

are $N_1 = 119.3$ and 128.0 ppm; $N_2 = 301.5$ and 295.7 ppm for $X = Cl$ and NO_2 respectively [11]. Thus we see that the hydrazine nitrogen N_1 appears at much higher field than the nitrogen resonances in our complexes by > 100 ppm suggesting that the azo-form **3** dominates in these molecules.

We conclude that ^{15}N -NMR. can be a powerful tool in the elucidation of molecular structure for such azo-complexes.

REFERENCES

- [1] R. Price in 'The Chemistry of Synthetic Dyes (Ed. K. Venkataraman) Academic Press 1970, vol. III, p. 249.
- [2] a) G. Schetty & E. Steiner, *Helv.* **57**, 2149 (1974);
b) E. Steiner, C. Mayer & G. Schetty, *Helv.* **59**, 364 (1976).
- [3] L. F. Farnell, E. W. Randall & A. I. White, *Chem. Commun.* **1972**, 1159.
- [4] P. S. Pregosin, H. Omura & L. M. Venanzi, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 2047 (1973).
- [5] A. Pidcock, R. E. Richards & L. M. Venanzi, *J. chem. Soc. A*, **1966**, 1707.
- [6] T. Axenrod, P. S. Pregosin, M. J. Wieder, E. D. Becker, R. B. Bradley & G. W. A. Milne, *J. Amer. chem. Soc.*, **93**, 6536 (1971).
- [7] P. S. Pregosin & L. M. Venanzi, unpublished results.
- [8] J. B. Lambert, G. Binsch & J. D. Roberts, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **51**, 735 (1964).
- [9] P. S. Pregosin, E. W. Randall & A. I. White, *J. chem. Soc. Perkin II* **1972**, 1.
- [10] See R. Lichter in 'The Determination of Organic Structures by Physical Methods' (Ed. F. Nachod & J. Zuckerman), Academic Press, New York 1971, vol. 4, p. 195 and references therein.
- [11] P. S. Pregosin & T. Axenrod, unpublished results.

43. Bemerkungen zur Synthese von 3-Aminotoluol-5-sulfonsäure und 2-Aminotoluol-3-sulfonsäure

von Alfred Courtin

Farbstoff-Forschung der SANDOZ AG, Basel

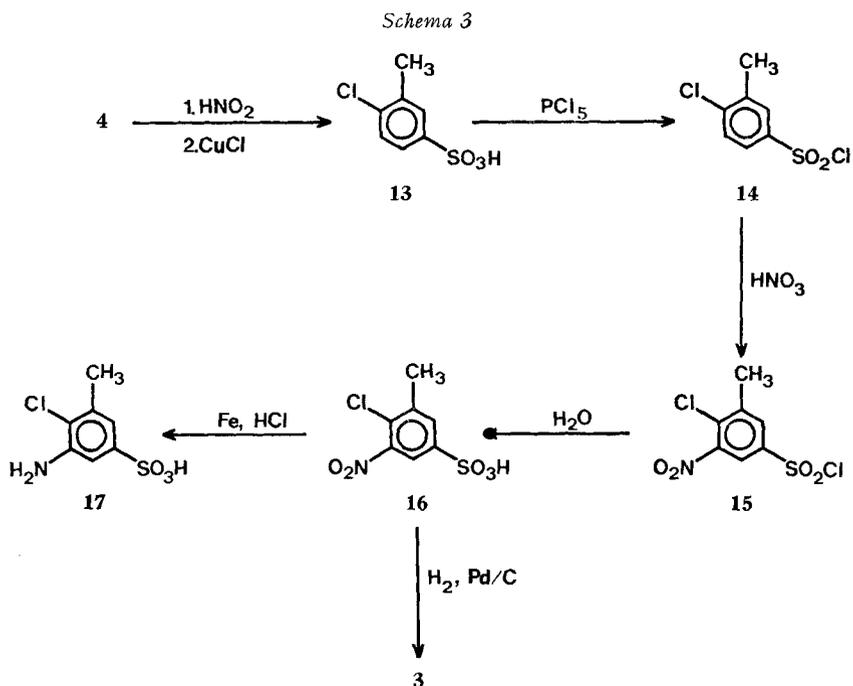
(25. VIII. 75)

