

## Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1933, Nr. 9.

— Abteilung B (Abhandlungen) —

13. September.

**247. Günther Schiemann und Tiän-Bau Miau:  
Über aromatische Fluorverbindungen. XVII. Mitteil.: Über Fluor-nitro-anisole<sup>1)</sup>.**

(Eingegangen am 11. Juli 1933.)

Im allgemeinen haben sich die von A. F. Holleman<sup>2)</sup> zusammengestellten Substitutions-Regeln auch bei den aromatischen Fluorverbindungen bewährt, wie in früheren Mitteilungen dieser Reihe mehrfach gezeigt werden konnte. So fügen sich zum Beispiel die von H. H. Hodgson und J. Nixon<sup>3)</sup> an den Nitroprodukten des *m*-Fluor-anisols festgestellten Tatsachen diesen Regeln. Um so verwunderlicher war es, daß E. L. Holmes und C. K. Ingold<sup>4)</sup> bei der Nitrierung von *o*-Fluor-anisol (I) ein Produkt erhielten, das sie in einzelne Isomere zerlegten; dabei soll ein *z*-Fluor-4-nitro-anisol vom Schmp. 52—52.5° nur 10% des Nitrierungsproduktes gebildet haben. Dagegen war eine Verbindung, in der die Nitrogruppe *p*-ständig zum Methoxyl war, als Hauptprodukt zu erwarten. Die Versuche zur Nitrierung von *o*-Fluor-anisol wurden von uns im Zusammenhange mit Untersuchungen über kern-fluorierte Amino-säuren<sup>5)</sup> aufgenommen. Wir erhielten dabei ein einheitliches Mono- und Dinitroprodukt, deren Konstitution sichergestellt werden konnte.

*o*-Fluor-anisol (I), das nach dem Borfluorid-Verfahren<sup>6)</sup> in Anlehnung an S. Kühne<sup>7)</sup> dargestellt wurde, lieferte bei der Nitrierung mit Salpetersäure verschiedener Konzentration, auch unter Zusatz von Eisessig und in besonders guter Ausbeute bei Gegenwart von Essigsäure-anhydrid, stets *z*-Fluor-4-nitro-anisol (II) vom Schmp. 104.6°. Um die Stellung der Nitrogruppe in dieser Verbindung sicherzustellen, wurde *z*-Fluor-4-nitro-

<sup>1)</sup> XVI. Mitteil.: W. Faber, Ztschr. Krystallogr. Mineral. **1933** (im Druck); XV. Mitteil.: L. Klemm, W. Klemm u. G. Schiemann, Ztschr. physikal. Chem. (A) Walden-Festheft [1933]; vergl. auch: Angew. Chem. **46**, 224 [1933].

<sup>2)</sup> A. F. Holleman, Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern [1910], S. 260.

<sup>3)</sup> H. H. Hodgson u. J. Nixon, Journ. chem. Soc. London **1928**, 1879; C. **1928**, II 1324.

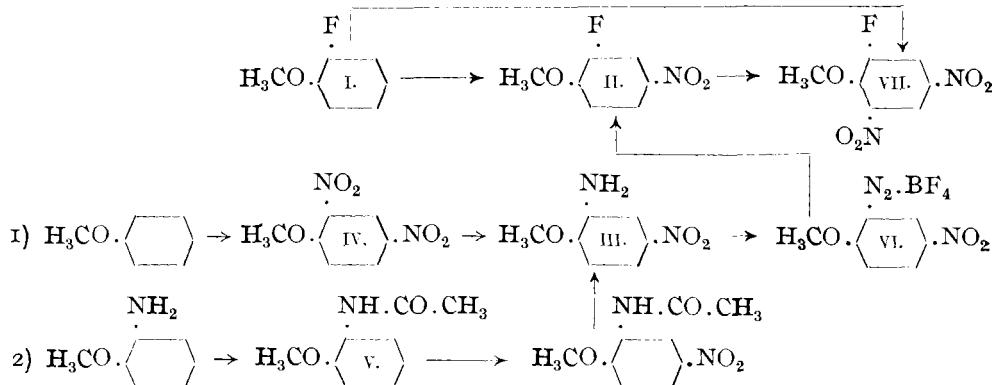
<sup>4)</sup> E. L. Holmes u. C. K. Ingold, Journ. chem. Soc. London **1926**, 1330/31.

<sup>5)</sup> G. Schiemann u. Mitarb., Über kern-fluorierte Amino-säuren, 1.—3. Mitteil.: B. **65**, 1435, 1439 [1932]; Journ. prakt. Chem. [2] **135**, 101 [1932].

<sup>6)</sup> G. Balz u. G. Schiemann, B. **60**, 1186 [1927].

