

Brombenzimidazole

Von

S. H. Dandegaonker und Dattu Shastri

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University,
Dharwar (Mysore), Indien

(Eingegangen am 9. Dezember 1964)

4-Brom-, 5-Brom- und 4,6-Dibrom-benzimidazol wurden synthetisiert und ihre UV-Spektren aufgenommen. Die Darstellung des 4,6-Dibrom-benzimidazols gelang durch Erhitzen von 2-Amino-4,6-dibromacetanilid oder 4,6-Dibrom-N,N'-diacetyl-o-phenyldiamin auf höhere Temperaturen. Die Bromierung von 2-Nitroanilin und 2-Methyl-5-brombenzimidazol wurde näher untersucht.

4-Bromo-, 5-bromo- and 4,6-dibromobenzimidazole have been prepared and their ultraviolet absorption spectra recorded. The synthesis of the latter was achieved by heating of either 2 amino-4,6-dibromoacetanilide or 4,6-dibromo-N,N'-diacetyl-o-phenylenediamine to higher temperatures. The bromination of 2-nitroaniline and 2-methyl-5-bromobenzimidazole has been investigated.

In den letzten Jahren hat die Chemie der Benzimidazole nach der Auffindung des 5,6-Dimethylbenzimidazols (I) als einem der Säurehydrolyseprodukte des Vitamins B₁₂ beträchtliches Interesse auf sich gezogen. Verschiedene Chlorbenzimidazole¹, ihre Zuckerderivate² sowie Chlor-, Chlornitro- und Amino-benzimidazole^{3, 4} sollen aktive Antimetaboliten sein. Einige Chlorbenzimidazole^{5, 6, 7} fanden Anwendung sowohl als Des-

¹ S. H. Dandegaonker, „Organic Summer School, Shilong“, May–June 1961, S. 128 (1963). Ministry of Scientific and Cultural Affairs, New Delhi 1.

² G. M. Timmis und S. S. Epstein, Nature [London] **184**, 1383 (1959).

³ J. R. E. Hoover und A. R. Day, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 4324, 5652 (1955).

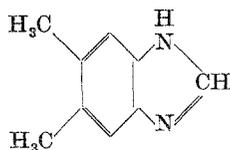
⁴ T. Suami und A. R. Day, J. Org. Chem. **24**, 1340 (1959).

⁵ C. Hannoun, Compt. rend. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **235**, 1340 (1952).

⁶ I. Tamm und M. M. Nemes, Virology **4**, 483 (1957).

⁷ A. H. Walters, Mfg. Chemist **26**, 270 (1955).

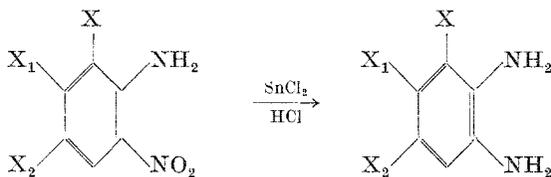
infizientien gegen Influenzaviren als auch in der Pathologie des Diabetes⁸. Eine große Anzahl von Chlorbenzimidazolen ist mit beträchtlichem Erfolg zur Krebstherapie⁹ sowie gegen Tumoren^{10, 11} herangezogen worden. Alle



außer zwei der von *Clemo* und *Swan*¹² und von *King* und Mitarbeitern¹³ synthetisierten Benzimidazolen erwiesen sich gegen Malaria als unwirksam. *Scott* und Mitarbeiter¹⁴ haben bei der Untersuchung der Rolle der Benzimidazole als spezifische Inhibitoren den Einfluß bestimmter Substituenten, wie Chlor-, Alkyl-, Nitro- und anderer Gruppen in verschiedenen Stellungen studiert und dabei festgestellt, daß nur Methionin die erzeugten Inhibitionen aufzuheben imstande war. Darüber hinaus üben Substituenten in Stellung 4 größeren Einfluß auf die Wirksamkeit aus als solche in Stellung 6.

