

# Besondere Substitutionserscheinungen bei der Nitrierung der Phenoläther

Von W. WEIGEL

## Inhaltsübersicht

Es wird auf die unterschiedliche Substitutionskraft verschiedener Substituenten hingewiesen und auf Besonderheiten bei der Nitrierung der Halogenalkylphenyläther aufmerksam gemacht.

So führt die Verseifung des  $\beta$ -Bromäthyl-3 bzw. 6,2-nitroacetaminophenyläthers und seiner Homologen zu einem Sprung der Nitrogruppe in die 4-Stellung. Weitere ähnliche Wanderungen von Substituenten werden angeführt.

---

Wie allgemein bekannt ist, wird die Substitution am aromatischen Kern hauptsächlich durch die folgenden drei Effekte beeinflusst:

1. induktiver,
2. mesomerer und
3. allgemeiner Effekt.

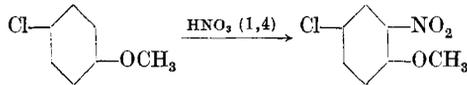
Es ist zur Zeit allerdings noch nicht möglich, deren gegenseitige Wirkungen zu berechnen, und so ist man bei den meisten Substitutionsreaktionen immer noch auf die experimentellen Erfahrungen angewiesen, wobei man in o- und p- oder in m-Stellung lenkende Substituenten unterscheidet.

Daß aber auch hier die verschiedensten Reaktionen gegen die sogenannten Grundregeln verstoßen und die einzelnen Substituenten verschieden stark aktivierend auf die Ringkohlenstoffatome wirken, ist auf den mehr oder weniger großen Einfluß des einen oder des anderen Effektes, ihre gegenseitige Beeinflussung oder auf einen nicht mehr elektrophil sondern nucleophil verlaufenden Vorgang zurückzuführen, wobei der Wasserstoff als Anion abgelöst wird und der Substituent mit einem eigenen Elektronenpaar an den Kern herantritt.

Bei der Nitrierung (spez. der Einführung nur einer  $\text{NO}_2$ -Gruppe) sind die Verhältnisse relativ einfach, und der Eintritt der  $\text{NO}_2$ -Gruppe in den Benzolkern erfolgt gemäß der schon vorhandenen richtungsweisenden Gruppe entweder in o- und p- oder in m-Stellung.

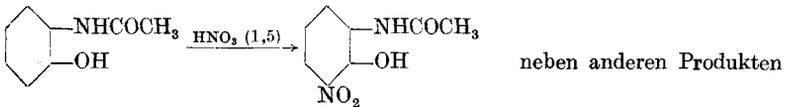
Schwieriger wird es, sobald bereits mehrere lenkenden Gruppen vorhanden sind und sich eventuell gleichzeitig beeinflussen.

So zeigte es sich, daß z. B. Halogene gegenüber OH-, OR-, NH<sub>2</sub>- und NHCOCH<sub>3</sub>-Gruppen ihre Wirkung nicht zur Geltung bringen können. (Z. B.) REVERDIN, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2599.

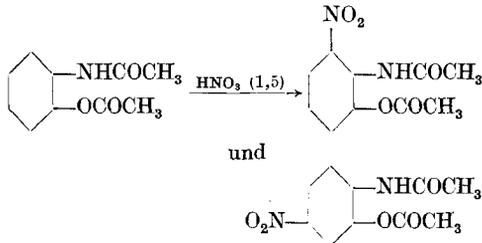


Dagegen üben, wenn NH<sub>2</sub>- bzw. NHCOCH<sub>3</sub>-Gruppen und OH- bzw. OR-Gruppen vorhanden sind, beide auf die einzuführende Nitrogruppe ihren Einfluß aus. Die OH-Gruppe scheint dabei auf die Substitutionsrichtung die größte Wirkung zu erzielen (1). Wird diese aber verdeckt bzw. geschützt durch Acetatbildung oder Verätherung, so verliert sie im ersteren Falle ihre Wirkung vollkommen (2), im zweiten tritt sie hinter der NHCOCH<sub>3</sub>-Gruppe zurück, besonders wenn sich letztere in p-Stellung befindet (3) (4).