<sup>7)</sup> G. Schiemann u. S. Kühne, Ztschr. physikal. Chem. (A) **156**, 414 [1931].

anisol auch aus 2-Amino-4-nitro-anisol (III) dargestellt. Dieses wurde auf zwei Wegen gewonnen:



Dinitrierung von Anisol nach R. Meldola, G. H. Woolcott und E. Wray<sup>8)</sup> und Reduktion von IV mit Ammoniumsulfid nach A. Cahours<sup>9)</sup>, sowie Nitrierung von *N*-Acetyl-*o*-anisidin (V) nach G. Freyss<sup>10)</sup> ergaben identische Produkte vom Schmp. 116°. Dieses 2-Amino-4-nitro-anisol (III) ließ sich durch das Borfluorid-Verfahren über das bisher unbekannte [2-Methoxy-5-nitro-phenyl]-diazoniumborfluorid (VI) vom Zers.-Pkt. 173° in 2-Fluor-4-nitro-anisol verwandeln, das sich nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt als identisch mit dem Produkt II der Nitrierung von *o*-Fluor-anisol erwies.

Der niedrige Schmelzpunkt, den Holmes und Ingold angeben, macht das Vorliegen von II in ihrem Nitrierungsprodukte von vornherein unwahrscheinlich, obwohl von ihnen ein gleiches Produkt vom Schmp. 52.5° ebenfalls aus 2,4-Dinitro-anisol (IV) über das Diazo-piperidid<sup>11)</sup> von III, allerdings nur in sehr geringer Menge, erhalten wurde. Die entsprechenden Chlor-, Brom- und Jodverbindungen schmelzen um 100°, womit der von uns gefundene Schmp. 104.6° sehr gut im Einklang ist, und werden ebenfalls als einzige Nitrierungsprodukte der Halogen-anisole erhalten<sup>12)</sup>. Auch 2-Fluor-4-nitro-phenol, das tiefer schmelzen sollte als das entsprechende Anisol (II), wurde inzwischen von Hrn. Dr.-Ing. Winkelmüller dargestellt und zeigte den Schmp. 77°.

Obwohl danach kein Zweifel bestand, daß die Verbindung vom Schmp. 104.6° 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) ist, wurde die Nitrierung von *o*-Fluor-anisol genau unter den Bedingungen, die die englischen Forscher angaben, wiederholt mit dem Ergebnis, daß auch unter diesen Bedingungen in 68-proz. Ausbeute, also als Hauptprodukt, die gleiche Substanz vom Schmp. 104.6° entstand. Außer ihr konnte nur unverändertes *o*-Fluor-anisol gefaßt werden. Das Fluor-nitro-anisol vom Schmp. 52–52.5°, das Holmes und Ingold beschrieben, könnte nach der Analyse ein Isomeren-Gemisch gewesen sein; wahrscheinlich war es ein durch *o*-Fluor-anisol und vielleicht Dinitroprodukt

<sup>8)</sup> R. Meldola, G. H. Woolcott u. E. Wray, Journ. chem. Soc. London **69**, 1330 [1896]. <sup>9)</sup> vergl. A. Cahours, A. **74**, 301 [1850].

<sup>10)</sup> G. Freyss, C. **1901**, I 739.

<sup>11)</sup> vergl. hierzu das Verfahren zur Darstellung aromatischer Fluorverbindungen von O. Wallach, A. **235**, 255 [1886].

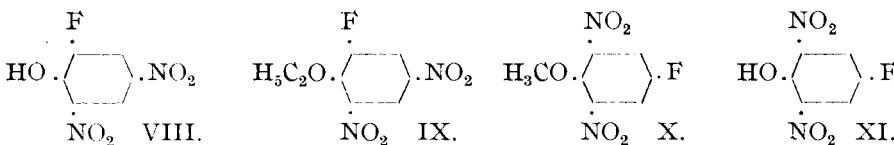
<sup>12)</sup> F. Reverdin u. Mitarb., B. **29**, 2598 [1896], **32**, 156, 2622 [1899].

verunreinigtes II oder gar fluor-freies *p*-Nitro-anisol (Schmp. 54°). Als einheitliches *z*-Fluor-4-nitro-anisol ist es jedenfalls aus der Literatur zu streichen. Auch die Folgerungen aus dem Verhältnis, in dem die Isomeren bei der Nitrierung von *o*-Fluor-anisol entstanden, entbehren demnach der experimentellen Grundlage.

Das gleiche *z*-Fluor-4-nitro-anisol (II) vom Schmp. 104.6° wurde neben einem unten beschriebenen Dinitroprodukt erhalten, als versucht wurde, ebenfalls genau nach den Angaben von Holmes und Ingold<sup>13)</sup> *o*-Fluor-anisol mit rauchender Salpetersäure zu dinitrieren. Dagegen konnte eine Dinitrierung durchgeführt werden, als entsprechend den Literatur-Angaben für die höhere Nitrierung von Anisol<sup>8)</sup> oder Chlor-anisol<sup>14)</sup> Nitriersäure unter 0° zur Einwirkung gebracht wurde. Sowohl aus *o*-Fluor-anisol (I) als auch aus dem oben beschriebenen *z*-Fluor-4-nitro-anisol (II) wurde ein gelbes Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 165°, Sdp.<sub>12</sub> 167°, Sdp.<sub>0,5</sub> 128.5° erhalten. Die Ausbeute an diesem *z*-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII) betrug im ersten Falle 93 %, bei der Nitrierung von II immerhin über 50 %.