In der vorliegenden Arbeit soll über die Synthese und die UV-Spektren einiger Brombenzimidazole berichtet werden.

Brom-*o*-phenyldiamine sind, wie wir bereits früher mitgeteilt haben^{15, 16}, zugänglich. Die Reduktion von Brom-2-nitroanilin mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure bei 80—85° ergab zum Unterschied von der Zinn-Salzsäure-Methode gute Ausbeuten (50—55%) an Brom-*o*-phenyldiamin.



- 1) X = Br, X₁ = X₂ = H
- 2) X₁ = Br, X = X₂ = H
- 3) X = X₂ = Br, X₁ = H

⁸ H. Kozo, K. Okamoto, T. Tah, N. H. Takenaka, T. Hayakawa und T. Ibaraki, Tohoku J. Exper. Med. **61**, Suppl. 3, 36 (1955).

⁹ E. C. Fisher und M. M. Joullie, J. Org. Chem. **23**, 1944 (1958).

¹⁰ A. Gelhorn und E. Hirschberg, Cancer Res., Suppl. **3**, 125 (1955).

¹¹ W. Knobloch, Chem. Ber. **91**, 2557 (1958).

¹² G. R. Clemo und G. A. Swan, J. Chem. Soc. [London] **1944**, 274.

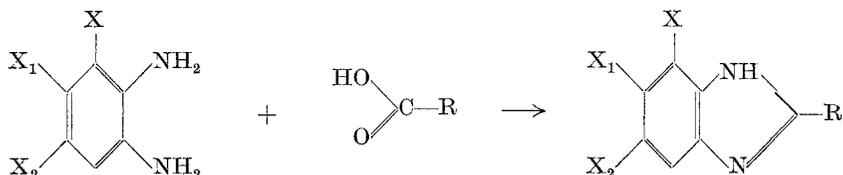
¹³ F. E. King, R. M. Acheson und P. C. Spensley, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1366.

¹⁴ D. B. M. Scott, M. L. Rogers und C. Rose, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2165 (1958).

¹⁵ S. H. Dandegaonker, unveröffentl. Versuche.

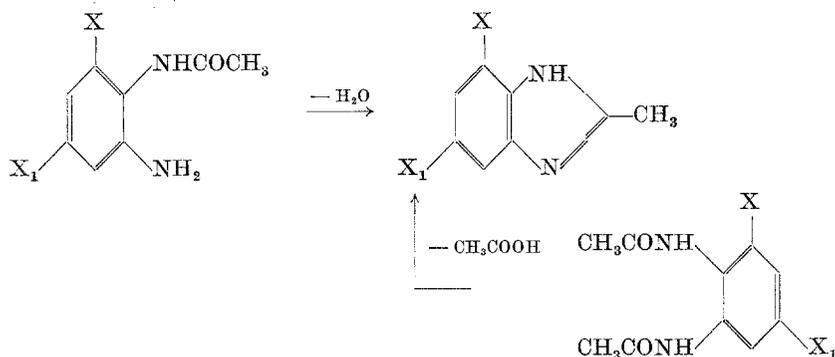
¹⁶ S. H. Dandegaonker und G. R. Revankar, J. Karnatak Univ. **6**, 25 (1961).

2-Alkylbrombenzimidazole sind nach dem Verfahren von *Cescon* und *Day*¹⁷ dargestellt worden; dieses ist eine Modifikation der allgemeinen Methode von *Phillips*¹⁸, nach welcher aber, ausgehend von Brom-o-phenyldiamin und einer aliphatischen Säure, nur entmutigend niedrige Ausbeuten an Benzimidazolen gewonnen werden konnten.



2-Arylbrombenzimidazole wurden in 70—80proz. Ausbeute aus Brom-o-phenyldiamin, aromatischen Säuren und Polyphosphorsäure¹⁹ als Kondensationsmittel erhalten.

