

Über die Substitutionsprodukte der Aminophenole und ihrer Derivate

Von

Dr. Walter Fuchs

Aus dem Institut für Organische, Agrikultur- und Nahrungsmittelchemie
der Deutschen Technischen Hochschule in Brünn

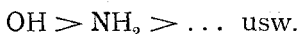
(Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juli 1917)

Allgemeiner Teil.

Die Verhältnisse, die beim direkten Eintritt von Substituenten in den Benzolkern herrschen, sind schon von vielen Chemikern untersucht worden. Die Übersicht über die Resultate der zahlreichen Untersuchungen wird dadurch sehr erleichtert, daß C. F. Holleman eigene und fremde Forschungen auf diesem Gebiet in seinem Buche: »Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern« (Leipzig, Veit, 1910) zusammengefaßt hat.

Wenn im Benzolkern bereits ein Substituent enthalten ist, geht der Eintritt eines zweiten Substituenten bekanntlich nach folgender Gesetzmäßigkeit vor sich: Der Ort, an den der neue Substituent tritt, ist unabhängig von seiner eigenen Natur und nur von der Natur des vorhandenen Substituenten abhängig. Deshalb erkennt man den Substituenten des Benzols eine dirigierende Kraft zu. Findet nun in dem zweifach substituierten Kern ein weiterer Ersatz von Wasserstoffatomen statt, so betätigt in den bisher geprüften Fällen nur einer der beiden Substituenten seine dirigierende Kraft, wie wenn der andere gar nicht vorhanden wäre. Diese dirigierende Kraft ist

also bei den verschiedenen Substituenten quantitativ verschieden. Demnach kann man die Substituenten nach der Größe ihrer dirigierenden Kraft in eine Reihe bringen. Diese Reihe wird gegenwärtig folgendermaßen geschrieben:¹



Die Anordnung der ersten zwei Glieder soll nun im folgenden kritisch betrachtet werden.

Will man auf Grund der Literatur die Frage beantworten, ob die Hydroxyl- oder ob die Aminogruppe stärker dirigierend wirkt, so fällt zunächst auf, wie dürftig das zur Verfügung stehende Material ist. Die Erfahrungen, die an den Aminophenolen gewonnen wurden, lassen sich zur Beantwortung der Frage überhaupt nicht verwerten. Ikuta² hat *m*-Aminophenol bromiert und hierbei Tribrom-2, 4, 6-amino-3-phenol erhalten. Nun werden aber bei einer jeden Reaktion, bei der gleichzeitig drei Wasserstoffatome im Kern des *m*-Aminophenols ersetzt werden, die eintretenden Substituenten von der Aminogruppe nach denselben Stellen des Kernes hindirigiert wie von der Hydroxylgruppe. Infolgedessen ist es natürlich unmöglich zu entscheiden, welcher Substituent bei der Reaktion Ikuta's stärker dirigiert habe. Bei der Chlorierung des *p*-Aminophenols, welche Schmitt und Andresen³ mitteilten, entsteht gleichfalls ein Trisubstitutionsprodukt. Aber die Konstitution dieser Verbindung ist nicht sicher genug, als daß man aus ihr irgendwelche Schlüsse ziehen dürfte. Weitere Reaktionen, in deren Verlauf Halogensubstitutionsprodukte der Aminophenole entstünden, sind aber, soweit ich die Literatur übersehe, nicht bekannt. Hier klafft also im Tatsachenmaterial eine Lücke.

In der Tat war man bisher bei Beurteilung der in Rede stehenden Frage hauptsächlich auf Erfahrungen angewiesen, die bei Derivaten der Aminophenole gewonnen wurden. Holleman⁴ bespricht in seinem Buch folgende hieher gehörige

¹ Vgl. Holleman, l. c., p. 466.

² Am., 15, 44.

³ Journal für prakt. Chemie, 23, 437 (1880).

⁴ L. c. p. 421.