Wie zu erwarten war, ließ sich aus dem Rohprodukt dieser Nitrierung stets nur eine einheitliche Verbindung isolieren, wie insbesondere daraus hervorgeht, daß auch durch ältere Destillation keine wesentliche Veränderung des Siedepunktes auftrat. Es sind eben die zur Methoxygruppe *p*- und *o*-ständigen Wasserstoffe für die Substitution besonders bevorzugt. Die *p*-Direktionskraft des Fluors scheint demgegenüber keine oder nur in ganz untergeordnetem Maße eine Rolle zu spielen.

Die Stellung der Nitrogruppen im Nitroprodukt VII geht erstens daraus hervor, daß es nicht nur aus *o*-Fluor-anisol (I), sondern auch aus dessen Mononitro-verbindung (II) erhalten wurde. Zweitens wurde unter bestimmten, wenig abgeänderten Nitrierbedingungen unter Verseifung der Methoxygruppe ein *z*-Fluor-4,6-dinitro-phenol (VIII) vom Schmp. 102° als Nebenprodukt erhalten, was nur verständlich ist durch die gleichzeitige *o*- und *p*-Stellung der Nitrogruppen zur Methoxygruppe.



Ferner wurde das gleiche Nebenprodukt VIII auch aus dem Produkte der Nitrierung von *o*-Fluor-phenetol erhalten. Diese wurde vorgenommen, da es immerhin auffiel, daß die Dinitrierung von *o*-Fluor-anisol eine flüssige Verbindung lieferte. Aber in Übereinstimmung damit war auch *z*-Fluor-4,6-dinitro-phenetol (IX) ein gelbes Öl vom Sdp.<sub>13</sub> 168°.

Eine Darstellung der Verbindung VIII aus *o*-Fluor-phenol wurde nicht durchgeführt, weil bei dessen Dinitrierung noch Isomerie-Möglichkeiten bestehen. Übrigens wird bei der Nitrierung von *z*-Chlor-4-nitro-anisol ebenfalls *z*-Chlor-4,6-dinitro-anisol als einziges Produkt<sup>14)</sup> erhalten, und dieses hat wiederum einen wesentlich tieferen Schmp. (37°) als *z*-Chlor-4-nitro-anisol (95°), wie auch *z*-Brom-4,6-dinitro-anisol wesentlich tiefer schmilzt (48°) als *z*-Brom-4-nitro-anisol (106°).

Das von Holmes und Ingold aus *o*-Fluor-anisol mit rauchender Salpetersäure erhaltenen und von ihnen als Dinitro-fluor-anisol angesprochene Produkt vom Schmp. 87°,

<sup>13)</sup> a. a. O., S. 1329/30.

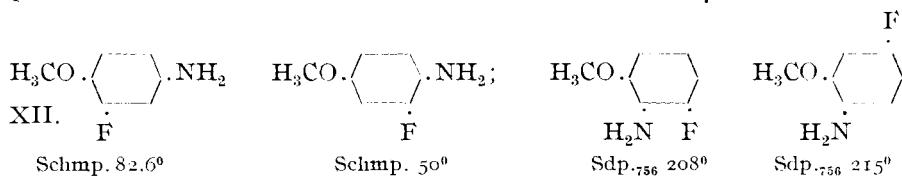
<sup>14)</sup> F. Reverdin u. K. Philipp, B. 38, 3775 [1905].

für das sie übrigens keine Stickstoff-Bestimmung angegeben haben, dürfte unreines 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) oder teilweise verseifte Dinitroverbindung (VII) gewesen sein.

Auch *p*-Fluor-anisol, dessen Mononitrierung bereits F. Swarts<sup>15)</sup> beschrieben hat, wurde dinitriert. Dabei wurde in über 50-proz. Ausbeute 4-Fluor-2,6-dinitro-anisol (X) in fast weißen Nadeln vom Schmp. 82.7° erhalten. Die Stellung der Nitrogruppe ergab sich hier ohne weiteres daraus, daß gleichzeitig etwas Fluor-dinitro-phenol vom Schmp. 50—50.2° erhalten wurde, das offenbar identisch war mit dem von F. Swarts beschriebenen 4-Fluor-2,6-dinitro-phenol (XI) vom Schmp. 50.2°.

Es zeigte sich also auch bei der Dinitrierung von *p*-Fluor-anisol, ebenso wie bei seiner Mononitrierung und den Nitrierungen der *o*-Verbindung, daß die Stellung der Nitrogruppe durch die Methoxygruppe und nicht durch das Fluor bestimmt wird.