Die Cyclisierung von o-Aminoacetanilid und symmetrischem Diacetyl-o-phenyldiamin führte ausschließlich zu Benzimidazolen; dies ist als weitere Bestätigung des von *Roeder* und *Day* vorgeschlagenen²⁰ Reaktionsmechanismus anzusehen, demzufolge an der NH-Gruppe wenigstens ein Wasserstoffatom für die Ringschlußreaktion zur Verfügung stehen muß.



Die Bromierung von 2-Methyl-5(6)-brombenzimidazol mittels Brom in Eisessig oder mit HBr und Wasserstoffperoxid ergab nur 2-Methyl-5,7(4,6)-dibrombenzimidazol, womit frühere Befunde²¹ bestätigt werden konnten.

¹⁷ L. A. *Cescon* und A. R. *Day*, J. Org. Chem. **27**, 581 (1962).

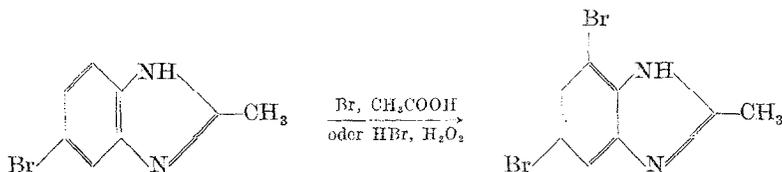
¹⁸ M. A. *Phillip*, J. Chem. Soc. [London] **1930**, 1409; **1928**, 3134.

¹⁹ D. W. *Hein*, R. J. *Alheim* und J. J. *Leavitt*, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 427 (1957). U.S. Patent 2 985 661, May 23 (1961). Chem. Abstr. **57**, 11 203 (1962).

²⁰ C. H. *Roeder* und A. R. *Day*, J. Org. Chem. **6**, 25, 29 (1941).

²¹ a) F. *Montonari* und R. *Passerini*, Boll. sci. facolta chim. ind. Bologna **11**, 42 (1953); b) Gazz. Chim. ital. **85**, 769 (1955).

Versuche zur Darstellung von 2-Nitro-6-bromanilin durch Bromierung von 2-Nitroanilin mit N-Bromsuccinimid führten ebenso wie die Sulfonierung von 2-Nitroanilin mit Chlorsulfonsäure zu 3-Nitro-2-aminobenzol-



sulfonsäure²² und anschließender Ersatz²³ der Sulfonsäuregruppe gegen Brom nur zu 2-Nitro-4-bromanilin. Diese Ergebnisse stehen in ausgezeichneter Übereinstimmung mit solchen von *Saymour* und *Salvin*²⁴, die bei der Sulfonierung von *o*-Nitroanilin mit rauchender Schwefelsäure ebenfalls nur 3-Nitro-4-aminobenzolsulfonsäure erhalten konnten.

Die in Äthylalkohol aufgenommenen Spektren einiger Benzimidazole sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Wir sind zu folgenden Schlußfolgerungen gelangt, die denen von *Leandri* und Mitarbeitern²⁵ ähnlich sind.

a) Halogensubstitution in beliebigen Stellungen im Benzolring des Benzimidazols führt zu keiner ausgeprägten bathochromen Verschiebung; hingegen bewirkt ein Phenylrest in Stellung 2 eine solche Verschiebung nach längeren Wellenlängen zu. Substitution eines solchen, in Stellung 2 befindlichen Phenylrestes mit OH-Gruppen führt zu einer weiteren Verschiebung sowohl der K-als auch der B-Banden, speziell jedoch der B-Banden unter gleichzeitiger Erhöhung der Intensität.

b) 5-Halogenbenzimidazole absorbieren im Vergleich zu 4-Halogenbenzimidazolen mit größerer Intensität bei längeren Wellenlängen. Dies stimmt mit den Verallgemeinerungen überein, zu denen *Burawoy* und Mitarbeiter²⁶ gelangt sind, und denen zufolge Verbindungen mit intramolekularen Wasserstoffbrücken eine geringere Intensität der Absorption zeigen.