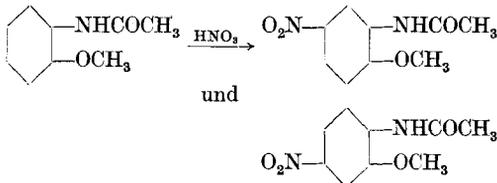
(1) Z. B. KING: J. chem. Soc. (London) **1927**, 1059:



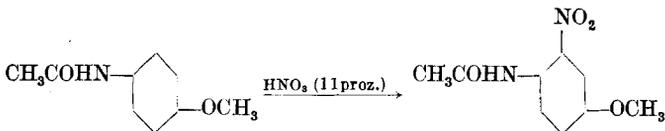
(2) Z. B. INGOLD, J. chem. Soc. (London) **1926**, 1321; KING, J. chem. Soc. (London) **1927**, 1058:



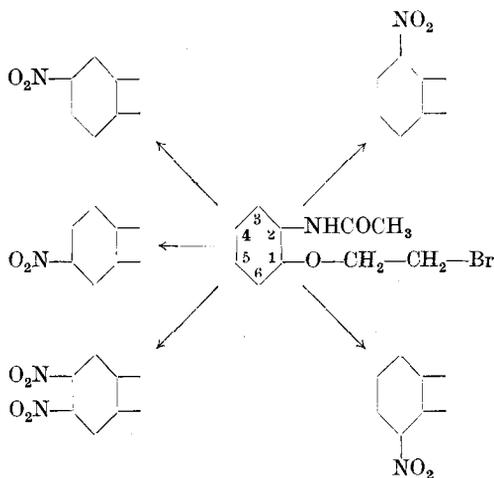
(3) Z. B. FREYSS, Chem. Zbl. **1901** I, 738:



(4) Z. B. REVERDIN, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2595:



Es sollte nun untersucht werden, ob durch Einführung eines Halogens in die Äthergruppe, möglichst nahe dem Sauerstoff, ebenfalls eine Schwächung in der Substitutionslenkung erhalten werden kann, und es wurde hierfür der  $\beta$ -Bromäthyl-2-acetaminophenyläther gewählt. Da beide Substituenten entsprechend der Substitutionsregeln nach o- und p-Stellung lenken, war gemäß folgender Formeln in der Hauptsache mit 4-, 5-Nitro oder 4,5-Dinitro, aber weniger mit 3- und 6-Nitro zu rechnen, da bei einer besetzten o-Stellung die zweite meist schwerer reagiert.



Die in der Literatur beschriebenen Nitrierungen der halogenlosen Phenoläther (z. B. Acet-o-anisidid) ergaben, wie schon oben erwähnt, bei konz.  $\text{HNO}_3$  (1,42) unter Eiskühlung stets 4- und 5-Nitro-2-Acet-amino-anisol (Freyß), beim Nitrieren der nicht acetylierten Verbindung in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  mit 1 Mol  $\text{HNO}_3$  (Nitriergemisch) ausschließlich 4-Produkt.

Bei vorliegender Verbindung wurde bei Nitrierung des freienamins in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  mit Nitriergemisch das gleiche Resultat wie oben erzielt. Denn da durch die H-Ionenanlagerung die  $\text{NH}_2$ -Gruppe zu einem in m-Stellung lenkenden Substituenten wird, überlagern sich die Einflüsse von Amino- und Äthergruppe und es kann die Nitrogruppe nur in die 4-Stellung eingeführt werden.

Wurde dagegen die Nitrierung des Acetäthers nur mit konz.  $\text{HNO}_3$  durchgeführt, so erzielte man nicht die gleichen Ergebnisse wie beim halogenlosen Derivat.

Neben einem großen Teil 5-Nitroderivat (F.  $137,5^\circ$ ) und geringen Nebenbestandteilen wurde noch ein kleiner, schlechter zu reinigender vom Schmelzpunkt F  $112,5^\circ$  erhalten. Es konnte sich bei dem letzteren