Da Holmes und Ingold<sup>16)</sup> angeben, daß ihr als 2-Fluor-4-nitro-anisol angesprochenes Nitrierungsprodukt bei der Reduktion fluor-freies *p*-Anisidin ergab, reduzierten auch wir unsere Verbindung II. Ohne Abspaltung von Fluor, die übrigens allen bisherigen Erfahrungen bei der Reduktion aromatischer Fluor-nitro-verbindungen widersprechen würde, konnte in guter Ausbeute 2-Fluor-4-amino-anisol (XII) in rein weißen Nadeln vom Schmp. 82.6° dargestellt werden. Sein Verhalten entspricht durchaus demjenigen der Isomeren, die kürzlich H. H. Hodgson und J. Nixon<sup>17)</sup> auf entsprechendem Wege dargestellt haben; bisher sind also je 2 fluorierte *p*- und *o*-Anisidine bekannt:



Aus 2-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII) konnte mit Zinnchlorür in alkoholisch-salzsaurer Lösung ein 2-Fluor-nitro-anisidin vom Schmp. 108.5° in gelben Nadeln erhalten werden, dessen Benzoylverbindung bei 100° schmolz und dem sicherlich die Formel eines 2-Fluor-4-nitro-6-amino-anisols (XIII) zukommt. Es liegen zahlreiche Erfahrungen darüber vor, daß bei derartiger Reduktion mit Zinnchlorür die *o*-ständige Nitrogruppe angegriffen wird, dagegen die *p*-ständige unverändert bleibt<sup>18)</sup>.

Es sei noch erwähnt, daß eine Teil-reduktion von VII mittels Schwefelwasserstoffs in ammoniakalischer Lösung entsprechend der oben erwähnten Darstellung von III nach Cahours ebensowenig wie mit Natriumbisulfid zum Ziele führte, da das erhaltene Produkt hartnäckig Schwefel festhielt. Deshalb ist die Reduktion mit Zinnchlorür nach A. Kékulé, R. Anschütz und F. Heusler<sup>18)</sup> vorzuziehen.

<sup>15)</sup> F. Swarts, C. 1913, II 760.

<sup>16)</sup> a. a. O., S. 1330.

<sup>17)</sup> H. H. Hodgson u. J. Nixon, Journ. chem. Soc. London 1931, 981.

<sup>18)</sup> A. Kékulé, Chemie d. Benzolderivate [1867], Bd. I, 147; R. Anschütz u. F. Heusler, B. 19, 2161 [1886]; vergl. auch J. Houben, Die Methoden d. organ. Chemie [1925], Bd. II, 383.

### Beschreibung der Versuche.

#### Zur Darstellung von *o*- und *p*-Fluor-anisol, sowie *o*-Fluor-phenetol.

Möglichst klein-krystallines salzsäures *o*-Anisidin, bereitet aus 123 g Base vom Sdp.<sub>14</sub> 110—111° und 250 ccm konz. Salzsäure durch schnelles Abkühlen der Mischung, wurde mit einer Lösung von 74 g Natriumnitrit in 130 ccm Wasser bei —5° bis 0° diazotiert. Beim Zugeben von 280 ccm gekühlter Borfluorwasserstoffsäure zur kalt filtrierten Diazoniumchlorid-Lösung schied sich *o*-Methoxyphenyl-diazonium-borfluorid<sup>7)</sup> aus, manchmal erst nach einigem Reiben. Zur Vervollständigung der Abscheidung mußte man stets etwa 1/4 Stde. reiben und bei guter Kühlung 1/2 Stde. stehen lassen. Die erhaltenen 114 g entsprechen genau der früher erzielten Ausbeute. Auch die Zersetzung des Salzes und die Reinigung des erhaltenen *o*-Fluor-anisol (I) entsprachen den früheren Angaben. In gleicher Weise wurde *p*-Fluor-anisol aus *p*-Anisidin dargestellt und entsprechend auch *o*-Fluor-phenetol aus *o*-Phenetidin erhalten.

#### 2-Fluor-4-nitro-anisol (II).

1) Nitrierung von *o*-Fluor-anisol (I): a) Zu einem Gemisch von 10 ccm rauchender Salpetersäure ( $d = 1.50$ ) und 15 g Eisessig wurden bei 0° 30 g I hinzugeropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde vom Festen abgesaugt und zu dem Filtrat wieder (5 ccm) rauchende Salpetersäure hinzugesetzt. Dies wurde wiederholt, bis das Filtrat kein Öl mehr enthielt, wozu weitere 10 ccm Salpetersäure in 2 Tagen gebraucht wurden. Das zunächst rötliche 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol in weißen Nadeln vom Schmp. 103.6—104.6° und in einer Ausbeute von 59% (24 g) erhalten.