Rabiger und *Joullié*²⁷ haben die bathochromen Verschiebungen angelegten Zuständen des Moleküls und nicht der Substitution durch ver-

²² *V. Migrdichian*, „Organic Syntheses“. Collect. Vol. 2, 1672.

²³ *N. I. Amiantov* und *V. A. Titkov*, Chem. Abstr. 27, 5315 (1933).

²⁴ *G. W. Seymour* und *V. S. Salvin*, U.S. Patent, 2 501 831 (1950). Chem. Abstr. 44, 6156 (1950).

²⁵ *G. Landri*, *A. Mangini*, *F. Montanari* und *R. Passerini*, Gazz. chim. ital. 85, 769 (1955).

²⁶ *A. Burawoy* und *J. T. Chamberlain*, J. Chem. Soc. [London] 1952, 2310, 3734; *A. Burawoy*, *M. Cacs*, *J. T. Chamberlain*, *F. Liversedge* und *A. R. Thompson*, *ibid.* 1955, 3727.

²⁷ *D. J. Rabiger* und *M. M. Joullié*, J. Chem. Soc. [London] 1964, 915; J. Org. Chem. 29, 476 (1964).

Tabelle 1. UV-Spektren der Benzimidazole



Benzimidazole	$\lambda_{\max}^{\text{log } \epsilon_{\max}}$	$\log \epsilon_{\max}$								
4(7)-Brom-2-methyl-	250	3,86	257	3,84	279	3,68	287	3,71	—	—
	Inf.		Inf.							
4(7)-Brom-2-(o-chlorphenyl)-	244	4,12	—	—	267	4,20	290	4,22	295	4,22
4(7)-Brom-2-(o-hydroxyphenyl)-	245	4,08	257	3,98	263	3,44	—	—	298	4,02
5(6)-Brom-2-methyl-	250	3,71	254	3,71	260	3,68	287	3,77	295	3,74
	Inf.									
5(6)-Brom-2-(o-chlorphenyl)-	248	3,03	258	3,96	265	2,93	—	—	303	3,05
	Inf.				Inf.		Inf.			
5(6)-Brom-2-(o-hydroxyphenyl)-	240	—	—	—	265	3,00	275	3,05	—	330
									Inf.	
4,6-Dibrom-2-methyl-	—	—	253	3,89	259	3,96	289	3,28	294	3,05
							Inf.			
4,6-Dibrom-2-(o-hydroxyphenyl)-	249	3,29	253	3,06	259	3,18	280	—	—	—
					265	3,07				
5,6-Dibrom-2-(o-chlorphenyl)-	231	4,41	253	4,49	264	4,45	—	—	303	4,33
					274	4,29			Inf.	350
2-Methyl- *	245	4,10	247	3,77	270	3,68	280	4,18	—	—
	243	3,79								
4(6)-Brom-2-methyl- **	243	3,70	248	3,75	275	3,75	280	3,75	—	—
			253	3,60			287	3,71		

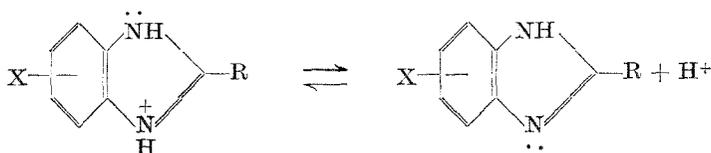
* Schmp. 160°¹⁸.

** Schmp. 137°; K. Fries, Ann. Chem. 454. 121 (1927).

Inf = Inflexion (Wendepunkte).

schiedene Gruppen und in verschiedenen Stellungen oder der Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zugeschrieben.

