

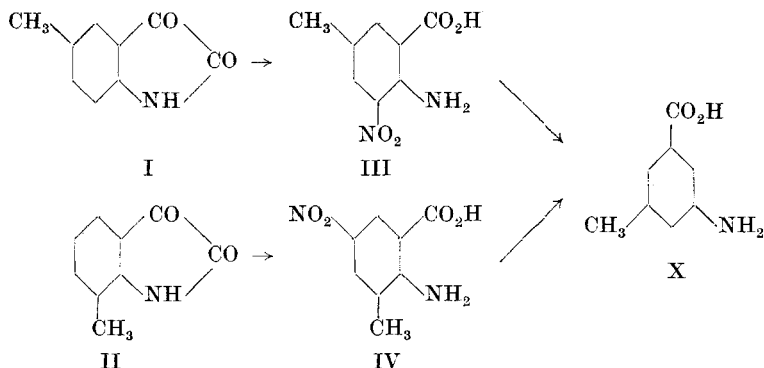
Eine vorteilhafte Synthese von 3-Amino-5-alkyl-benzoesäuren aus 5- und 7-Alkylisatinen

Von H. CASSEBAUM

Inhaltsübersicht

Ausgehend von 5- und 7-Methylisatin bzw. o- und p-Toluidin werden neue Methoden zur Herstellung der 3-Amino-5-methylbenzoesäure beschrieben. Die Synthesen sind, wie mit der Darstellung der 3-Amino-5-äthylbenzoesäure aus 5-Äthylisatin gezeigt wird, verallgemeinerungsfähig.

Für die Herstellung bestimmter Röntgenkontrastmittel auf Isophthalsäurebasis ist 3-Amino-5-methylbenzoesäure erforderlich. Die bisher in der Literatur¹⁾ beschriebene Methode zur Darstellung dieser Verbindung aus m-Xylol ist unbefriedigend. Es wurde deshalb die Synthese nach folgendem Schema erprobt:



5-Methylisatin ließ sich trotz mannigfacher Variation der Reaktionsbedingungen übereinstimmend mit Literaturangaben²⁾ nur in schlechter

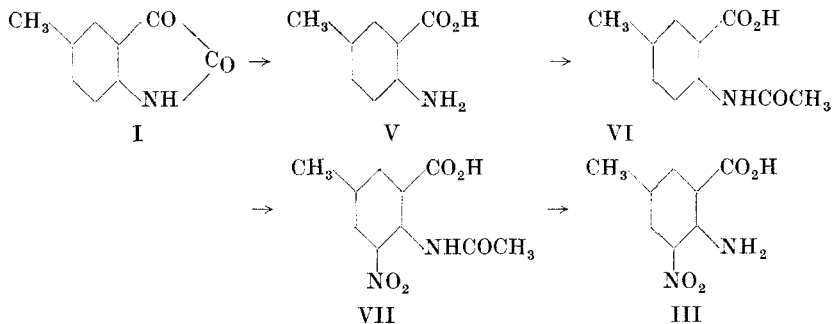
¹⁾ E. MÜLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 432 (1909); B. H. CHASE u. D. H. HEY, J. chem. Soc. [London] **1952**, 553.

²⁾ BUU-HOI u. H. GUTTIER, Bull. Soc. chim. France **1946**, 586; Chem. Abstr. **1947**, 3095c.

Ausbeute zu 5-Methyl-7-nitroisatin nitrieren. Im Gegensatz dazu verlief die Nitrierung des 7-Methylisatins zu 5-Nitro-7-methylisatin fast so glatt wie die Nitrierung des Isatins zu 5-Nitroisatin³⁾. Die Nitrogruppe läßt sich also nur in die 5-Stellung des Isatins mit der erwarteten Leichtigkeit einführen.