Untersuchungen. Hodurek¹ hat ein zuerst in der chemischen Industrie erhaltenes Bromphenacetin, das bei der Bromierung von Phenacetin entsteht, untersucht und nachgewiesen, daß dieser Substanz die Struktur eines Brom-2-acetylamino-4-phenetols zukommt. Ferner haben Reverdin und Düring² *o*-Phenacetin bromiert und sind so zum Brom-4-acetylamino-2-phenol gelangt. In diesen Fällen ist also der Verlauf der Substitution durch die dirigierende Kraft der Äthoxylgruppe bestimmt.

Holleman hat ferner die bisher publizierten Nitrierungsversuche, die mit Derivaten der Aminophenole angestellt wurden, in einer Tabelle³ zusammengefaßt. Aber diese Tabelle, die übrigens kein einheitliches Bild liefert, zeigt, daß keine einzige von den zur Nitrierung gelangten Verbindungen eine freie Aminogruppe enthielt; samt und sonders handelt es sich um Acetylderivate von verschiedenen Äthern der Aminophenole.

Wenn nun auf Grund solcher Arbeiten irgend eine Meinung darüber ausgesprochen wird, ob die Aminogruppe oder ob die Hydroxylgruppe stärker dirigierend wirke, so wird hierbei offenbar die Annahme gemacht, daß das Verhalten der Hydroxylgruppe dasselbe sei wie das Verhalten der Alkoxygruppe und das Verhalten der freien Aminogruppe dasselbe wie das der acetylierten. Gegen einen solchen Analogieschluß ist ja wohl auch nichts einzuwenden, solange ihm nicht die Tatsachen widersprechen. Letzteres ist nun aber der Fall.

Möhlau und Öhmichen⁴ stellten durch Bromierung von *o*-Phenetidin einen dibromierten Äther her, für den sie die Struktur eines Dibrom-3, 5-amino-2-phenetols nachwiesen. Ferner zeigte ich in einer früheren Arbeit,⁵ daß bei der Bromierung des *p*-Phenetidins Dibrom-3, 5-amino-4-phenetol entsteht. In diesen Fällen zeigt also die Aminogruppe die größere dirigierende Kraft.

¹ Berl. Ber., 30, 477 (1897).

² Berl. Ber., 32, 159 (1899).

³ L. c., p. 422.

⁴ Journal für prakt. Chemie, 24, 483 (1881).

⁵ Monatshefte für Chemie, 36, 125 (1915).

Wenn man die zuletzt erwähnten Befunde mit den vorher besprochenen Angaben von Hodurek sowie Reverdin und Düring vergleicht, so sieht man, daß eintretende Bromatome in den freien Basen andere Stellen des Kernes besetzen als in den acetylierten. Demnach ist es nicht angezeigt, vom Verhalten der acetylierten Aminogruppe auf das der freien Gruppe zu schließen. Der einzelne Substituent ist eben ein empfindliches Gebilde, das eine Änderung seiner Zusammensetzung mit einer Änderung seiner Eigenschaften erwidert.

Wenn es nun aber nicht angeht, die dirigierende Kraft der Aminogruppe aus Erfahrungen an der Acetylaminogruppe per analogiam zu erschließen, dann muß es natürlich auch fraglich erscheinen, ob man von der Äthoxylgruppe ohne weiteres auf die Hydroxylgruppe schließen darf. Zu einer sicheren Klarstellung des Sachverhaltes ist es vielmehr notwendig, Reaktionsprodukte der Aminophenole selbst zu fassen und zu identifizieren. Wir haben gesehen, daß das Tatsachenmaterial in dieser Hinsicht lückenhaft ist. Diese Lücke will die vorstehende Arbeit ausfüllen helfen.