0.1218 g Sbst.: 0.2194 g CO<sub>2</sub>, 0.0392 g H<sub>2</sub>O. — 0.1205 g Sbst.: 8.4 ccm N (17°, 753 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>NF (171). Ber. C 49.1, H 3.5, N 8.2. Gef. C 49.1, H 3.6, N 8.1.

b) Genau den Angaben von E. L. Holmes und C. K. Ingold<sup>16)</sup> folgend, wurden 6.5 g I in 25 g Essigsäure-anhydrid mit einem Gemisch von 2.2 ccm rauchender Salpetersäure ( $d = 1.50$ ) und 1 ccm Essigsäure bei 0° tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde nach etwa 4 Stdn. in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde geteilt: Bei der einen Hälfte wurde gemäß der englischen Vorschrift das nach Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl mit Kali getrocknet. Bei der anderen Hälfte wurde zur Vermeidung nachträglicher Verseifung vom Trocknen mit Kali abgesehen. Im ersten Teil schied sich unmittelbar nach Zugabe des Kalis, im übrigen nach 3-tägigem Stehenlassen, 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) aus, das nach 1-maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 104.6° schmolz. Aus dem von den Krystallen abgesaugten Öl konnte noch etwas II gewonnen werden, im ganzen 6 g, entsprechend einer Ausbeute von 68%.

c) Auch durch Eintragen von I in konz. Salpetersäure ( $d = 1.43$ ) ergab sich bei Anwendung von 1 Mol. Säure die gleiche Verbindung vom Schmp. 103—104° (Misch-Schmp. 103.6—104.6°). — d) Ebenfalls genau nach den Angaben von Holmes und Ingold<sup>4)</sup> für eine Dinitrierung von 1 g *o*-Fluor-anisol wurden 4 g I durch eine feine Capillare in 8 ccm rauchende Salpetersäure ( $d = 1.50$ ) bei —10° eingetropft. Nach Aufgießen auf Eis schied sich eine halbfeste Masse aus, deren krystalliner Teil nach Abpressen des Öles bei 101° und nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 103.6° bis 104.6° schmolz. So wurden 2.5 g II (Misch-Schmp. mit obigem: 103.6—104.6°), d. h. eine Ausbeute von 46%, erhalten. Das mitentstandene Öl wurde durch Aufnahme in Äther und Trocknen gewonnen. Es siedete bei 162—165° unter 12 mm, dürfte also

dem unten beschriebenen 2-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII) vom Sdp.<sub>12</sub> 164—164.5° entsprechen. Es wurde in 22-proz. Ausbeute (1.5 g) erhalten.

Als Nitriervorschrift zur Darstellung von 2-Fluor-4-nitro-anisol empfiehlt sich das Arbeiten mit rauchender Salpetersäure unter Zusatz von Essigsäure-anhydrid nach b). Damit erzielten wir stets gute Ausbeuten.

2) 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) aus 2-Amino-4-nitro-anisol (III).

Darstellung von III: a) Aus 90 g Anisol wurden nach R. Meldola, G. H. Woolcott und E. Wray<sup>19)</sup> mit Nitriersäure 57 g 2,4-Dinitro-anisol (IV) erhalten. Diese wurden genau nach A. Cahours<sup>20)</sup> durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die alkoholisch-ammoniakalische Lösung reduziert. Die erhaltenen 23 g 2-Amino-4-nitro-anisol (III) vom Schmp. 116° entsprachen einer Ausbeute von 48%. — b) 102 g N-Acetyl-*o*-anisidin (V) wurden in konz. Schwefelsäure und Eisessig mit 38.8 g (1 Mol.) Salpetersäure ( $d = 1.43$ ) nach G. Freyss<sup>19)</sup> nitriert. Durch Verseifung des erhaltenen 2-Acetamino-4-nitro-anisols mit 300 ccm konz. Salzsäure ergaben sich 39 g 2-Amino-4-nitro-anisol (III) vom gleichen Schmp. 116°.

Durch Diazotieren von 48 g dieses salzsäuren Nitro-anisidins (III) in 35 ccm konz. Salzsäure mit einer Lösung von 18 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser bei —3° und Versetzen der Diazoniumchlorid-Lösung mit 70 ccm konz. Borfluorwasserstoffsäure wurden 53 g [2-Methoxy-5-nitro-phenyl]-diazoniumborfluorid (VI) vom Zers.-Pkt. 173° erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 85%. Es ließ sich aus Wasser von 70° umkrystallisieren und wurde so in schönen, gelben Nadeln vom gleichen Zers.-Pkt. erhalten.

Eine Bestimmung des Diazo-Stickstoffs auf nassem Wege<sup>19)</sup> durch Zersetzung in verdünnter, ja sogar bis halbkonzentrierter Schwefelsäure ließ sich bei diesem und dem folgenden Diazoniumsalzen nicht durchführen. Aber Stickstoff-Bestimmungen nach Dumas ergaben ohne Schwierigkeiten gut stimmende Werte:

0.0957 g Sbst.: 13 ccm N (20°, 752 mm).  
 $C_7H_6O_3N_3BF_4$  (267). Ber. N 15.7. Gef. N 15.8.