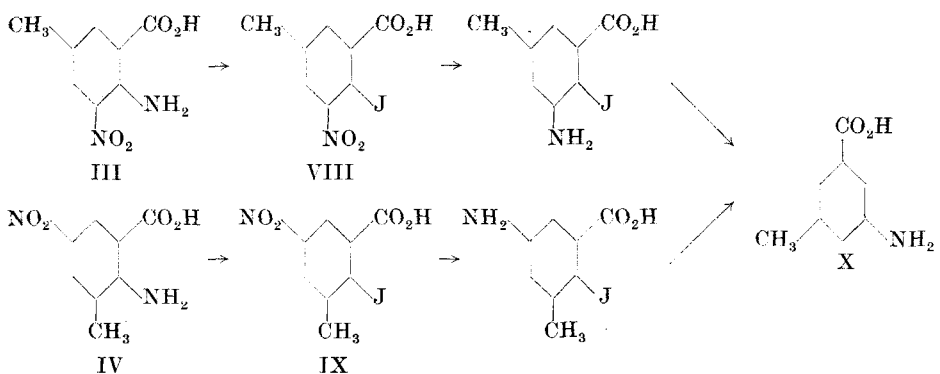
Die Nitromethylisatine sind bequem und nahezu quantitativ mit Wasserstoffperoxyd in Natronlauge bei Zimmertemperatur zu den entsprechenden Nitromethylantranilsäuren oxydierbar³⁾.

Die 2-Amino-3-nitro-5-methylbenzoesäure (III) konnte aus 5-Methylisatin (I) auf dem längeren Weg über V, VI und VII



in glatter Reaktionsfolge gewonnen werden. Die Synthese von IV auf analogem Wege aus 7-Methylisatin zeigte keine günstigen Resultate.

Die Desaminierung von III zu 3-Nitro-5-methylbenzoesäure durch Diazotieren und Verkochen mit Alkohol führte nicht zu kristallinen Produkten. Dagegen ließ sich in III und IV nach den üblichen Methoden glatt die Amino-Gruppe gegen Jod austauschen.



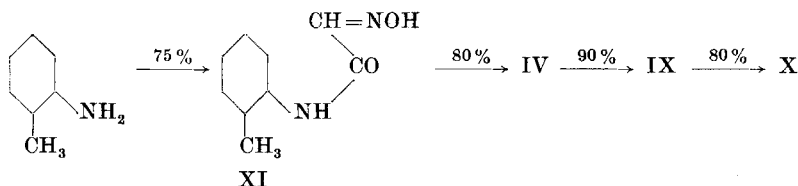
Die Hydrierung von VIII und IX zu 3-Amino-5-methylbenzoesäure (X) bei Gegenwart von 2 Molen Natriumhydroxyd mit RANEY-Nickel bei Atmo-

³⁾ W. C. SUMPTER u. W. F. JONES, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1802 (1943).

sphärendruck⁴⁾ verläuft nur dann ohne Komplikationen, wenn zunächst unter Kühlung bei Zimmertemperatur die Nitrogruppe hydriert und erst dann bei etwa 50° das Halogen reaktiv entfernt wird. Die Nachbarschaft der Nitrogruppe aktiviert das Jod offenbar schon so stark, daß es von Natriumhydroxyd in der Wärme merklich hydrolytisch unter Bildung des entsprechenden Phenols abgespalten wird. Die aus 5- und 7-Methylisatin erhaltene 3-Amino-5-methylbenzoesäure ist im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch.

Aus 5-Äthylisatin konnte über 2-Amino-5-äthylbenzoesäure analog die 3-Amino-5-äthylbenzoesäure erhalten werden. Da die 5- und 7-Alkylisatine aus o- oder p-Alkylanilinen nach SANDMEYER⁵⁻⁷⁾ bequem erhalten werden können, sind damit die 3-Amino-5-alkylbenzoesäuren nunmehr relativ leicht zugänglich. Die theoretisch mögliche Verwendung von o- und p-Alkylanilin-Gemischen ist ungünstig, da für die 5- und 7-Alkylisatine, wie dargelegt wurde, jeweils eine andere Reaktionsfolge als optimal anzusehen ist. Die Synthese wird noch für ausbaufähig angesehen. So gelang es beispielsweise, das Cyclisieren des o-Methyl-isonitrosoacetanilids, das anschließende Nitrieren sowie die Oxydation mit H₂O₂ in faktisch einer Operation durchzuführen.