Jedoch sind hierdurch die spektralen Veränderungen und physikalischen Eigenschaften der Benzimidazole solange in nur unbefriedigender



Weise erklärbar, als nicht die Existenz intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen der NH-Gruppe und dem Halogen an C-4 oder C-7 angenommen wird.

Experimenteller Teil

Brom-o-phenylendiamin: 3-Brom-o-phenylendiamin, Sdp.₈ 125—126°, $n_D^{23} = 1,6275$ wurde in 68proz. Ausb. nach dem Verfahren von *Dandegaonker* und *Revankar*¹⁶ hergestellt. Bromierung von o-Nitroanilin ergab ein Gemisch aus 4,6-Dibrom-, 5-Brom- und 4-Brom-2-nitroanilin¹⁵, welches durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol getrennt werden konnte.

Reduktion der Brom-2-nitroaniline

20 g 4,6-Dibrom-2-nitroanilin wurden im Verlaufe einer Stunde in kleinen Anteilen zu der auf 80—85° gehaltenen, kräftig gerührten Lösung von 80 g Zinn(II)-chlorid in 100 ml HCl gegeben und anschließend unter Steigerung der Temp. auf 95° noch 1,5 Stdn. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit 10proz. KOH neutralisiert, mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen gewaschen und über NaOH getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol 10,3 g (= d. s. 66% d. Th.) 4,6-Dibrom-o-phenylendiamin vom Schmp. 81—82°.

4-Brom-o-phenylendiamin vom Schmp. 60—61° erhielt man in 65% Ausb. (22,8 g) durch Reduktion von 40 g 4-Brom-o-nitroanilin mit 160 g SnCl₂ in 200 ml HCl.

Die *Benzimidazole* wurden nach den folgenden Verfahren hergestellt:

a) Aus aliphatischen Säuren nach *Cescon* und *Day*¹⁷: 0,01 Mol 4-Brom-o-phenylendiamin, 0,015 Mol der Säure und 25 ml 5,5*n*-HCl kochte man 6 Stdn. unter Rückfluß und ließ sodann auskühlen. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde filtriert und das Filtrat sorgfältig mit 6*n*-NH₃ neutralisiert, wobei man die Temp. unter 10° hielt. Der Benzimidazolniederschlag wurde gewaschen, getrocknet und aus wäbr. Äthanol oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

b) Aus aromatischen Säuren nach der Polyphosphorsäuremethode¹⁹: 2,66 g (= 0,01 Mol) 3,5-Dibrom-o-phenylendiamin und 0,60 g (= 0,01 Mol) Eisessig wurden bei 100° zu gut gerührter Polyphosphorsäure hinzugefügt. Danach steigerte man die Temp. auf 150°, rührte noch 3 Stdn. und goß das Reaktionsgemisch in Eiswasser. Den abfiltrierten Niederschlag wusch man zur Neutralisation mit Na₂CO₃-Lösung, dann mit Wasser, und trocknete ihn.

Nach dem Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel erhielt man 1,8 g (= 60% d. Th.) 5,7-Dibrom-2-methylbenzimidazol vom Schmp. 214 bis 215° als weiße, glänzende Nadeln.

Die physikalischen Eigenschaften der nach diesen Methoden hergestellten Benzimidazole sind in den Tab. 2 bis 4 zusammengestellt.

Cyclisierung von 2-Aminoacetyl-4,6-dibromanilin

2,66 g (= 0,01 Mol) 3,5-Dibrom-*o*-phenylendiamin lieferten bei Erhitzen (30 Min.) mit 1,23 g (= 0,072 Mol) Acetanhydrid auf 100° und nach 1stdg. Stehen eine feste Masse. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Verdünnen abfiltriert, gewaschen und aus wäbr. Alkohol umkristallisiert: 2,6 g (= 84% d. Th.) 2-Amino-4,6-dibromacetanilid, Schmp. 186—187°, in Form blaßgelber Nadeln.