Die trockne Zersetzung von 50 g dieses Diazoniumsalzes (VI) ergab einen harzigen Rückstand, aus dem durch Wasserdampf-Destillation 4 g 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) gewonnen werden konnten, entsprechend einer Ausbeute von 12.5%. Das erhaltene Produkt zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 103.6—104.6° und mit dem Nitriergungsprodukt von *o*-Fluor-anisol den gleichen Misch-Schmp.

2-Fluor-4-nitro-phenetol (Bearbeitet von W. Winkelmüller).

62 g salzsäures 4-Nitro-2-amino-phenetol<sup>20)</sup> wurden in 50 ccm konz. Salzsäure mit 22 g Natriumnitrit bei —5 bis +5° diazotiert. Auf Zusatz von 100 ccm konz. Borfluorwasserstoffsäure fielen 72 g [2-Äthoxy-5-nitro-phenyl]-diazoniumborfluorid in gelben Nadeln vom Zers.-

<sup>19)</sup> vergl. G. Schiemann u. R. Pillarsky, Mitteil. V, B. **62**, 3042 [1929].

<sup>20)</sup> Dargestellt nach F. Reverdin u. F. Düring, B. **32**, 164 [1899]: Aus 63 g *o*-Phenacetin wurden durch Nitrieren und Verseifen durch 3-stdg. Erwärmen des rohen Nitroproduktes vom Schmp. 190° mit der 4-fachen Menge konz. Salzsäure auf dem Wasserbade 51 g salzsäures 4-Nitro-2-amino-phenetol erhalten, entspr. einer 66-proz. Ausbeute.

Pkt. 171° aus, entsprechend einer Ausbeute von 90 %. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhöhte sich der Zers.-Pkt. auf 179°.

0.1029 g Sbst.: 13.25 ccm N (21°, 766 mm).

$C_8H_8O_3N_3BF_4$  (281). Ber. N 14.95. Gef. N 15.1.

Die Zersetzung von 48 g dieses Diazoniumsalzes verlief zunächst ruhig, gegen Schluß lebhaft und lieferte nach Wasserdampf-Destillation neben viel harzigem Rückstande 2.5 g 2-Fluor-4-nitro-phenetol in gelben Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 77° schmolzen. Die Ausbeute betrug also nur 6 % und ließ sich auch nicht erhöhen, wenn die Zersetzung statt über freier Flamme durch Erhitzen im Schwefelsäure-Bade bei etwa 200° vorgenommen wurde.

$C_8H_8O_3NF$  (185). Ber. C 51.9, H 4.3, N 7.6. Gef. C 52.4, H 4.8, N 7.8.

### 2-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII).

a) Dinitrierung von *o*-Fluor-anisol (I): Das klare Gemisch von 31.5 g *o*-Fluor-anisol (I) und 40 ccm konz. Schwefelsäure wurde unter gutem Rühren bei —5° bis 0° in eine Nitriersäure aus 30 ccm konz. Schwefelsäure und 27 ccm Salpetersäure ( $d = 1.51$ ) eingetropft. Nach 4-stündigem Stehenlassen wurde auf Eis gegossen, wobei sich eine halbfeste Masse oder ein Öl ausschieden, deren ätherische Lösung unter Zugabe von Eis mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet wurde. Nach Abdampfen des Äthers wurden durch 2-malige Destillation neben 1.5 g I vom Sdp.<sub>10</sub> 58—60° 48 g reines 2-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII) vom Sdp.<sub>10</sub> 164—165°, Sdp.<sub>11</sub> 165°, Sdp.<sub>12</sub> 167°, Sdp.<sub>0.5</sub> 128.5° erhalten. Es stellt ein gelbes, zähflüssiges Öl dar, das in Eis-Kochsalz-Mischung nicht und im Kohlensäure-Schnee glasartig erstarrte. Die Ausbeute betrug 93 %, bezogen auf umgesetztes Fluor-anisol.

0.2407 g Sbst.: 0.3432 g  $CO_2$ , 0.0509 g  $H_2O$ . — 0.2358 g Sbst.: 25.9 ccm N (21°, 761 mm).

$C_8H_8O_5N_2F$  (216). Ber. C 38.9, H 2.3, N 12.96. Gef. C 38.9, H 2.4, N 12.8.

b) Nitrierung von 2-Fluor-4-nitro-anisol (II): Eine klare Lösung von 3 g II in 10 ccm konz. Schwefelsäure wurde unter gutem Umrühren in ein Gemisch von 8.4 ccm rauchender Salpetersäure ( $d = 1.51$ ) und 14 ccm konz. Schwefelsäure bei —10° bis 0° eingetropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Nitriermischung auf Eis gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde, wie bei der Dinitrierung beschrieben, gewaschen, getrocknet und vom Äther befreit. Nach der Aufarbeitung und 2-maliger Destillation ergaben sich 2 g 2-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII) vom Sdp.<sub>10</sub> 164—165°, entsprechend einer 53-proz. Ausbeute.