Die einfachste Synthese der 3-Amino-5-methylbenzoesäure läuft damit, ausgehend von o-Toluidin, über folgende vier Stufen.



Experimenteller Teil

p-Methyl-isonitrosoacetanilid: Folgende Variante in Organic Syntheses⁷⁾ beschriebenen Verfahrens mit dem p-Toluidin ist den technischen Bedingungen besser angepaßt. — Ein Gemisch von 360 g Chlorathydrat, 2,36 kg wasserfreiem Natriumsulfat und 7,64 Liter Wasser wird in 20 Minuten auf 50° erhitzt. Bei dieser Temperatur läßt man schnell hintereinander eine Lösung von 216 g p-Toluidin und 172 ml konzentrierter Salzsäure in 1,2 Liter Wasser sowie von 440 g Hydroxylaminhydrochlorid in 2 Liter Wasser zulaufen. In 30 Minuten wird unter Rühren auf 95° erhitzt und 10 Minuten auf 95 bis 98° gehalten. Dann kühlt man sofort auf etwa + 20°, saugt scharf ab, wäscht mit 500 ml Wasser und trocknet an der Luft. Ausbeute: 310 g eines bräunlichen, kristallinen Produktes.

⁴⁾ H. KÄMMERER, L. HORNER u. H. BECK, Chem. Ber. **91**, 1376 (1958).

⁵⁾ T. SANDMEYER, Helv. chim. Acta **2**, 237 (1919).

⁶⁾ F. MEYER, W. SCHÄFER u. J. ROSENBACH, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. Pharmaz. Ges. **267/39**, 578 (1929).

⁷⁾ C. S. MARVEL u. G. S. HIERS, Org. Syntheses Coll. Vol. I, 324 (dtsh. Ausg.).

Bei Verwendung von Hydroxylaminsulfat (520 g) wird statt 2,36 kg wasserfreiem Natriumsulfat ein Gemisch von 370 g Kochsalz und 1,92 kg entwässertem Natriumsulfat bei dem oben angegebenen Ansatz verwendet. Es ändert sich damit nichts am Ergebnis.

Eine aus Natriumnitrit und Natriumbisulfid hergestellte Hydroxylaminsulfat-Lösung⁵⁾ liefert etwas unreinere Produkte in wenig geringerer Ausbeute.

p-Äthyl-isonitrosoacetanilid und o-Methylisonitrosoacetanilid (XI): Beide Verbindungen wurden wie das p-Methylderivat aus äquivalenten Mengen p-Äthylanilin und o-Toluidin hergestellt. Beide Substanzen fielen dabei jedoch bei ähnlichen Ausbeuten weitgehend im harzigen Zustand an. Die Produkte wurden besser kristallin bei Verwendung der 1,5fachen Menge des Wassers, das zum Lösen des Natriumsulfats verwendet wird (11,46 Liter statt 7,64 Liter im oben genannten Ansatz).

Ausbeute an rohem p-Äthylisonitrosoacetanilid: 95% d. Th.

Ausbeute an rohem o-Methylisonitrosoacetanilid: 75–78% d. Th.

Das p-Äthylanilin wurde durch katalytische Hydrierung von p-Nitroäthylbenzol in 10proz. methanolischer Lösung mit RANEY-Nickel bei etwa 50° und Atmosphärendruck hergestellt.

5-Methylisatin (I): Aus 75 g rohem p-Methylisonitrosoacetanilid wurden nach Organic Syntheses⁷⁾ (das Reaktionsgemisch nur in 1,75 kg Eis gießen) 62 g rohes, zur Weiterverarbeitung geeignetes I erhalten. Bei Vergrößerung der Ansätze trat kein Ausbeuteschwund ein.