Es wurde zunächst die Bromierung des *p*-Aminophenols studiert. Es ist nicht ganz einfach, auf diesem Wege Substitution zu erzielen; wirkt doch Brom auf *p*-Aminophenol nach der älteren Literatur¹ hauptsächlich oxydierend, nicht aber substituierend. Gleichwohl gelang es, Kernsubstitution zu erzielen. Das unmittelbare Substitutionsprodukt analysenrein zu erhalten, glückte zwar nicht, wohl aber führte die Äthylierung der Hydroxylgruppe zu einem Körper, der mit aller Sicherheit agnosziert werden konnte. Es war das Dibrom-3, 5-amino-4-phenetol. Die beiden Bromatome hatten also im *p*-Aminophenol die *o*-Stellen neben der Aminogruppe besetzt; diese Gruppe hatte stärker dirigiert als die Hydroxylgruppe. Hierauf wurde *p*-Acetylaminophenol der Bromierung unterworfen. Hierbei entstand eine Verbindung, die im Schmelzpunkt mit dem Dibrom-2, 6-acetyl-amino-4-phenol übereinstimmte. Die weitere Untersuchung wies gleichfalls darauf hin, daß die angegebene Verbindung vorlag. Durch die Einführung der Acetylgruppe in die Aminogruppe ist also die

¹ Vgl. Beilstein, II, 716.

dirigierende Kraft der letzteren so geschwächt worden, daß nicht mehr sie, sondern die Hydroxylgruppe den Ort der Substitution bestimmt.

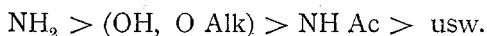
Außer diesen Versuchen wurde noch die Bromierung des *o*-Aminophenols studiert. Auf die Ergebnisse dieser Versuche möchte ich aber kein großes Gewicht legen; denn ob das Reaktionsprodukt tatsächlich Dibrom-3, 5-amino-2-phenol enthielt, wie ich vermute, vermochte ich nicht mit aller Sicherheit nachzuweisen. Bildeten doch in diesem Falle noch mehr als beim *p*-Aminophenol stark gefärbte, brom- und stickstoffhaltige Substanzen (vielleicht nach Art des Anilinschwarz und ähnlicher Körper gebaut) das Hauptprodukt der Reaktion.

Es seien nunmehr die in Betracht kommenden Substitutionsprodukte der Aminophenole und ihrer Derivate in folgender Tabelle zusammengefaßt.

Reaktion	Produkt	Autor
Bromierung des <i>p</i> -Aminophenols .	Dibrom-3, 5-amino-4-phenol	Fuchs ¹
<i>o</i> -Anisidins	Dibrom-3, 5-amino-2-anisol	Fuchs ²
<i>o</i> -Phenetidins.	Dibrom-3, 5-amino-2-phenetol	Möhlau und Öhmichen ³
<i>p</i> -Phenetidins	Dibrom-3, 5-amino-4-phenetol	Fuchs ⁴
<i>p</i> -Acetylamino- phenols	Dibrom-2, 6-acetylamino-4-phenol	Fuchs ⁵
Phenacetins	Brom-2-acetylamino-4-phenetol	Hodurek ⁶
<i>o</i> -Phenacetins	Brom-4-acetylamino-2-phenetol	Reverdin und Düring ⁷

¹ Diese Arbeit.
² Monatshefte für Chemie, 36, 130 (1915).
³ Journal für prakt. Chemie, 24, 483 (1881).
⁴ Monatshefte für Chemie, 36, 125 (1915).
⁵ Diese Arbeit.
⁶ Berl. Ber., 30, 477 (1897).
⁷ Berl. Ber., 32, 159 (1899).

Diese Tabelle zeigt, daß, wenigstens bei der Bromierung, die Aminogruppe stärker dirigiert als die Hydroxyl- und als die Alkoxygruppe und daß diese beiden Gruppen wieder stärker dirigieren als die Acetylaminogruppe. Demnach hätte die Substituentenreihe zu lauten:



In welcher Weise der Klammerausdruck aufzulösen ist, d. h. ob der Hydroxylgruppe oder der Alkoxygruppe die stärkere dirigierende Kraft zukommt, wäre durch besondere Versuche zu ermitteln.

Experimenteller Teil.

Bromierung des *p*-Aminophenols.