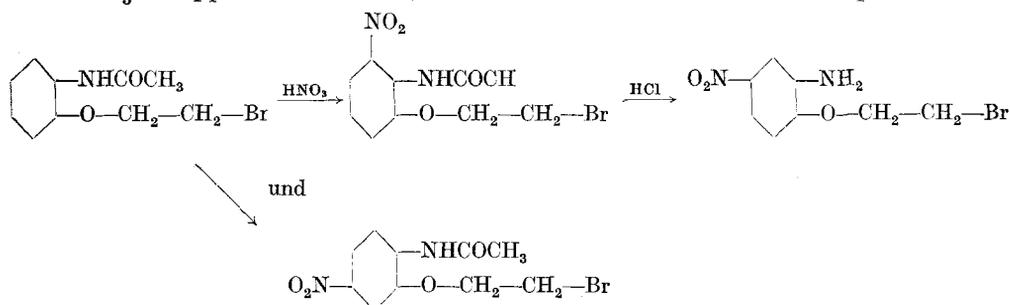
Produkt nur um den 3- oder 6-Körper handeln, da der auf obigem Wege mit Nitriergemisch in  $H_2SO_4$  hergestellte und anschließend acetylierte  $\beta$ -Brom-äthyl-4,2-nitroacetaminophenyläther einen Schmelzpunkt von F. 143,5° aufweist.

Damit hatte sich die Vermutung, daß durch Halogen in der Seitenkette eine Schwächung der Substitutionskraft erfolgt, bewahrheitet.

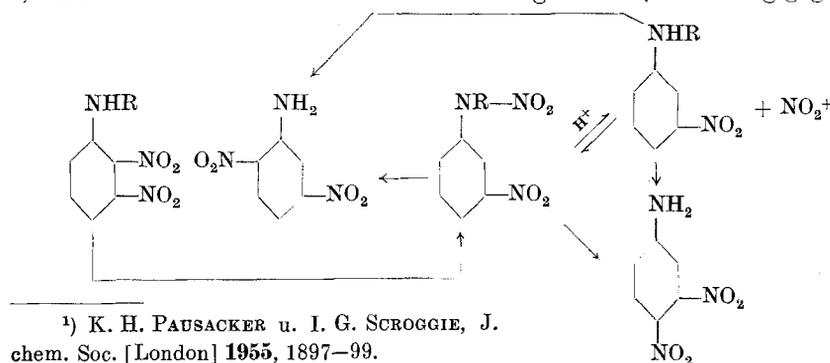
Noch viel interessanter aber als das Vorhergehende ist der Platzwechsel der Nitrogruppe bei der Verseifung, wobei aus dem 3- oder 6-Nitrokörper der  $\beta$ -Bromäthyl-4,2-nitroaminophenyläther entsteht.

Leider ließ sich, höchstwahrscheinlich auf die Labilität der Verbindung zurückzuführen, die unbekannte Stellung der Nitrogruppe durch Ätherspaltung nicht ermitteln, da auch hierbei wahrscheinlich Platzwechsel stattfinden.

Es muß aber angenommen werden, daß der  $\beta$ -Brom-äthyl-3,2-nitroacetaminophenyläther vorlag, eine Substitutionslenkung der Bromäthoxy-Gruppe also nicht stattfand. Bei der Verseifung dagegen wird durch H-Ionenanlagerung an die  $NH_2$ -Gruppe in bereits obengenannter Form die  $NH_3^+$ -Gruppe meta-lenkend, und man erhält das 4,2-Nitroaminprodukt.



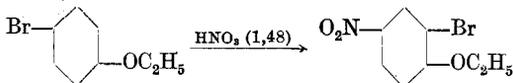
Eine ähnliche Wanderung von Nitrogruppen wurde kürzlich von PAUSACKER und SCROGGIE<sup>1)</sup> veröffentlicht. Es wird die Umlagerung von 2,3-Dinitroacetanilid mit konz.  $H_2SO_4$  in 2,5-Dinitroanilin und 3,4-Dinitroanilin beschrieben und dazu folgende Formulierung gegeben:



Besser wäre es, die Bezeichnung 3,6-Dinitro- und 3,4-Dinitroanilin zu wählen.

Auch hier wird durch H-Ionenanlagerung an die  $\text{NH}_2$ -Gruppe diese zu einem in m-Stellung dirigierenden Substituenten und damit kann nur die  $\text{NO}_2$ -Gruppe in 2-Stellung zur Wanderung veranlaßt werden, während die 3-Nitrobindung stabil bleibt. Den Substitutionsregeln entsprechend müßte man aber auch mit der Bildung von 3,5-Dinitroanilin rechnen. Die Klärung dieses Falles wäre eine Frage der Nacharbeitung.

Weitere Wanderungen von Substituenten konnten bei Halogenen beobachtet werden<sup>2)</sup>.