5-Äthylisatin: Das analog I in ähnlicher Ausbeute erhaltene rohe 5-Äthylisatin wurde vor der Weiterverarbeitung wie folgt gereinigt. — 52,5 g Rohprodukt kocht man nacheinander je einmal mit 400, 350, 300, 250 und 200 ml Wasser aus, wobei die heiße Lösung jedesmal von dem harzigen Rückstand so gut wie möglich dekantiert wird. Aus den Extrakten kristallisiert beim Abkühlen orangefarbenes 5-Äthylisatin (Schmp. aller Fraktionen 137–138°⁸⁾). Ausbeute: 27–29,5 g.

7-Methylisatin (II)⁵⁾⁶⁾: 190 ml konz. Schwefelsäure werden mit 19 ml Wasser verdünnt. Beginnend bei 50° trägt man schließlich bei 50–60° unter Kühlung 70 g rohes XI in 15–30 Minuten ein. Man erhitzt dann noch 13–15 Minuten auf 70–75°, kühlt anschließend schnell auf 25–30° ab und gießt unter Rühren auf 1,15 kg zerstoßenes Eis. Nach 30 bis 40 Minuten wird abgesaugt, abgepreßt, dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen und bei 90° getrocknet. Ausbeute: 63 g eines braungelben Produktes, Schmp. 262–266°. — Die in Organic Syntheses⁷⁾ beschriebene Methode liefert im vorliegenden Fall keine befriedigenden Resultate.

5-Nitro-7-methylisatin: In 325 ml konz. Schwefelsäure werden bei +5 bis +10° 60 g rohes II gelöst. In 30–40 Minuten tropft man bei +3 bis +5° 28 g einer 88% HNO₃, 11% H₂SO₄ und 1% H₂O enthaltenden Mischsäure ein. Dann wird 5 Minuten bei der genannten Temperatur nachgerührt und auf 1,75 kg zerstoßenes Eis gegossen. Nach dem Schmelzen des Eises wird scharf abgesaugt, dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen und bei 90° getrocknet. Ausbeute: 65,5 g = 85% d. Th., Schmp. 253–255°. Aus Eisessig orangefarbene Kristalle, Schmp. 256–257°.

C₉H₆N₂O₄ (206,15) ber.: C 52,44; H 2,94; N 13,59;
gef.: C 52,41; H 3,15; N 14,21.

5-Methyl-7-nitroisatin: Aus 16,1 g rohem I wurden analog dem 5-Nitro-7-methylisatin 8,7 g eines sehr unreinen, rotbraunen Rohproduktes erhalten, aus dem durch zwei-

⁸⁾ Alle Schmp. sind unkorrigiert und wurden im Schwefelsäureapparat bestimmt.

⁹⁾ H. PAUCKSCH, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2800 (1884).

maliges Umkristallisieren aus Eisessig (Prismen) nur 1,9 g zur Weiterverarbeitung genügend reines 5-Methyl-7-nitroisatin gewonnen wurden. Schmp. 214—215²⁾). Die Ausbeute entspricht den in der Literatur²⁾ publizierten Resultaten.

2-Amino-5-methylbenzoesäure¹⁰⁾ (V): 161 g rohes I werden in einer aus 168 g NaOH und 1800 ml Wasser bereiteten Natronlauge gelöst. Bei +15° beginnt man mit dem Eintropfen einer Mischung von 146 g 30proz. Wasserstoffperoxyd und 550 ml Wasser. Während der etwa 1—1,5stündigen Eintropfzeit wird die Temperatur durch Außenkühlung mit Eis auf +18 bis +20° gehalten. Dann wird noch 1 Stunde nachgerührt. Schließlich wird wiederum unter gutem Rühren so schnell wie es die Schaumbildung zuläßt in 650 ml 50-gewichtsprozentige Essigsäure eingegossen. Nach einstündigem Stehen wird abgesaugt, zweimal mit 75—100 ml Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausbeute: 132 g eines bräunlichen Produktes, Schmp. 150—155° nach vorhergehendem Sintern. Das Produkt ist rein genug zur Weiterverarbeitung. Beim Umkristallisieren aus Wasser mit Hilfe von Aktivkohle werden farblose Nadeln vom Schmp. 175° erhalten.