In mehreren Versuchen wurde *p*-Aminophenol (Kahlbaum) in Eisessig gelöst und unter guter Kühlung durch langsames Eintropfen einer Lösung von 2 Molen Brom in Eisessig bromiert. Das Ausfällen mit Wasser liefert ein nur schlecht filtrierbares Produkt. Unterwirft man nach erfolgtem Eintragen des Broms das Gemisch der Wasserdampfdestillation, so geht außer Essigsäure nichts über; Chinon ist im Reaktionsgemisch nicht nachweisbar. Das nunmehr gut filtrierbare Produkt muß nach seinen Gewichtsverhältnissen ein Substitutionsprodukt sein; es ließ sich aber nicht in krystallisierter Form erhalten. Es ist von schwarzbrauner Farbe und in Lauge sowie in heißen, konzentrierten Säuren nicht völlig löslich. Die Oxydation mit Bichromat und Essigsäure liefert ein Chinon, das im Bromgehalt und in den Eigenschaften bis auf den Schmelzpunkt mit dem Dibrom-3, 5-chinon¹ übereinstimmt; statt bei 129° bis 131° schmolz diese Substanz selbst nach der Reinigung durch Sublimation im Vakuum bei 118°.

Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung entweicht Ammoniak. Diazotierung war weder mit Salzsäure und Kaliumnitrit noch mit Kaliummetabisulfit und

¹ Vgl. Beilstein, III. Band, p. 336.

Salpetersäure nach Witt¹ deutlich zu erzielen. Eine Stickstoffbestimmung lieferte einen Wert, der um 10% niedriger war als der für Dibromaminophenol berechnete.

Angesichts dieser wenig befriedigenden Erfahrungen wurde der folgende Weg eingeschlagen, um klarere Resultate zu erzielen.

1 g *p*-Aminophenol wurde in einer Mischung von 5 Teilen Chloroform und 1 Teil Äther aufgelöst und mit Eis gut gekühlt. In die Lösung wurde unter stetem Rühren eine Lösung von 3 g Brom in 15 cm³ Chloroform mittels einer Bürette eintropfen gelassen. Nachdem alles eingetropf war, wurde das Becherglas mit dem Reaktionsgemisch in einen Vakuumexsikkator gebracht, der mit Chlorcalcium und einem Stänglein Kali beschickt war. Durch Anschalten an die Wasserstrahlpumpe wurde das Chloroform allmählich entfernt. Nach einigen Tagen war das Reaktionsprodukt vom Lösungsmittel völlig befreit. Das schwach grünliche, nur oberflächlich dunkel gefärbte Produkt — nahezu 2·5 g — wurde sofort weiterverarbeitet. Die Substanz wurde nämlich in einer gut schließenden Stöpselflasche mit 3 bis 4 Molen wässriger Kalilauge und etwa 2 g Diäthylsulfat unter häufigem Umschütteln 24 Stunden stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Mischung der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es ging ein Öl über, das im Destillat nach Zusatz weniger Tropfen Salzsäure beim Umschütteln erstarrte. Im Kolben hinterblieb ein harziger Rückstand. Die vierstündige Destillation hatte 0·8 g Substanz geliefert.

Diese Substanz war in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser unlöslich und krystallisierte aus Alkohol in Nadeln, die bei 80° schmolzen. Der Vergleich mit dem von mir gelegentlich einer früheren Arbeit² gewonnenen Dibrom-3, 5-amino-4-phenetol ergab die Identität beider Körper. Beide Stoffe wiesen die gleichen Löslichkeitsverhältnisse und die gleiche Krystallform auf. Die aus Phenetidin erhaltene Base schmolz wohl um etwa 1° niedriger, aber ein

¹ Berl. Ber., 42, 2953 (1909).

² Monatshefte für Chemie, 36, 125 (1915).

Mischschmelzpunkt ließ keine merkliche Depression erkennen. Endlich lieferten beide Verbindungen ein und dasselbe Acetyl-derivat.