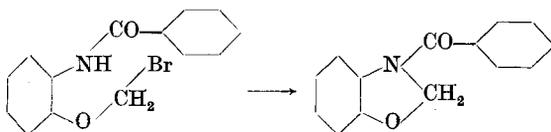
Der gleiche Platzwechsel fand beim Jodderivat statt, aber nicht beim Chlorprodukt.

Auf welche Weise hier dieser Vorgang zustande kommt, ist nicht ersichtlich.

Weitere Versuche mit dem  $\gamma$ -Brompropyl- und  $\delta$ -Brombutylderivaten sollten den Einfluß des Halogens bei verschiedenen Entfernungen vom Sauerstoff zeigen.

Je länger die Seitenkette wird bzw. je weiter sich das Halogen vom Kern entfernt, desto mehr schwindet die Ausbeute am 5-Nitroderivat zugunsten der Nebenprodukte.

Versuche mit der Brommethyl-Verbindung konnten nicht durchgeführt werden, da dessen Darstellung nicht gelang. Die Aktivität des Bromatoms ist hier so groß, daß bei der Verätherung entweder sofort eine Weiterreaktion zum Diäther stattfindet, oder bei weitgehendster räumlicher Behinderung der Diätherbildung (z. B. Verätherung mit o-Benzaminophenol) wahrscheinlich unter  $\text{HBr}$ -Abspaltung Ringschluß erfolgt.



Die Konstitution des letztgenannten Körpers muß noch bewiesen werden.

### Beschreibung der Versuche

Abkürzungen für die Löslichkeiten der hergestellten Verbindungen: u. = unlöslich; ss. = sehr schwer löslich; s. = schwer löslich; l. = löslich; g. = gut löslich; sg. sehr gut löslich.

<sup>2)</sup> z. B. F. REVERDIN, F. DÜRING, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 160 (1899).

### 1. $\beta$ -Bromäthyl-2-acetaminophenyläther. $C_{10}H_{12}O_2Br$

Äquivalente Mengen o-Acetaminophenol,  $K_2CO_3$  (kleiner Überschuß) und Äthylbromid (möglichst großer Überschuß) werden in alkoholischer Lösung (30 g Phenol in etwa 1 Liter Alkohol) 4 Stunden im Ölbad unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Alkohols, wobei der Überschuß an Äthylbromid mit übergeht, wird der Rückstand mehrmals mit heißem frischen Alkohol ausgezogen. Diese heiße alkoholische Lösung wird bis zur Trübung mit Wasser verdünnt, bis zur Lösung auf dem Wasserbad erhitzt, nochmals verdünnt und wieder in der Hitze gelöst. Beim Erkalten kristallisiert der Acetäther in prächtigen Nadeln aus. Nach Absaugen, Waschen mit verd. NaOH, Wasser und Trocknen bei  $50^\circ$  wird ein fast reines Produkt erhalten (kann zur Weiterreaktion verwendet werden). Eventuell nochmaliges Umkristallisieren aus verd. Alkohol wie angegeben. Ausbeute: Bei unbestimmbarer Äthylbromidmenge wurden hier Höchstausbeuten von 45% erhalten. Sonst bei 3fachem Überschuß an Äthylbromid und 2,5-stündiger Reaktionsdauer werden etwa 15–16% erzielt. JACOBS, HEIDELBERGER<sup>3)</sup> arbeiteten mit wäbrig-alkoholischer NaOH. Hierbei entstehen mehr Zersetzungsprodukte und damit relativ geringere Ausbeuten<sup>4)</sup>.

Charakterisierung: farblose Nadeln von schwach bitterem, leicht kühlendem Geschmack. F.  $90-90,5^\circ$ ; Molgew. 258. u.  $H_2O$ ; g. Benzol,  $CHCl_3$ , Aceton, Alkohol (schwerer in heißem Wasser, Äther).

### 2. $\beta$ -Bromäthyl-5,2-nitroacetaminophenyläther $C_{10}H_{11}O_4N_2Br$

Beim Eintragen des  $\beta$ -Bromäthyl-2-acetaminophenyläthers unter Eiswasserkühlung und Rühren in konz.  $HNO_3$  (67%) wird eine orange-rotbraune Lösung erhalten, aus der beim Eingießen in viel Eiswasser das Rohprodukt ausfällt. — Abfiltrieren, Waschen und Trocknen. — Aus letzterem kristallisiert nach Lösen in wenig heißem Alkohol die gewünschte Verbindung aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren auf gleiche Weise rein erhalten wird.

