp. 195—198°.

3. *2-Brom-4-amino-benzoesäure (IVb)*: 4 g *IVa* werden in 50 ccm Methanol mit Raney-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (1100 ccm) wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Wasser unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert. Schmp. 198—200°, Ausb. 40% d. Th.

4. *2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure (I)*: 5 g *IVb* werden in schwefelsaurer Lösung diazotiert. Die gelbe Diazoniumsalzlösung wird zum Sieden erhitzt, bis die heftige Stickstoffentwicklung aufhört. Die Lösung trübt sich dabei und nimmt einen phenolischen Geruch an. Beim Abkühlen mit Eis/Kochsalz-Mischung fällt ein Teil von I in gelben Kristallen aus. Das Filtrat scheidet, auf die Hälfte eingeeengt, bei nochmaligem Abkühlen den Rest von I aus. Umkristallisiert wird aus wenig Wasser unter Zusatz von A-Kohle. Die wäbr. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine dunkelgelbe Färbung. Schmp. 206—208°, Ausb. 2.8 g (56% d. Th.).

5. *2,3,5-Tribrom-4-hydroxy-benzoesäure (II)*: 4 g *I* werden in 40 ccm Eisessig gelöst, mit etwas Eisenpulver versetzt und auf 10° abgekühlt. Dieser Lösung läßt man 7 g *Brom*, gelöst in 30 ccm Eisessig, unter weiterem Kühlen und Rühren zutropfen, wobei die Reaktion sofort einsetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen. Die ausgefallenen Kristalle (II) werden abgesaugt und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 222—225°, Ausb. 3.6 g

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1927, 1741; C. 1927 II, 1560.

(52% d. Th.). Geringe Mengen von Tetrabromphenol können durch Sublimation beseitigt werden.

6. *2,5-Dibrom-4-hydroxy-benzoesäure*: Durch Bromierung von I mit der entsprechenden Menge Brom analog 5. Schmp. 218–220°, Ausb. 60% d. Th.

7. *2-Brom-4-nitro-benzoesäure-methylester* bzw. *2,6-Dibrom-4-nitro-benzoesäure-methylester*: IVa bzw. VI werden mit *Diazomethan* in absol. Äther verestert. Die Ausbeuten liegen nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol bei 80%. Daten s. Tabelle.

8. *2-Brom-4-amino-benzoesäure-methylester* (entspr. IVb): 8 g *Methylester* von IVa werden in 150 ccm 10-proz. Salzsäure suspendiert und mit 8 g Eisenpulver bei 60–70° reduziert. Danach wird die Temp. auf 90° erhöht, heiß filtriert und zum heißen Filtrat etwas konz. Salzsäure gegeben. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und in verd. Äthanol gelöst. In der Wärme wird mit einigen ccm 2 *n* NaOH versetzt und zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Eisenhydroxyd wird abfiltriert, beim Abkühlen des Filtrates kristallisiert die Aminoverbindung (entspr. IVb) in Nadeln aus. Schmp. 85–86°, Ausb. 4 g (57% d. Th.).

9. *2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure-methylester* (entspr. I): 3 g des *Methylesters* von IVb werden diazotiert und verkocht. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Darstellung von I. Die wäbr. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine violette Färbung. Schmp. 152°, Ausb. 2 g (66% d. Th.).

10. *2-Brom-4-methoxy-benzoesäure* (VIIb): 3 g I werden mit *Diazomethan* in absol. Äther verestert. Das resultierende gelbe Öl ließ sich nicht zur Kristallisation bringen. Das Öl wird mit einem Überschuß von 40-proz. Kalilauge verseift. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt ein weißer Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 196–197° gibt.

Analytische Daten der hergestellten Verbindungen und Derivate

Verbindung	Summenformel (Mol.-Gewicht)		C	H	Br	N	Schmp. °C
2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure (I)	C ₇ H ₅ BrO ₃ (216.9)	Ber.	38.73	2.31	36.84	—	206–208
		Gef.	38.66	2.35	36.75	—	
2,3,5-Tribrom-4-hydroxy-benzoesäure (II)	C ₇ H ₃ Br ₃ O ₃ (374.7)	Ber.	22.42	0.80	—	—	222–225
		Gef.	22.49	0.82	—	—	
2-Brom-4-hydroxy-benzoesäure-methylester (entspr. I)	C ₈ H ₇ BrO ₃ (230.9)	Ber.	41.58	3.03	34.60	—	152
		Gef.	41.11	3.04	34.73	—	
2-Brom-4-nitro-benzoesäure-methylester (entspr. IVa)	C ₈ H ₆ BrNO ₄ (259.9)	Ber.	36.94	2.31	30.74	—	82–84
		Gef.	36.74	2.46	30.77	—	
2-Brom-4-amino-benzoesäure-methylester (entspr. IVb)	C ₈ H ₈ BrNO ₂ (229.9)	Ber.	41.76	3.48	—	6.09	85–86
		Gef.	42.14	3.74	—	5.89	
2-Brom-4-acetoxy-benzoesäure	C ₉ H ₇ BrO ₄ (258.9)	Ber.	41.72	2.70	30.86	—	153–154
		Gef.	41.83	2.92	30.94	—	
2-Brom-4-acetamino-benzoesäure-methylester	C ₁₀ H ₁₀ BrNO ₃ (271.9)	Ber.	43.95	3.63	—	5.28	52–53
		Gef.	44.13	3.68	—	5.15	
2,6-Dibrom-4-nitro-benzoesäure (VI)	C ₇ H ₃ Br ₂ NO ₄ (324.8)	Ber.	25.86	0.92	49.88	4.31	195–198
		Gef.	25.88	1.20	50.18	4.31	
2,6-Dibrom-4-amino-benzoesäure	C ₇ H ₅ Br ₂ NO ₂ (294.8)	Ber.	28.49	1.70	—	4.78	233–234
		Gef.	28.73	2.07	—	4.71	
2,6-Dibrom-4-nitro-benzoesäure-methylester (entspr. VI)	C ₈ H ₅ Br ₂ NO ₄ (338.8)	Ber.	28.33	1.48	—	4.13	142–145
		Gef.	28.54	1.62	—	4.25	
2,5-Dibrom-4-hydroxy-benzoesäure	C ₇ H ₄ Br ₂ O ₃ (295.8)	Ber.	28.40	1.35	—	—	218–220
		Gef.	28.24	1.62	—	—	