Durch 4stdg. Erhitzen von 1,5 g 2-Amino-4,6-dibromacetanilid auf 150 bis 160°, Abkühlen, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus wäbr. Alkohol erhielt man 1,1 g (= 75%) glänzende, dicke Platten von 2-Methyl-4,6-dibrombenzimidazol, Schmp. 214—215°.

*Pyrolyse des sym. Diacetyl-*o*-phenylendiamins*

2,66 g (= 0,01 Mol) 3,5-Dibrom-*o*-phenylendiamin wurden mit 3,06 g (0,03 Mol) Acetanhydrid 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt, die sich abscheidenden Anteile abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert: 2,9 g (= 89% d. Th.) sym. Diacetyl-3,5-dibrom-*o*-phenylendiamin in weißen Platten vom Schmp. 214—215°. Die Mischung mit 2-Methyl-4,6-dibrombenzimidazol schmolz bei 185—189°.

Zur Pyrolyse erhitzte man 1,75 g Diacetyl-3,5-dibrom-*o*-phenylendiamin 4 Stdn. auf 200—205° und arbeitete wie vorstehend beschrieben auf: 1,1 g (= 79%) 2-Methyl-4,6-dibrombenzimidazol, Schmp. 214—215°, glänzende dicke Platten. Bei der Mischschmelzprobe mit authent. Substanz trat keine Depression auf.

Bromierung von 2-Methyl-5(6)-brombenzimidazol

a) Unter Verwendung von elementarem Brom: Die Lösung von 1,6 g Brom in 10 ml Eisessig wurde zu 2,0 g 2-Methyl-5(6)-brombenzimidazol in 5 ml Eisessig hinzugefügt und 24 Stdn. stehen gelassen. Dann verdünnte man das Reaktionsprodukt mit Wasser, neutralisierte mit NaHCO₃, wusch mit Wasser, trocknete und kristallisierte aus wäbr. Alkohol um: 2,2 g (= 78,5%) 2-Methyl-4,6(5,7)-dibrombenzimidazol, farbl. Kristalle vom Schmp. 214 bis 215°. Beim Mischschmelzpunkt mit einer authent. Substanzprobe wurde keine Depression beobachtet.

b) Unter Verwendung von HBr und H₂O₂: Eine Lösung von 1 g 2-Methyl-5(6)-brombenzimidazol in 5 ml Eisessig wurde zu der Mischung aus 10 ml 48proz. HBr und 10 ml 30proz. H₂O₂ unter gleichzeitiger Kühlung in einem Eis-Kochsalzgemisch hinzugefügt. Nach dem Verdünnen und Neutralisieren mit Soda erhielt man 1,05 g (= 75%) 2-Methyl-4,6(5,7)-dibrombenzimidazol als weiße Platten vom Schmp. 214—215°. Keine Depression in der Mischschmelzprobe.

Bromierung von 2-Nitroanilin

a) Unter Verwendung von N-Bromsuccinimid: 9,0 g 2-Nitroanilin, 18,0 g wasserfreies FeCl₃ und 12 g N-Bromsuccinimid wurden gemischt und in 100 ml CCl₄ 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die sich abscheidenden festen