Ausbeute: 72%.

Charakterisierung: schwach gelbgefärbte Kristalle mit leicht bitterem Geschmack. F.  $137,5^\circ$ .

ss. kaltem  $H_2O$ , Äther, g.  $CHCl_3$ , Aceton (schlechter in Alkohol und heißem Wasser).  
Analyse: Molgew. 303 N: gef. 9,4%; theoret. 9,24%.

### 3. $\beta$ -Bromäthyl- 3 bzw. 6,2-nitroacetaminophenyläther $C_{10}H_{11}O_4N_2Br$

Entsteht gleichzeitig bei Nr. 2.

Kann aus dem alkoholischen Filtrat durch Verdünnen mit Wasser auf bekannte Weise (Nr. 1) zur Kristallisation gebracht werden. Mehrmaliges Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol.

Ausbeute: 18%.

Charakterisierung: gelber und bitterer als 5,2-Nitroacetprodukt. F.  $112,5^\circ$ .  
Als 5,2-Produkt besser löslich in Alkohol, Äther und heißem  $H_2O$ .

Analyse: Molgew. 303

N: gef. 9,2%    theoret. 9,24%.

<sup>3)</sup> W. A. JACOBS, W. HEIDELBERGER, J. biol. Chem. **21**, 446.

<sup>4)</sup> Beilstein EI Bd. 13, S. 113.

**4.  $\beta$ -Bromäthyl-4,2-nitroaminophenyläther.**  $C_8H_9O_3N_2Br$ 

Wird die Nitrierung des  $\beta$ -Bromäthyl-2-aminophenyläthers in konz.  $H_2SO_4$  unter Eis-NaCl-Kühlung bei  $-8$  bis  $-10^\circ$  mit Nitriergemisch vorgenommen, so bildet sich dabei ausschließlich der 4-Nitrokörper.

Das Reaktionsgemisch wird bei einer nicht  $+10^\circ$  übersteigenden Temperatur in Eiswasser eingegossen, eventuell filtriert und unter  $+20^\circ$  mit verd. NaOH neutralisiert, wobei obige Verbindung ausfällt. Nach Abfiltrieren, Waschen bis zur neutralen Reaktion und Trocknen kann das Rohprodukt aus verd. Alkohol umkristallisiert werden.

Ausbeute: etwa 60%.

Wird ebenfalls beim Verseifen des  $\beta$ -Bromäthyl-3 bzw. -6,2-nitroacetaminophenyläthers erhalten.

Charakterisierung: Etwas tiefer gelb als 5,2-Nitroaminophenyläther (Nr. 6), süß schmeckend, aber nur wenig anästhesierend. F.  $110,5^\circ$ . s. kaltem  $H_2O$  (besser in heißem); g. Alkohol, Äther, Benzol; sg.  $CHCl_3$ , Aceton, Essigäther.

Analyse: Molgew. 261

N: gef. 10,6%      theoret. 10,7%.

**5.  $\beta$ -Bromäthyl-4,2-nitroacetaminophenyläther.**  $C_{10}H_{11}O_4N_2Br$ 

Nach Eintragen von Nr. 4 in Essigsäureanhydrid, kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad, Verdünnen mit etwa doppeltem Volumen  $H_2O$  und nochmaligem Erwärmen bis zur Lösung kristallisiert beim Erkalten obige Verbindung in kleinen Nadeln aus.

Ausbeute: 100%.

Kann auch durch Nitrieren des  $\beta$ -Bromäthyl-2-acetaminophenyläthers in konz.  $H_2SO_4$  mit Nitriergemisch erhalten werden (analog Nr. 4).

Charakterisierung: Schwach bitter und kühlend schmeckend. F.  $143,5^\circ$ . ss. kaltem  $H_2O$ ; s. Äther; l. heißem  $H_2O$ ; g. Alkohol,  $CHCl_3$ , Aceton, Essigester, Benzol.

Analyse: Molgew. 303.

N: gef. 9,3%      theoret. 9,24%.

**6.  $\beta$ -Bromäthyl-5,2-nitroaminophenyläther.**  $C_8H_9O_3N_2Br$ 

Durch Verseifen (0,5 bis 1 Stunde) von Nr. 2 mit alkohol.-wäßriger HBr wird nach Verdampfen der Hauptmenge des Alkohols, Verdünnen mit Wasser, Alkalischemachen, Abfiltrieren und Waschen mit möglichst wenig  $H_2O$  der 5,2-Nitroaminoäther erhalten. Umkristallisation in  $H_2O$ .