Some comments on the synthesis of 3-aminotoluene-5-sulfonic acid and 2-aminotoluene-3-sulfonic acid. – *Summary.* Sulfonation of 3-nitrotoluene (**5**) yields predominantly the unsymmetrical isomer 5-nitrotoluene-2-sulfonic acid (**7**), and lesser amounts of 5-nitrotoluene-3-sulfonic acid (**6**), previously reported as the major product. The desired 5-aminotoluene-3-sulfonic acid (**3**) was synthesized in preparative amounts from 6-aminotoluene-3-sulfonic acid (**4**) via the following sequence of reactions: diazotation and Sandmeyer replacement to 6-chlorotoluene-3-sulfonic acid (**13**), nitration of the sulfonyl chloride **14** under suitable conditions to give isomer free 6-chloro-5-nitrotoluene-3-sulfonyl chloride (**15**), hydrolysis to the sulfonic acid **16** and finally, simultaneous hydrogenolysis and reduction to **3**. The isomeric **7** was unequivocally prepared from 2-amino-5-nitrotoluene (**9**) via two routes: 1) diazotation, Sandmeyer thiocyanatation to 5-nitro-2-thiocyanatotoluene (**10**), Na_2S reduction to the di(2-methyl-4-nitro-phenyl)-disulfide (**11**), treatment with nitric acid and chlorine to give 5-nitrotoluene-2-sulfonyl chloride (**12**) and finally alkaline hydrolysis to **7**; 2) Meerwein's SO_2 treatment of the diazonium salt derived from **9** leads directly to **12** and thence to **7**.

2-Aminotoluene-3-sulfonic acid (**1**) was prepared from the key intermediate 3-amino-2-nitrotoluene (**18**) via the same two routes used to prepare **7** from **9**. Both reaction sequences provided 2-nitrotoluene-3-sulfonyl chloride, the hydrolysis product of which was reduced to **1**. Inter-

führen. Nach [3] sollte nämlich diese Sulfonierungsreaktion einheitlich ablaufen, nach [4] entstehen neben 75% **6** noch 25% 5-Nitrotoluol-2-sulfonsäure **7**.

Bei der Nachbearbeitung dieser Reaktion wurde vorerst das rohe Sulfonierungsprodukt von **5** als Kaliumsalz NMR.-spektroskopisch untersucht¹⁾. Im Bereich der Methylprotonen traten bei 2,73 und 2,50 ppm zwei Singulette auf. Diese Feststellung liess vermuten, dass ein Gemisch von zwei isomeren 3-Nitrotoluolsulfonsäuren vorlag, und zwar, gemäss Integration über die Singulette der Methylprotonen, in einem Verhältnis von 60:40. Wurde nun das rohe Sulfonierungsgemisch nach *Béchamp* reduziert und vom erhaltenen Rohprodukt wiederum das NMR.-Spektrum aufgenommen, so konnten erneut zwei Singulette für Methylprotonen bei 2,51 und 2,27 ppm mit einem Integrationsverhältnis von 60:40 festgestellt werden. Nach dreimaliger Umkristallisation des 3-Nitrotoluolsulfonsäure-Gemisches aus Wasser konnten nur noch zwei einfache Signale bei 8,08 und 2,73 wahrgenommen werden. Die gereinigte Probe wurde zur 3-Aminotoluolsulfonsäure reduziert, deren NMR.-Spektrum – neben dem Singulett für drei Methylprotonen bei 2,51 ppm, dem Singulett für drei austauschbare Protonen bei 4,79 ppm und einem Multiplett für zwei aromatische Protonen bei 6,55 ppm – ein Dublett bei 7,68 ppm aufwies, dessen Kopplungskonstante von 9 Hz die *o*-Kopplung eines aromatischen Protons anzeigte. Dieses Spektrum stimmte mit der Struktur **3** nicht überein, war jedoch identisch mit demjenigen von 5-Aminotoluol-2-sulfonsäure (**8**) [5]. Die aus **8** und aus der zur Diskussion stehenden 3-Aminotoluolsulfonsäure hergestellten Diäthylammoniumsalze [2] [6] schmolzen beide bei



¹⁾ Die chemischen Verschiebungen werden als δ -Werte in ppm angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan.