2-Fluor-4,6-dinitro-phenol (VIII): Die beim Waschen der ätherischen Lösung des rohen Fluor-dinitro-anisols (VII) erhaltenen gelben Krystalle von Phenolat, die sich in Wasser ziemlich leicht lösten, ergaben beim Ansäuern gelbes 2-Fluor-4,6-dinitro-phenol (VIII) vom Schmp. 99°, das leicht in Benzol, Methanol und Alkohol, schwerer in Wasser löslich war und sich aus verd. Alkohol oder Ligroin umkristallisieren ließ, worauf es den Schmp. 102° hatte.

0.0854 g Sbst.: 10.4 ccm N (24°, 765 mm).

$C_8H_8O_5N_2F$  (202). Ber. N 13.9. Gef. N 14.2.

Das in gleicher Weise als Nebenprodukt der Nitrierung von *o*-Fluor-phenetol erhaltene Fluor-dinitro-phenol zeigte ebenfalls den Schmp. 101—102° und mit VIII den gleichen Misch-Schmp. Je länger die Nitriergemische stehen

blieben oder je höher sie sich erwärmten, desto mehr 2-Fluor-4,6-dinitrophenol konnte aus den Waschläufen erhalten werden.

2-Fluor-4,6-dinitro-phenetol (IX): 13 g 2-Fluor-phenetol wurden ebenso wie *o*-Fluor-anisol in 10 ccm konz. Schwefelsäure mit Nitriersäure aus 10 ccm konz. Schwefelsäure und 10 ccm rauchender Salpetersäure ( $d = 1.50$ ) nitriert und aufgearbeitet. Dabei ergab sich 2-Fluor-4,6-dinitrophenetol (IX) als schwach gelbliches, in Äther und warmem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol ziemlich leicht lösliches Öl vom Sdp.<sub>13</sub> 168°, von dem 11 g, entsprechend einer Ausbeute von 51%, rein erhalten wurden. Auch IX erstarrt in Eis-Kochsalz-Mischung nicht und in Kohlensäure-Schnee glasartig.

$C_8H_7O_5N_2F$  (230). Ber. C 41.7, H 3.04, N 12.2. Gef. C 41.9, H 3.2, N 12.14.

4-Fluor-2,6-dinitro-anisol (X): Die Nitrierung von 8 g *p*-Fluor-anisol, die in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst wurden, erfolgte mit einem Gemisch von 7 ccm konz. Schwefelsäure und 7 ccm rauchender Salpetersäure ( $d = 1.51$ ) in gleicher Weise. 4-Fluor-2,6-dinitro-anisol ließ sich sehr gut aus Alkohol umkristallisieren und bildete fast weiße Nadeln vom Schmp. 81.7–82.7°; die erhaltenen 7 g entsprechen einer Ausbeute von 51%.

$C_7H_7O_5N_2F$  (216). Ber. C 38.9, H 2.3, N 13.0. Gef. C 38.9, H 2.5, N 12.9.

Als Nebenprodukt wurde das von F. Swarts<sup>15)</sup> beschriebene 4-Fluor-2,6-dinitro-phenol (XI) vom Schmp. 50–50.2° (aus Schwefelkohlenstoff) erhalten.

2-Fluor-4-amino-anisol (XII): 12 g 2-Fluor-4-nitro-anisol (II) wurden mit 60 ccm konz. Salzsäure und 50 g Zinncchlorür 15 Min. gekocht. Das beim Kühlen mit Eis ausgeschiedene Zinndoppelsalz wurde unter Äther mit Sodalösung zersetzt. Eine Abspaltung von Fluor oder Fluorwasserstoff wurde nicht wahrgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Pottasche und Abdampfen des Äthers zeigten die 7 g 2-Fluor-4-amino-anisol (XII) den Schmp. 77–78°, nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 82.6°, waren rein weiß und hielten sich unzersetzt an der Luft. Die Ausbeute betrug über 70%.

0.1082 g Sbst.: 0.2362 g  $CO_2$ , 0.0552 g  $H_2O$ . — 0.1103 g Sbst.: 9.8 ccm N (24°, 760 mm).

$C_7H_8ONF$  (141). Ber. C 59.6, H 5.7, N 9.9. Gef. C 59.6, H 5.7, N 10.2.

Das salzaure Salz ließ sich gut aus Alkohol umkristallisieren und wurde in rein weißen Schuppen erhalten, die sich beim Erwärmen im Schmelzpunkts-Röhrchen zwischen 180° und 200° unter Dunkelfärbung zersetzen, ohne zu schmelzen.

0.1460 g Sbst.: 8.2 ccm  $n/10$ -AgNO<sub>3</sub>-Lösg. (nach Gay-Lussac).

$C_7H_8ONFCI$  (177.5). Ber. Cl 19.98. Gef. Cl 19.9.