Ausbeute: 90%.

Charakterisierung: gelbe Kristalle. F.  $93-93,5^\circ$ . ss. kaltem  $H_2O$ ; s. Äther; g.  $CHCl_3$ , Alkohol, heißem  $H_2O$ .

Analyse: Molgew. 261

N: gef. 10,4%      theoret. 10,7%.

**7.  $\gamma$ -Brompropyl-2-acetaminophenyläther.**  $C_{11}H_{14}O_2NBr$ 

o-Acetaminophenol, 3faches Äquivalent Trimethylenbromid und  $K_2CO_3$  werden in alkoholischer Lösung etwa 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht (Konzentrationen wie bei den Äthylenbromidverätherungen). Nach völligem Abkühlen der Lösung kann der Diäther abgetrennt werden. Aus dem Rückstand wird mit Wasserdampf das überschüssige Trimethylenbromid entfernt, der im Kolben zurückbleibende Teil nach Abtrennen des Wassers mit Alkohol ausgezogen und durch Verdünnen wie unter Nr. 1 umkristallisiert und gereinigt.

Ausbeute: etwa 18%.

Charakterisierung: farblose, filzige Nadeln von scharf brennend bitterem Geschmack, etwas kühlend. F. 62–62,5°; Mol.-Gew. 272. u. kaltem H<sub>2</sub>O; ss. heißem H<sub>2</sub>O; l. Äther; g. Alkohol, CHCl<sub>3</sub>. JACOBS, HEIDELBERGER<sup>5)</sup> erzielten mit 10fachem Überschuß an Trimethylenbromid bedeutend bessere Ausbeuten.

### 8. $\gamma$ -Brompropyl-5,2-nitroacetaminophenyläther. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br

Wird durch Eintragen von  $\gamma$ -Brompropyl-2-acetaminophenyläther bei 20–25° in konz. HNO<sub>3</sub> (67%) erhalten. Anfarbeitung wie unter 2. Umkristallisieren aus verd. Alkohol.

Ausbeute: etwa 51%.

Charakterisierung: schwach gelb gefärbte, fast geschmacklose Blättchen, F. 125° u. kaltem H<sub>2</sub>O; ss. heißem H<sub>2</sub>O; g. Alkohol, Toluol, CHCl<sub>3</sub>, Aceton (schlechter in Äther)  
Analyse: Mol.-Gew. 317.

N: gef. 8,77%            theoret. 8,8%.

### 9. $\gamma$ -Brompropyl-3 bzw. 6,2-nitroacetaminophenyläther. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br

Wird gleichzeitig neben Nr. 8 erhalten.

Ausbeute: etwa 34%.

Charakterisierung: schwachgelb gefärbte Kristalle, F. 100,5° in Alkohol, Äther und H<sub>2</sub>O besser löslich als 5-Nitroderivat.

Analyse: Mol.-Gew. 317

N: gef. 8,63%            theoret. 8,8%.

### 10. $\gamma$ -Brompropyl-4,2-nitroaminophenyläther. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br

Wird wie beim  $\beta$ -Bromäthylderivat (Nr. 4) die Nitrierung des  $\gamma$ -Brompropyl-2-aminophenyläthers in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit Nitriergemisch durchgeführt, so erhält man nur das 4-Nitroprodukt.

Ausbeute: 50%.

Charakterisierung: gelb-orange Kristalle, F. 99–99,5° schwach süß. ss. kaltem H<sub>2</sub>O; s. heißem H<sub>2</sub>O; g. Alkohol, Äther, Benzol; sg. CHCl<sub>3</sub>, Aceton.

Analyse: Mol.-Gew. 275.

N: gef. 9,99%            theoret. 10,18%.

### 11. $\gamma$ -Brompropyl-4,2-nitroacetaminophenyläther. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br

Bei der Acetylierung von Nr. 10 wie unter Nr. 5 wird obige Verbindung erhalten.

Ausbeute: fast 100%.

Charakterisierung: schwach beige gefärbte Nadeln, F. 122,5°.

s. kaltem H<sub>2</sub>O; l. heißem H<sub>2</sub>O; g. Alkohol, CHCl<sub>3</sub>, Benzol (weniger in Äther); sg. Aceton, Essigester.