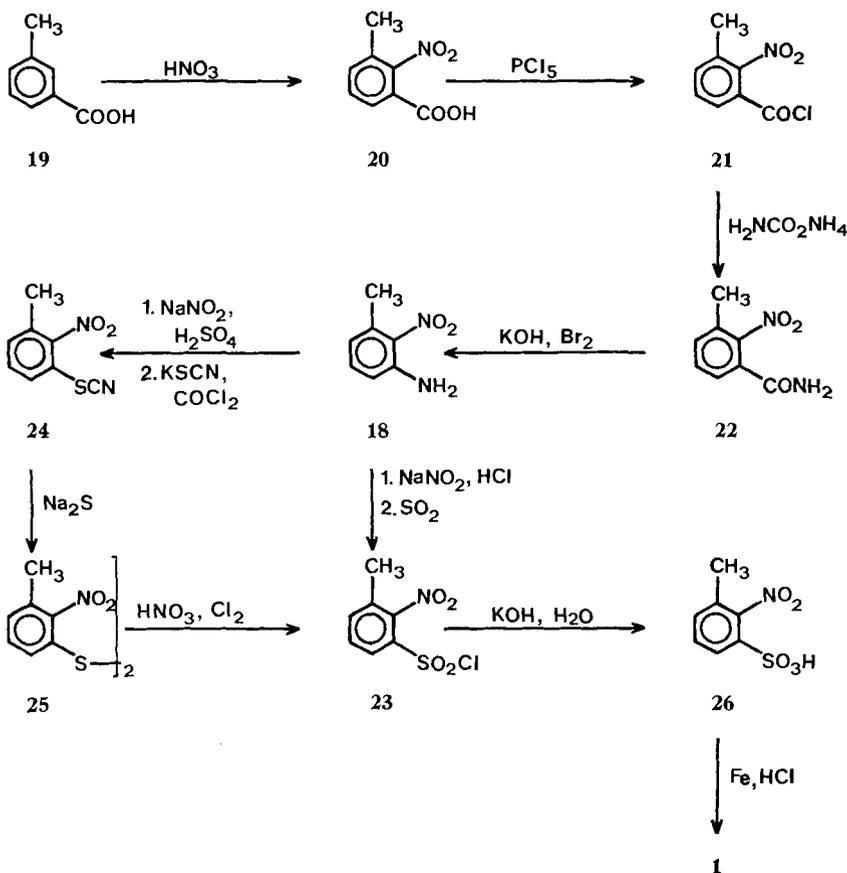
248° und zeigten keine Mischschmelzpunktsdepression. Es war somit klar, dass die Hauptkomponente des durch Sulfonieren von **5** und anschliessende Reduktion erhaltenen Gemisches die Struktur **8** aufwies. Es war ebenfalls sehr wahrscheinlich, dass die obenerwähnte, durch Umkristallisation aus Wasser gereinigte Probe des Sulfonierungsgemisches von **5** die Verbindung **7** darstellte. Leider zeigten die aromatischen Protonen im NMR.-Spektrum nur ein einziges Signal bei 8,08 ppm, so dass keine Information über die Struktur abgeleitet werden konnte. Aus diesem Grunde wurde **7** analog der Synthese von 6-Aminotoluol-2-sulfonsäure [7] und 3-Aminotoluol-2-sulfonsäure [8] hergestellt: 2-Amino-5-nitrotoluol (**9**) wurde zuerst durch Rhodanierung nach *Sandmeyer* in 5-Nitro-2-thiocyanatotoluol (**10**) übergeführt [9] [10]; die Einwirkung einer Lösung von Natriumsulfid in Äthanol auf **10** ergab Di(2-methyl-4-nitrophenyl)-disulfid (**11**) (vgl. [10]); durch Behandlung mit Salpetersäure und Chlor [11] wurde aus **11** 5-Nitrotoluol-2-sulfonylchlorid (**12**) erhalten. Nachträglich gelang die Herstellung von **12** auch durch direkte Substitution der Diazoniumgruppe des von **9** abgeleiteten Diazoniumsalzes durch Schwefeldioxid nach *Meerwein* [12]. Nach Hydrolyse mittels Kaliumhydroxid-Lösung lag dann **7** als Kaliumsalz vor, dessen NMR.-Spektrum sich als identisch mit dem der obenerwähnten, durch Sulfonierung von **5** und anschliessende dreimalige Umkristallisation aus Wasser erhaltenen Probe erwies.

Von der zweiten Komponente des durch Sulfonieren von **5** und nachfolgende Reduktion erhaltenen Gemisches wurde angenommen, dass es sich um die gewünschte 5-Aminotoluol-3-sulfonsäure (**3**) handelte. Mit dem Ziel, **3** in präparativen Mengen zu erhalten, wurde zunächst aus 6-Aminotoluol-3-sulfonsäure (**4**) nach *Sandmeyer* 6-Chlortoluol-3-sulfonsäure (**13**) und daraus 6-Chlortoluol-3-sulfonylchlorid (**14**) hergestellt [13]. Durch Behandlung mit Salpetersäure wurde **14** in 6-Chlor-5-nitrotoluol-3-sulfonylchlorid (**15**) umgewandelt, dessen Hydrolyse 6-Chlor-5-nitrotoluol-3-sulfonsäure (**16**) ergab [13]. Der Umweg der Synthese von **16** über die Sulfonylchloride **14** und **15** musste wegen der bekannten Beobachtung [14] gewählt werden, dass zwar das Sulfonylchlorid **14**, nicht aber die zugehörige Säure **13**, einheitlich in 4-Stellung nitriert wird.