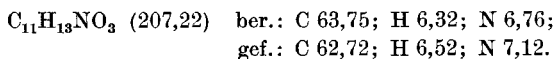
Es ist vorteilhaft, gleich das feuchte, rohe I nach Schätzung des Wassergehaltes (die I-Ausbeuten sind annähernd konstant) sinngemäß zu verwenden.

Die Durchführung der Oxydation in der Hitze⁶⁾ ist sowohl durch den hohen Verbrauch an Wasserstoffperoxyd als auch anderen Gründen unvorteilhaft.

2-Amino-5-äthylbenzoesäure: Aus 70 g reinem, vorstehend genanntem 5-Äthylisatin (Schmp. 137°) wurden 53 g = 81% d. Th. lufttrockene, bräunliche Substanz analog der entsprechenden Methylverbindung erhalten. Schmp. 126—128°. Aus Wasser werden mit Hilfe von Aktivkohle farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 134° erhalten.

2-Acetyl-amino-5-methyl-benzoesäure (VI): 75 g rohe V werden in 200 ml Eisessig bei etwa 100° gelöst. In 5 Minuten tropft man bei 90—100° unter eventuellem Kühlen 75 ml Essigsäureanhydrid ein und erhitzt dann noch 15 Minuten auf 95°. Bei 80 bis 90° werden dann in 5 Minuten 100 ml Wasser zugeetropt. Danach wird mit weiteren 700 ml Wasser verdünnt. Schon in der Wärme scheidet sich VI in bräunlichen Prismen aus. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausbeute: 91 g = 94% d. Th. Es wird in diesem Zustand weiterverarbeitet. — Aus wäßrigem Ammoniak fällt VI nach Behandeln mit Aktivkohle beim Ansäuern mit Salzsäure in Form fast farbloser Nadeln aus. Schmp. 184—186°. — Reine V liefert nach dem Acetylieren und Reinigen eine Substanz vom Schmp. 189—191°.

2-Acetyl-amino-5-äthyl-benzoesäure: 48,6 g rohe 2-Amino-5-äthylbenzoesäure (Schmp. 126—128°) werden wie die Äthylverbindung acetyliert. Nach Versetzen der heißen Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser läßt man erst auf Zimmertemperatur abkühlen, wobei die Hauptmenge bereits kristallisiert. Erst dann wird der Rest des Wassers zugegeben. Ausbeute: 56,5 g = 91% d. Th. eines bräunlichen, kristallinen Produktes, Schmp. 140°. Aus Benzol mit Hilfe von Aktivkohle kleine Nadeln, Schmp. 141°.



2-Acetyl-amino-3-nitro-5-methylbenzoesäure (VII): 75 g rohe VI werden unter Rühren zwischen +3 und +8° innerhalb von 1 Stunde in 150 ml rauchende Salpetersäure (d. 1,5) eingetragen. VII scheidet sich dabei schon teilweise in Form von Nadeln aus. Nach 5 Minuten gießt man unter Rühren auf 750 g zerstoßenes Eis. Das ausgeschiedene gelbliche Produkt wird abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen und bei 70° getrocknet.

¹⁰⁾ Kalle & Co. AG., DRP 375616; P. FRIEDLÄNDER, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation 14, 447.

Ausbeute: 78 g, Schmp. 207–208°. Es wird in diesem Zustand weiterverarbeitet. Aus Eisessig kristallisieren kleine Nadeln oder Prismen, Schmp. 208°.

$C_{10}H_{10}N_2O_5$ (238,20) ber.: C 50,42; H 4,23; N 11,77;
gef.: C 51,25; H 4,26; N 11,90.

2-Acetylamino-3-nitro-5-äthylbenzoesäure: Aus 50 g der rohen 2-Acetylamino-5-äthylbenzoesäure werden analog der Methylverbindung 50,7 g bräunliches, lufttrockenes Produkt, Schmp. 164–166°, erhalten. Es kann in diesem Zustand weiterverarbeitet werden. — Zur Reinigung werden 5 g des Rohproduktes aus 50 ml einer 50-volumprozentigen Essigsäure mit Hilfe von 0,5 g Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute nach dem Trocknen bei 80°: 3,05 g, Schmp. 166°.