Tabelle 2. Benzimidazole



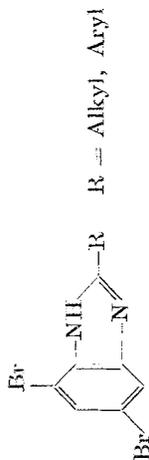
o-Phenylendiamin	Säure	Benzimidazole	Ausz. % d. Th.	Schmp. °C	Physikal. Eigenschaften	Summen-Formel	Stickstoff, %		Methode
							Gef.	Bef.	
3-Brom-	Monochlor-essig-	2-Chlormethyl-4(7)-brom-	60	118—119	blaßrote, glänzende Kristalle	$C_8H_6N_2BrCl$	11,83	11,43	A
3-Brom-	3-Chlorpropion-	2- β -Chloräthyl-4(7)-brom-	55	132—133	blaßrote, glänzende Kristalle	$C_9H_8N_2BrCl$	11,19	10,81	A
3-Brom-	<i>n</i> -Butter-	2- <i>n</i> -Propyl-4(7)-brom-	61	154—155	farblose Nadeln	$C_{10}H_{11}N_2Br$	12,33	11,71	A
3-Brom-	Benzoc-	2-Phenyl-4(7)-brom-	78	210—211	farblose Kügelchen	$C_{13}H_9N_2Br$	10,63	10,26	C
3-Brom-	o-Chlorbenzoc-	2-(o-Chlorphenyl)-4(7)-brom-	66	136—137	blaßgelbe Kristalle	$C_{13}H_8N_2BrCl$	9,15	9,11	C
3-Brom-	Salicyl-	2-(o-Hydroxyphenyl)-4(7)-brom-	68	272—273	blaßbraune Kügelchen	$C_{13}H_9N_2BrO$	9,91	9,69	C
3-Brom-	<i>p</i> -Toluyll-	2-(<i>p</i> -Methylphenyl)-4(7)-brom-	75	104—105	blaßgelbe, glänzende Nadeln	$C_{14}H_{11}N_2Br$	10,00	9,77	C
3-Brom-	Phenyl-essig-	2-Benzyl-4(7)-brom-	66	102—103	farblose Nadeln	$C_{14}H_{11}N_2Br$	9,74	9,77	C

Tabelle 3.



o-Phenylen- diamine	Säure	Benzimidazole	Aush. % d. Th.	Schmp. °C	Physikal. Eigenschaften	Summen-Formel	Stickstoff, %		Methode
							Gef.	Per.	
4-Brom-	Essig-	2-Methyl-	57	214—215	farblose Kügelchen	C ₈ H ₇ N ₂ Br	13,58	13,26	A
4-Brom-	Chloroessig-	2-Chlormethyl- 5(6)-brom-	56	249—251	amorphes Pulver	C ₈ H ₆ N ₂ BrCl	11,81	11,43	A
4-Brom-	3-Chlor- propion-	2-β-Chloräthyl- 5(6)-brom-	56	108—109	rote Kristalle	C ₉ H ₈ N ₂ BrCl	10,97	10,81	A
4-Brom-	n-Propion-	2-Äthyl-5(6)- brom-	60	155—156	blaßgelbe Kügelchen	C ₉ H ₉ N ₂ Br	12,49	12,45	A
4-Brom-	n-Butter-	2-n-Propyl-5(6)- brom-	59	127—128	blaßrote Kügelchen	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ Br	11,80	11,71	A
4-Brom-	Benzoc-	2-Phenyl-5(6)- brom-	75	200—201	blaßgelbe Kristalle	C ₁₃ H ₉ N ₂ Br	10,34	10,26	C
4-Brom-	o-Chlor- benzoc-	2-(o-Chlor- phenyl)-5(6)- brom-	69	97—98	kleine braune Kügelchen	C ₁₃ H ₈ N ₂ BrCl	9,04	9,11	C
4-Brom-	Salicyl-	2-(o-Hydroxy- phenyl)-5(6)- brom-	65	253—254	blaßbraune Kügelchen	C ₁₃ H ₉ ON ₂ Br	9,92	9,69	C
4-Brom-	p-Toluyl-	2-(p-Methyl- phenyl)-5(6)- brom-	62	129—130	blaßbraune Kügelchen	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ Br	9,96	9,76	C
4-Brom-	Phenyl- essig-	2-Benzyl-5(6)- brom-	64	152—153	farblos	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ Br	9,98	9,77	C

Tabelle 4.