2-Fluor-4-nitro-6-amino-anisol (XIII): Das Gemisch von 64 g 2-Fluor-4,6-dinitro-anisol (VII) und 230 ccm 96-proz. Alkohol wurde unter kräftigem Umrühren tropfenweise mit einer Lösung von 203 g Zinncchlorür in 226 ccm salzsäure-gesättigtem Alkohol bei 0° bis 10° versetzt. Nach 2-stdg. Stehenlassen bei Zimmer-Temperatur wurde der Alkohol bei etwa 20 mm weggedampft und der Rückstand unter Äther mit Pottasche zersetzt. Das Ausäthern machte wegen der schleimigen Ausscheidung von Zinnoxydhydrat Schwierigkeiten. Man lässt am besten nur kurze Zeit absitzen, trennt die untere Schicht ab und wiederholt dies mehrmals unter Umschwenken des Scheidetrichters; ein längeres Warten ist zwecklos. Der Rückstand der getrockneten ätherischen Lösung wurde aus Wasser um-

krystallisiert. Die so in gelben Nadeln vom Schmp. 108.5° erhaltenen 22 g 2-Fluor-4-nitro-6-amino-anisol (XIII) waren leicht löslich in Alkohol und Äther und entprachen einer Ausbeute von 40%.

0.1002 g Sbst.: 0.1659 g CO<sub>2</sub>, 0.0345 g H<sub>2</sub>O. — 0.1164 g Sbst.: 15.1 ccm N (21°, 765 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F (186). Ber. C 45.2, H 3.8, N 15.1. Gef. C 45.2, H 3.85, N 15.2.

Benzoylverbindung: Braune Nadeln vom Schmp. 99—100° (aus Alkohol).

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>F (290). Ber. N 9.7. Gef. N 9.6.

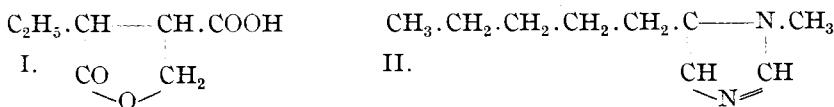
Hrn. Prof. Skita danken wir wiederum für Unterstützung durch Institutsmittel, sowie der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für Ausgangsmaterial. Hr. Direktor Dr.-Ing. C. Hachmeister der J. D. Riedel-E. de Haen A.-G. verschaffte uns freundlichst Borfluorwasserstoffsäure, wofür ihm gleichfalls bestens gedankt sei.

Hannover, Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule.

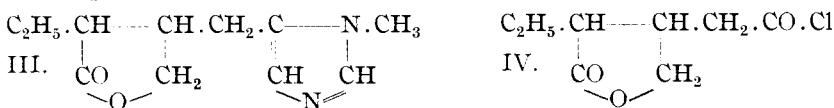
#### 248. N. A. Preobrashenski, A. F. Wompe und W. A. Preobrashenski: Struktur und Synthese des Iso-pilocarpins (II. Mitteil.).

(Eingegangen am 29. April 1933.)

Bis zur Gegenwart konnte die Synthese des Pilocarpins und seines Stereoisomeren, des Iso-pilocarpins, der wichtigsten Alkaloide der Jaborandi-Blätter, nicht verwirklicht werden, obgleich zahlreiche Versuche hierzu vorliegen. Wir erwähnen nur einige: Hardy und Calmels<sup>1)</sup>, Merck<sup>2)</sup>, Knudson<sup>3)</sup>, Petit und Polonowski<sup>4)</sup>, Frank Lee Pyman<sup>5)</sup>, Jean Sarasin<sup>6)</sup> u. a. Die Struktur des Pilocarpins und des Iso-pilocarpins darf man als endgültig feststehend betrachten nach den Arbeiten von A. E. Tschitschibabin und N. A. Preobrashenski<sup>7)</sup>, die das Produkt des oxydativen Zerfalls des Iso-pilocarpins, die optisch aktive und mit der aus Iso-pilocarpin erhaltenen identische Pilopsäure (I), synthetisch darstellten, und von Shiro Akabori und Shinji Numano<sup>8)</sup>, die das 1-Methyl-5-aminimidazol (II) synthetisierten und mit dem von Jowett<sup>9)</sup> aus Iso-pilocarpin erhaltenen Produkt identifizierten.



Auf Grund dieser Arbeiten bleibt nur die Formel III für das Pilocarpin bzw. Iso-pilocarpin möglich, da nach A. E. Tschitschibabin und N. A.



<sup>1)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **102**, 1116, 1251, 1562 [1886]; Bull. Soc. chim. France [2] **48**, 219 [1887]. <sup>2)</sup> Mercks Jahresber. **1896**.

<sup>3)</sup> Ber. Dtsch. pharmazeut. Ges. **6**, 164 [1896].

<sup>4)</sup> Bull. Soc. chim. France [3] **17**, 554 [1897].

<sup>5)</sup> Journ. chem. Soc. London **101**, 530—544 [1912].

<sup>6)</sup> Helv. chim. Acta **6**, 370—385 [1923]. <sup>7)</sup> B. **63**, 460—470 [1930].

<sup>8)</sup> B. **66**, 159 [1933]. <sup>9)</sup> Journ. chem. Soc. London **83**, 438 [1903].