$C_{11}H_{12}N_2O_5$ (252,22) ber.: C 52,38; H 4,80; N 11,11;
gef.: C 51,85; H 4,91; N 10,8.

2-Amino-3-methyl-5-nitrobenzoesäure (IV): a) 60 g rohes 5-Nitro-7-methylisatin werden in einem Gemisch von 1,2 Liter 10proz. Natronlauge und 2,4 Liter Wasser gelöst. Bei Zimmertemperatur setzt man unter Rühren 1,2 Liter 3proz. Wasserstoffperoxyd hinzu und läßt 1 Stunde stehen. Danach wird unter Rühren in 400 ml Eisessig eingegossen. Es wird daraufhin abgeaugt, zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Ausbeute: 56,2 g = 98,3% d. Th. eines gelben, zur Weiterverarbeitung geeigneten Produktes. Schmp. 265–268° unter Zersetzung. Aus relativ viel Eisessig kristallisieren Prismen, Schmp. 268°.

$C_8H_8N_2O_4$ (196,16) ber.: C 48,98; H 4,11; N 14,28;
gef.: C 48,2; H 4,36; N 13,60.

b) In 95 ml konz. Schwefelsäure trägt man bei 50° beginnend zwischen 60 und 65° 35 g rohes XI ein⁹⁾). Dann wird 12 Minuten zwischen 70 und 75° gehalten, anschließend auf +10° abgekühlt, noch 75 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt und bei +3 bis +4° 15 g eines Gemisches von 88 Gewichtsprozent HNO_3 , 11% H_2SO_4 und 1% H_2O in 20 Minuten eingetroppt. Das Gemisch bleibt während der Nitrierung dunkelviolett. Man rührt 5 Minuten nach, gießt auf 850 g Eis, läßt 30 Minuten unter öfterem Rühren stehen, saugt ab und wäscht dreimal mit 50 ml Wasser. Das feuchte 5-Nitro-7-methylisatin (nach dem Trocknen wiegt es 31,9 g und schmilzt bei 248–249°) wird wie unter a) beschrieben zu IV oxydiert. Die Berechnung des Ansatzes erfolgt auf der Grundlage der in Klammern angegebenen Ausbeute an 5-Nitro-7-methylisatin.

2-Amino-3-nitro-5-methylbenzoesäure (III): a) 100 g rohe VII werden mit 400 ml 50proz. Schwefelsäure zum schwachen Sieden (Temperatur in der Suspension etwa 120°) erhitzt und 10–20 Minuten dabei gehalten. Dann wird mit 800 ml Wasser verdünnt, auf 20° gekühlt, abgesaugt, mit 150 ml Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Ausbeute: 76,5 g = 94% d. Th. eines bräunlich-orangefarbenen Produktes, Schmp. 251–252°. Es kann in diesem Zustand weiterverarbeitet werden. Aus Eisessig kristallisieren orangefarbene Prismen oder Nadeln, Schmp. 252–253°.

$C_8H_8N_2O_4$ (196,16) ber.: C 48,98; H 4,11; N 14,28;
gef.: C 49,40; H 4,36; N 14,03.

b) 0,75 g 5-Methyl-7-nitroisatin (Schmp. 212–214°) werden in 15 ml 10proz. Natronlauge nicht ganz vollständig gelöst. Bei Zimmertemperatur setzt man schnell unter Schütteln 15 ml 3proz. Wasserstoffperoxyd hinzu. Es tritt dabei vollständige Lösung ein. Nach halbstündigem Stehen wird mit 5 ml konz. Salzsäure gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wird in guter Ausbeute ein orange-farbenes Produkt erhalten.

Aus Eisessig Prismen oder Nadeln, Schmp. 252 bis 253°. Misch-Schmp. mit Produkt a): 252—253°.

2-Amino-3-nitro-5-äthylbenzoesäure: Aus 50 g der rohen Acetylverbindung werden analog dem Methylderivat (Methode a)) 40,6 g = 97% d. Th. eines bräunlich-orangefarbenen Produktes erhalten, Schmp. 266—227°. Es wird in diesem Zustand weiterverarbeitet. Aus Eisessig kristallisieren Nadeln vom Schmp. 228°.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210,20) ber.: C 51,38; H 5,76; N 13,33;
gef.: C 51,44; H 5,27; N 12,80.