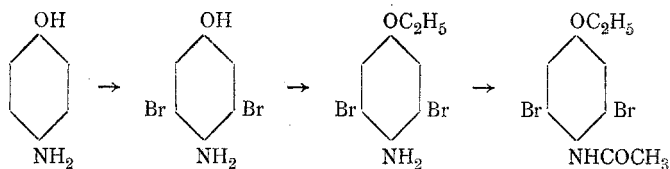
Jedes Produkt wurde für sich mit wenig Essigsäureanhydrid übergossen, 24 Stunden stehen gelassen und sodann mit Wasser zersetzt. Die beiden Acetyl-derivate erwiesen sich als identisch. Die acetylierte Base ist in Äther, Alkohol und heißem Wasser löslich und krystallisiert aus Wasser in spießigen Nadeln vom Schmelzpunkt 144°.

0·1066 g Substanz gaben 0·1380 g CO₂ und 0·0330 g H₂O.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₁₀ H ₁₁ O ₂ NBr ₂
C	35·56	35·61
H	3·44	3·26

Die durchgeführten Reaktionen ergeben folgendes Schema:



Bromierung des *p*-Acetylaminophenols.

p-Acetylaminophenol ist zuerst von Morse¹ durch Reduktion von *p*-Nitrophenol mit Zinn und Eisessig dargestellt worden. In Ermanglung dieser beiden Stoffe war ich zur Anwendung des folgenden Verfahrens gezwungen.

5 g *p*-Aminophenol wurden mit 5 g Essigsäureanhydrid überschüttet, wobei starke Erwärmung eintrat. Nachdem sich die Masse wieder abgekühlt hatte, wurde noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde so viel Natriumcarbonatlösung zugegeben, daß die Mischung noch deutlich nach Essigsäure roch, und abgesaugt. Aus Wasser mehrmals umkrystallisiert und mit Tierkohle entfärbt, bildete

¹ Berl. Ber., 11, 232 (1878).

das Produkt prismatische Krystalle vom Schmelzpunkt 168° bis 169° .¹ Die Ausbeute betrug 3 g reines Acetylderivat, während das Rohprodukt etwa 6 g gewogen hatte. Es scheint, daß beim Umkrystallisieren im offenen Gefäß Verluste eintraten.

0.1432 g Substanz gaben 0.3322 g CO_2 und 0.0781 g H_2O .

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$
C	63.28	63.51
H	6.06	5.96

Acetylamino-phenol wurde in ähnlicher Weise bromiert wie *p*-Aminophenol.

2 g Acetylamino-phenol wurden in Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 4.3 g Brom in Chloroform bei Zimmertemperatur bromiert. Als bald begann sich eine gelbliche, halbweiche Krystallmasse auszuscheiden. Nachdem alle Bromlösung eingetragen war, wurde das Chloroform verdunsten gelassen. In dem Maße, in dem dies geschah, wurde die ausgeschiedene Masse härter und heller. Schließlich hinterblieben 5 g einer rein weißen Substanz, die schwach nach Bromwasserstoff roch. Die Verbindung wurde im evakuierten Exsikkator über Chlorcalcium und Kali getrocknet und hierauf aus wässerigem Alkohol umkrystallisiert. Sie wurde so in schmalen Blättchen erhalten, welche in Wasser unlöslich, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich waren und bei 174° schmolzen. Dies ist der Schmelzpunkt, den Hölz² für den durch Acetylierung von Dibrom-2, 6-amino-4-phenol erhaltenen Dibrom-2, 6-acetylamino-4-phenol angibt.

Durch anhaltendes Kochen mit starker Kalilauge und darauffolgendes Ansäuern der erkalteten Lösung wurde ein Körper erhalten, der aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, eine krystallinische Masse vom Schmelzpunkt 190° bildete. Höchstwahrscheinlich lag also der bei

¹ Vgl. Beilstein, II. Band, p. 719; II. Erg. Bd., p. 401.

² Journal für prakt. Chemie, 32, 68 (1885).

dieser Temperatur schmelzende Dibrom-2, 6-amino-4-phenol¹ vor.