o-Phenylendiamin	Säure	Benzimidazol	Aush., % d. Th.	Schmp. °C	Physikal. Eigenschaften	Summen-Formel	Stickstoff %		Methode
							Gef.	Ber.	
3,5-Dibrom-	Essig-	2-Methyl-4,6-dibrom-	60	214—215	farblose, glänzende Platten	$C_8H_6N_2Br_2$	9,53	9,65	D
3,5-Dibrom-	Chloressig-	2-Chlormethyl-4,6-dibrom-	56	172—173	blaßrote, kleine Kügelchen	$C_8H_5N_2Br_2Cl$	8,64	8,62	D
3,5-Dibrom-	3-Chlorpropion-	2- β -Chloräthyl-4,6-dibrom-	59	97—98	rote, glänzende Nadeln	$C_9H_7N_2Br_2Cl$	7,99	8,28	D
3,5-Dibrom-	n-Propion-	2-Äthyl-4,6-dibrom-	60	171—172	blaßgelbe, glänzende Platten	$C_9H_8N_2Br_2$	9,10	9,23	D
3,5-Dibrom-	n-Butter-	2-n-Propyl-4,6-dibrom-	61	207—208	blaßgelbe Platten	$C_{10}H_{10}N_2Br_2$	9,03	8,80	D
3,5-Dibrom-	Benzoe-	2-Phenyl-4,6-dibrom-	82	151—152	weiße Nadeln	$C_{13}H_8N_2Br_2$	8,17	7,95	C
3,5-Dibrom-	o-Chlorbenzoe-	2-(o-Chlorphenyl)-4,6-dibrom-	74	122—123	gelbe, glänzende Nadeln	$C_{13}H_7N_2Br_2Cl$	7,26	7,24	C
3,5-Dibrom-	Salicyl-	2-(o-Hydroxyphenyl)-4,6-dibrom-	73	272—273	braune, kleine Kügelchen	$C_{13}H_8N_2Br_2O$	8,03	7,61	C
3,5-Dibrom-	p-Toluyl-	2-(p-Methylphenyl)-4,6-dibrom-	66	112—113	blaßbraune, kleine Kügelchen	$C_{14}H_{10}N_2Br_2$	7,93	7,65	C
3,5-Dibrom-	Phenyl-essig-	2-Benzyl-4,6-dibrom-	67	203—204	weiße Nadeln	$C_{14}H_{10}N_2Br_2$	7,75	7,65	C

Methode A: Methode von *Phillips*¹⁸, 4*n*-HCl *Shriver*, 4*n*-HCl, Langzeitreaktion²⁸ Methode C: Polyphosphorsäuremethode^{19,28} Methode B: Modifizierte Methode von *Upson* und Methode D: *Cescon* und Methode D: *Deq*¹⁷, 5,5*n*-HCl

Anteile wurden abfiltriert und mit CCl_4 gewaschen. Von den vereinigten Filtraten wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus wäbr. Alkohol umkristallisiert: 4-Brom-2-nitroanilin, 7,0 g (= 45,9% d. Th.), Schmp. 110—111°. Das 6-Bromisomere scheint hierbei nicht gebildet zu werden.

b) Ersatz der Sulfonsäuregruppe gegen Brom:

23 g o-Nitroanilin wurden mit 28 ml Chlorsulfonsäure in 200 ml CCl_4 zunächst bei Zimmertemp. umgesetzt und anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verdünnte man den Rückstand mit Wasser und neutralisierte mit Na_2CO_3 .

27 g (= 1 Mol) Brom wurden zu der so erhaltenen, kräftig gerührten Mischung im Verlaufe einer Stunde zugesetzt, worauf sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden begann. Er wurde abfiltriert, getrocknet und aus wäbr. Alkohol umkristallisiert: 8 g (= 22,1%) 4-Brom-2-nitroanilin vom Schmp. 110—111°, welches im Mischschmelzpunkt mit einer authent. Probe keine Depression zeigte.