2-Jod-3-methyl-5-nitrobenzoesäure (IX): 50 g rohe IV wird innerhalb von 5 Minuten bei 50° in 390 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Dann wird möglichst schnell auf +3 bis +5° gekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren mit 33,9 g trockenem, pulverisiertem $NaNO_2$ portionsweise versetzt. Dann wird noch 2—3 Stunden bei der genannten Temperatur gerührt und schließlich unter Rühren auf 1,3 kg zerstoßenes Eis gegossen. Die schaumige, aber sonst klare Flüssigkeit wird portionsweise mit einer Lösung von 130,5 g Kaliumjodid in 260 ml Wasser versetzt (Schäumen, Dunkelfärbung, Ausscheidung eines harzigen Produktes). Dann wird erst allmählich, später schneller, innerhalb von 45 Minuten auf 80° erwärmt. Ab 50° hört das Schäumen langsam auf, und es tritt Aufhellung ein. Die Temperatur wird 15 Minuten bei 80° gehalten. Dann wird auf etwa 20° gekühlt, abgesaugt und einmal mit 100 ml Wasser gewaschen. Den Filterkuchen suspendiert man in 400 ml Wasser und entfärbt durch Zusatz von Natriumbisulfidlösung. Darauf wird nochmals abgesaugt, dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen und bei 70° getrocknet. Ausbeute: 69,3 g = 90,5% d. Th. eines bräunlichen Produktes, Schmp. 199°.

Es wurde vor der Weiterverarbeitung folgendermaßen gereinigt: 50 g Rohprodukt werden in 1 Liter Wasser und 100 ml konz. Ammoniak auf dem Dampfbad schnell gelöst. Man setzt 5 g pulverige Aktivkohle hinzu, rührt 5 Minuten in der Wärme, saugt heiß ab, erhitzt nochmals auf dem Dampfbad auf 70—80°, läßt 100 ml konz. Salzsäure langsam unter Rühren hinzulaufen und kühlt anschließend auf Zimmertemperatur. Die Substanz scheidet sich in Form langer Nadeln aus. Ausbeute: 45,5 g eines hellen, bräunlichen Produktes, Schmp. 200—201°. Aus Methanol breite Nadeln, Schmp. 201°.

$C_8H_6JNO_4$ (307,06) ber.: C 31,29; H 1,97; N 4,56;
gef.: C 31,60; H 2,16; N 4,55.

2-Jod-3-nitro-5-methylbenzoesäure (VIII): Aus 50 g roher III wurden analog der vorstehend genannten Vorschrift 70,5 g gelb- bis bräunliches Rohprodukt erhalten, Schmp. 206—208°. Es wurde vor der Weiterverwendung wie vorstehend beschrieben aus wäßrigem Ammoniak umgefällt. Aus 70 g Rohprodukt wurden 56 g hellgelbe, teilweise kristalline Substanz (kleine Nadeln) erhalten. Schmp. 209—210°. Aus Eisessig kleine, fast farblose Nadeln, Schmp. 211°.

$C_8H_6JNO_4$ (307,06) ber.: C 31,29; H 1,97; N 4,56; J 41,33;
gef.: C 31,2; H 2,10; N 4,71; J 41,00.

2-Jod-3-nitro-5-äthylbenzoesäure: Aus 35 g des rohen Amins wurden analog VIII 44,8 g = 99,8% d. Th. des Rohproduktes von Schmp. 174—175° erhalten. Aus Eisessig kleine Nadeln, Schmp. 178°.

Das gesamte Rohprodukt wurde wie die Methylverbindung aus wäßrigem Ammoniak umgefällt. Ausbeute: 44,3 g gelbe Substanz, Schmp. 177—178°. Sie wird in dieser Form weiter verarbeitet.

$C_9H_8JNO_4$ (321,08) ber.: C 33,68; H 2,51; J 39,54;
gef.: C 34,20; H 2,76; J 38,62.