Ein Isomeres des aus Dibromphenetidin erhaltenen, im Vorangegangenen beschriebenen Acetylderivats wurde auf folgende Weise erhalten.

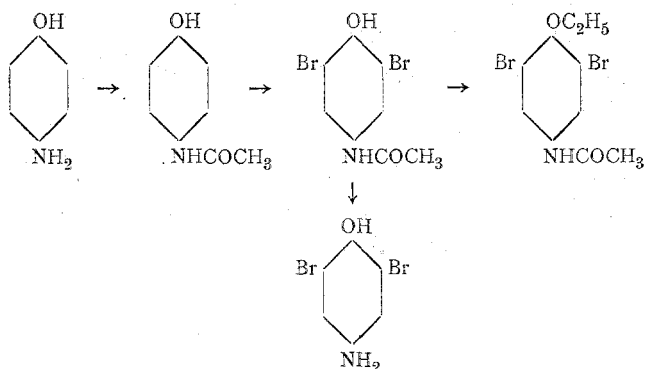
1 g des Bromierungsproduktes wurde in 30 cm^3 fünfteilnormaler Kalilauge gelöst und die Lösung mit einem halben Gramm Diäthylsulfat versetzt. Die anfänglich violett gefärbte Lösung schied beim Schütteln ein farbloses Öl aus, das bei fortgesetztem Schütteln zu einer schneeweißen Masse erstarrte. Die Mischung wurde nunmehr unter häufigem Schütteln so lange stehen gelassen, bis alle Öltröpfchen verschwunden waren und die weiße Masse sich gut abgesetzt hatte. Dies war nach einigen Stunden der Fall. Hierauf wurde der Körper abgesaugt; er ist in organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser unlöslich und krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 198°.

0·1928 g Substanz gaben 0·2543 g CO_2 und 0·0556 g H_2O .

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{10}H_{11}O_2NBr_2$
C	35·98	35·61
H	3·21	3·26

Demnach wurden folgende Reaktionen durchgeführt:



¹ Vgl. Beilstein, II. Bd., p. 729; II. Erg. Bd., p. 419.

***o*-Aminophenol und Brom.**

In einer früheren Arbeit¹ hatte ich die Erfahrungen mitgeteilt, die ich bei der Einwirkung von Brom auf *o*-Aminophenol in eisessigsaurer Lösung gewonnen hatte. Als die Reaktion auf ähnliche Weise wie beim *p*-Aminophenol durchgeführt wurde, waren die Resultate nicht viel erfreulicher.

1 g *o*-Aminophenol wurde in einer Mischung von Chloroform und Äther aufgelöst und mit der für die Dibromierung nötigen Menge Bromlösung in genau der gleichen Weise wie *p*-Aminophenol bromiert und weiterbehandelt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieben etwa 2 g hellbraune Substanz. Mehrfaches Auskochen der Substanz mit Ligroin, Behandeln der vereinigten Ligroinlösungen mit Tierkohle und Verdunsten des Ligroins lieferten eine geringe Menge rötlichgelber Substanz, die bei 138 bis 140° unscharf schmolz.

Nun haben Bamberger und Kraus² durch Behandeln von Tribrom-2, 4, 6-benzoldiazoniumnitrat mit Natronlauge und Reduktion des entstandenen Chinondiazids den Dibrom-3, 5-amino-2-phenol erhalten. Dieser Körper krystallisiert aus Ligroin in Nadeln vom Schmelzpunkt 145° und gibt mit Eisenchlorid sowie mit Chlorkalk gewisse Farbenreaktionen, bei denen nach anfänglicher Violettfärbung braunrote Färbung und noch später flockige Ausscheidung auftritt.

Als mit der oben erwähnten rötlichgelben Substanz diese Farbenreaktionen versucht wurden, ergab sich, daß die von den zitierten Autoren angegebene Violettfärbung nicht beobachtet werden konnte, wohl aber die darauf folgenden Erscheinungen.

¹ Monatshefte für Chemie, 36, 131 (1915).

² Berl. Ber., 39, 4249 (1906).