Analyse: Mol.-Gew. 317

N: gef. 8,84%            theoret. 8,8%.

### 12. $\gamma$ -Brompropyl-5,2-nitroaminophenyläther. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br

Die Verseifung des  $\gamma$ -Brompropyl-5,2-nitroacetaminophenyläthers wurde ebenfalls mit alkohol-wäßriger HBr (40%) durchgeführt. Hier ist es aber zweckmäßig, das Amin

<sup>5)</sup> W. A. JACOBS, W. HEIDELBERGER, J. Amer. chem. Soc. **39**, 2221 (1917).

nicht mit  $\text{NH}_3$  auszufällen, da sich hierbei nur eine sirupöse Masse abscheidet, die auch nicht bei mehrtägigem Stehen kristallisiert. Deshalb wird die alkoholische Reaktionslösung bis zum Hydrobromid eingedampft, letzteres auf Ton getrocknet, mit Benzol gewaschen und nochmals auf gleiche Weise getrocknet. Kann in schwach ammoniakalisch verd. Alkohol direkt zum Amin umkristallisiert werden. Es ist darauf zu achten, wie auch später, daß sich eventuell die Verunreinigungen zuerst abscheiden.

Ausbeute: 85–90%.

Charakterisierung: grünlich-gelbe Kristallnadeln, F.  $74,5^\circ$  fast geschmacklos. ss. kaltem  $\text{H}_2\text{O}$ , s. heißem  $\text{H}_2\text{O}$ ; g. Alkohol, Äther, Toluol,  $\text{CHCl}_3$ , Aceton. Salz schon in feuchter Luft unter Gelbfärbung zersetzlich.

Analyse: Mol.-Gew. 275.

N: gef. 10,3%      theoret. 10,18%.

### 13. $\delta$ -Brombutyl-2-acetaminophenyläther. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NBr}$

Verätherung analog dem  $\beta$ -Bromäthyl-2-acetaminophenyläther unter Rückfluß (Ansatz 30 g o-Acetaminophenol, 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 130 g Tetramethylenbromid in 1 Liter Alkohol; Reaktionsdauer 2,5 Stunden). Nach Abdampfen des Alkohols wird das überschüssige 1,4-Dibrombutan mit Wasserdampf abdestilliert (Rückgewinnung). Der Rückstand erstarrt nach Stehen über Nacht zu einer halbfesten, schmierigen Masse. Das Wasser wird abgossen und das Produkt mit Äther behandelt, wobei der Monoäther in Lösung geht. Nach Trocknen des ätherischen Auszuges über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert und die letzten Reste im Vakuum entzogen, wobei die Masse halb erstarrt. Das Rohprodukt wird im Vakuum über  $\text{CaCl}_2$  weitgehend getrocknet und in wenig verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es muß hierbei längere Zeit kräftig gerührt werden, die Verunreinigungen scheiden sich ebenfalls schon vorher ab und müssen abgetrennt werden.

Ausbeute: etwa 28%.

Charakterisierung: farblose Kristalle von scharf brennendem und bitterem Geschmack, F.  $45^\circ$ .

ss. heißem  $\text{H}_2\text{O}$ ; g. Äther, Alkohol, Benzol, Essigester; sg.  $\text{CHCl}_3$ , Aceton.

Analyse: Mol.-Gew. 286

N: gef. 4,83%      theoret. 4,89%.

### 14. $\delta$ -Brombutyl-5,2-nitroacetaminophenyläther. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}$

Beim Nitrieren des  $\delta$ -Brombutyl-2-acetaminophenyläthers mit konz.  $\text{HNO}_3$  (67%) unter Eiskühlung auf bekannte Weise wird obiges Produkt neben dem 3-bzw. 6-Nitroderivat im Verhältnis 1:1 erhalten.

Ausbeute: etwa 40%.

Charakterisierung: gelb-braun gefärbte Kristalle, F.  $112$ – $113^\circ$ .

u. kaltem  $\text{H}_2\text{O}$ ; s. heißem  $\text{H}_2\text{O}$ , Äther; l. Alkohol, g.  $\text{CHCl}_3$ , Aceton, Benzol.

Analyse: Mol.-Gew. 331.

N: gef. 8,28%      theoret. 8,45%.

### 15. $\delta$ -Brombutyl- 3-bzw. 6,2-nitroacetaminophenyläther. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}$

Wird neben Nr. 14 bei der Nitrierung erhalten.