3-Amino-5-methylbenzoesäure (X): 2 g NaOH werden in der Siedehitze in 100 ml Methanol gelöst. Man kühlt auf $+15^{\circ}$ ab löst darin 7,5 g VIII oder IX. Unter Außenkühlung mit Leitungswasser wird die Lösung mit Hilfe von RANEY-Nickel hydriert. Wenn nach 30–60 Minuten 1,7–1,8 Liter Wasserstoff aufgenommen sind, wird auf etwa 50° erhitzt und weiterhydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Der H_2 -Verbrauch entspricht der Theorie. Nach dem Entfernen des Nickels wird bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in insgesamt 25 ml Wasser gelöst und nach eventuellem Filtrieren mit 2 ml Eisessig in der Wärme versetzt. Es kristallisieren sofort oder nach kurzer Zeit plättchenförmige Kristalle aus, die nach dem Abkühlen und halbstündigem Stehen abgesaugt, mit 5 ml kaltem Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet werden. Ausbeute: 3,1–3,22 g = 84,2–87,3% d. Th. eines braun- bis violettstichigen Rohproduktes, Schmp. 178 bis 180° . Nach einmaligem Umkristallisieren aus viel Benzol mit Hilfe von Aktivkohle wird es in Form kleiner weißer Nadeln vom Schmp. $183\text{--}184^{\circ}$ erhalten. Der Misch-Schmp. der aus VIII und IX erhaltenen X ist identisch. Die Ausbeute ist bei größeren Ansätzen etwas geringer.

Zur präparativen Reinigung wurden 16 g Rohprodukt in 430 ml Wasser heiß gelöst und filtriert (geringer Rückstand). Das Filtrat wird mit 1,6 g pulveriger Aktivkohle aufgeköcht und nochmals abgesaugt. Die Substanz kristallisiert beim Abkühlen fast farblos aus. Ausbeute: 13 g eines schwach gefärbten Produktes, Schmp. $182\text{--}183^{\circ}$. Aus dem Filtrat werden 320 ml Flüssigkeit abdestilliert. Dabei kristallisiert eine zweite Fraktion vom Aussehen des Rohproduktes. Ausbeute: 2,5 g, Schmp. $174\text{--}176^{\circ}$.

Das Acetylderivat wird durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und Essigsäure erhalten. Verfilzte kleine Nadeln, Schmp. $255\text{--}257^{\circ}$.

3-Amino-5-äthylbenzoesäure: 7,85 g gelbe 2-Jod-3-nitro-5-äthylbenzoesäure (Schmp. $177\text{--}178^{\circ}$) werden in einer aus 2 g NaOH und 100 ml Methanol bereiteten Lauge kalt gelöst. Damit wird wie bei der Methylverbindung verfahren. Ausbeute: 3,0 g bräunliches Produkt, Schmp. $131\text{--}133^{\circ}$. Aus Benzol mit Hilfe von Aktivkohle kristallisieren farblose Nadeln, Schmp. 139° .

1 g Rohprodukt werden mit 20 ml Benzol ausgeköcht. Ein unlösliches braunes Harz wird dabei mit dem Glasstab zerdrückt. Von diesem zähen Harz wird die Lösung dekantiert. Beim Abkühlen kristallisiert die Aminoäthylbenzoesäure in Form von Nadeln aus. Sie werden abgesaugt, mit 5 ml Benzol gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 0,7 g eines schwach bräunlichen Produktes, Schmp. 138° .

$C_9H_{11}NO_2$ (165,18) ber.: C 64,38; H 6,71; N 8,48;
gef.: C 64,77; H 6,67; N 9,15.

Aus heißem Benzol wird mit Essigsäureanhydrid das Acetylderivat (Nadeln) erhalten. Es wird in wenig Eisessig durch Erwärmen gelöst. Auf Zusatz von Benzol kristallisiert das Acetylderivat in Form von farblosen Nadeln aus, Schmp. 225° .

Magdeburg-SO., Forschungs-Abteilung des VEB Fahlberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 6. August 1963.