Ausbeute: etwa 40%.

Charakterisierung: gelbe, schwach bittere Kristalle, F.  $79,5$ – $80^\circ$ . Löslichkeit in Alkohol,  $\text{H}_2\text{O}$  und Äther größer als beim 5-Derivat.

Analyse: Mol.-Gew. 331

N: gef. 8,3%      theoret. 8,45%.

**16.  $\delta$ -Brombutyl-5,2-nitroaminophenyläther.**  $C_{10}H_{13}O_3N_2Br$ 

Wird erhalten, wenn man das entsprechende Acetylprodukt mit alkoholischer  $H_2SO_4$  verseift. Der Alkohol wird abdestilliert und das schwefelsaure Salz zur Kristallisation gebracht. Letzteres läßt sich direkt aus verd. Alkohol zum freien Amin umkristallisieren.

Ausbeute: 90–100%.

Charakterisierung: tief gelbe, geschmacklose Kristalle, F. 94,5–95°.

ss. kaltem  $H_2O$ , s. heißem  $H_2O$ ; g. Äther, Alkohol,  $CHCl_3$ , Essigester, Benzol, Aceton.

Analyse: Mol.-Gew. 289

N: gef. 9,7%                      theoret. 9,68%.

**17.  $\delta$ -Brombutyl-4,2-nitroaminophenyläther.**  $C_{10}H_{13}O_3N_2Br$ 

Nitriert man den  $\delta$ -Brombutyl-2-acetaminophenyläther, nach Verseifen mit alkoholischer  $H_2SO_4$ , Abdampfen des Alkohols und Kristallisation, als schwefelsaures Salz in konz.  $H_2SO_4$  mit Nitriergemisch bei  $-8$  bis  $-10^\circ$ , so wird gewünschtes Produkt in ziemlich schlechter Ausbeute erhalten. Bei etwa  $0^\circ$  wird das Nitriergemisch unter Rühren in Eiswasser gegossen, letzteres filtriert und bei  $5-10^\circ$  mit verd. KOH bis zur schwach sauren Reaktion neutralisiert. Bei alkalischer bzw. neutraler Reaktion verharzt das erhaltene Produkt, und es ist deshalb über das  $H_2SO_4$ - bzw. HBr-Salz wie Nr. 16 aus verd. Alkohol umzukristallisieren.

Ausbeute: etwa 30%.

Charakterisierung: tief gelb gefärbte Kristalle von brennendem Geschmack, kaum noch als süß zu bezeichnen, F. 48°. Acetylderivat F. 91°.

ss. kaltem  $H_2O$ ; s. heißem  $H_2O$ ; g. Alkohol, Äther,  $CHCl_3$ , Benzol; sg. Aceton.

Analyse: Mol.-Gew. 289.

N: gef. 9,39%                      theoret. 9,68%.

**18. Methylenglykolbis-(2-benzaminophenyläther).**  $C_{27}H_{22}O_4N_2$ 

Bei der Verätherung von o-Benzoylaminophenol mit Methylenbromid wird neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial, Verharzungsprodukten und einer geringen Menge einer bei  $74,5^\circ$  schmelzenden Substanz hauptsächlich Diäther erhalten.

Ausbeute: Nach 5 Stunden etwa 35%.

Charakterisierung: beigefarbene Nadeln, F. 160–161°.

u.  $H_2O$ ; ss. Äther; s. Alkohol; g.  $CHCl_3$ , Aceton, Benzol.

Analyse: Mol.-Gew. 438.

N: gef. 6,35%                      theoret. 6,39%.

Bei der bei  $74,5^\circ$  schmelzenden Substanz handelt es sich wahrscheinlich um die Anhydrobase des  $\alpha$ -Oxy-methyl-2-benzaminophenyläthers.

Ausbeute: 1–2%.

Charakterisierung: fast farblose, stark lichtbrechende Blättchen, F.  $74,5^\circ$ . ss. heißem  $H_2O$ ; g. Äther, Alkohol, Benzol,  $CHCl_3$ , Aceton, konz. HCl.

Analyse: Mol.-Gew. 234.

N: gef. 6,15%                      theoret. 6,22%.

Br: gef. 0%.

*Berlin, II. Med. Klinik der Charité.*

Bei der Redaktion eingegangen am 30. April 1956.