Während eine Reduktion von **16** nach *Béchamp* nun 5-Amino-6-chlortoluol-3-sulfonsäure (**17**) ergab, wurde bei der Hydrierung einer Suspension von **16** in Äthanol und wässriger Kalilauge in Gegenwart von Pd/C eine exotherme Reaktion und der Verbrauch von 4 mol Wasserstoff pro mol Edukt beobachtet (vgl. [15]). Das chlorfreie Produkt gab die für die angestrebte Verbindung **3** erwarteten Analysenwerte, und sein NMR.-Spektrum war mit der Struktur **3** vereinbar. Zudem waren die in diesem Spektrum auftretenden Signale identisch mit denjenigen, welche im NMR.-Spektrum des obenerwähnten, aus 3-Nitrotoluol (**5**) durch Sulfonieren und Reduktion erhaltenen Gemisches nicht der Hauptkomponente 5-Aminotoluol-2-sulfonsäure (**8**) zugeordnet werden konnten.

Über die Herstellung des letzten Isomeren dieser Reihe, der 2-Aminotoluol-3-sulfonsäure (**1**), waren in der Literatur keine präzisen Angaben (vgl. [16]) zu finden. Erneut ging man vom entsprechenden Nitrotoluidin, in diesem Falle dem 3-Amino-2-nitrotoluol (**18**), aus. Letzteres wurde aus *m*-Tolylsäure (**19**) hergestellt. **19** wurde zunächst zu 2-Nitro-*m*-tolylsäure (**20**) nitriert [17–19], **20** dann mittels Phosphor-pentachlorid zu 2-Nitro-*m*-tolylchlorid (**21**) umgewandelt [17] [18], **21** durch Um-

Schema 4



setzung mit Ammoniumcarbaminat zu 2-Nitro-*m*-tolylamid (**22**) umgesetzt [18] und schliesslich durch *Hoffmann*-Abbau aus **22** die Verbindung **18** erhalten [17] [18] [20]. Die Umsetzung des durch Diazotieren von **18** erhaltenen Diazoniumsalzes mit Schwefeldioxid in Eisessig [12] zu 2-Nitrotoluol-3-sulfonylchlorid (**23**) gelang nur bei Verwendung von höchstens zwei Wochen alten, gesättigten Lösungen von Schwefeldioxid in Eisessig. Mit frisch zubereitetem Reagens erreichte die Ausbeute an **23** 84%. Das Säurechlorid konnte aber auch durch folgende Reaktionssequenz erhalten werden: Umsetzung des durch Diazotieren von **18** erhaltenen Diazoniumsalzes mit Kaliumrhodanid in Gegenwart von Kobalt(II)chlorid zu 2-Nitro-3-thiocyanatotoluol (**24**) [21], nachfolgende – entgegen Literaturangaben [21] mögliche – Umwandlung von **24** zu Di(3-methyl-2-nitrophenyl)-disulfid (**25**) mit einer Lösung von Natriumsulfid in Äthanol und abschliessende Behandlung von **25** mit Salpetersäure und Chlor [11]. Hydrolyse von **23** mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung zu 2-Nitrotoluol-3-sulfonsäure (**26**) und Reduktion von **26** nach *Béchamp* ergab dann die angestrebte Verbindung **1**.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Elementaranalysen der hier beschriebenen Verbindungen ergaben Resultate, die innerhalb der normalen Fehlergrenzen mit den erwarteten übereinstimmen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die dünnschichtchromatographische Identifizierung von Verbindungen mit Sulfonsäuregruppen erfolgt mit nachstehendem Fliessmittel (Volumenteile): Benzol/Methanol/*n*-Pentanol-1/Toluol/Wasser 100:175:88:40:62; Identifizierung: UV.-Licht von 254 nm. Die ¹H-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian 60 MHz aufgenommen; δ -Werte in ppm (Tetra-methylsilan = 0 ppm); Multiplizität: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multipllett,

Sulfonierung von 3-Nitrotoluol (5). Zu 290 ml 25proz. Oleum werden bei RT. innert 5 Min. 137 g (1 mol) **5** [NMR.-Spektrum in CDCl₃: 7,80–8,10 (*m*, 2H); 7,24–7,59 (*m*, 2H); 2,45 (*s*, 3H)] getropft, was einen Temperaturanstieg auf 50° bewirkt. Das Gemisch wird auf 90°–100° erwärmt und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 20 bis 30 Min. kann kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Man lässt erkalten, giesst auf 1200 g Eis, versetzt die anfallende Lösung mit 180 g Kaliumchlorid und kühlt auf 5°. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und i. V. bei 100° getrocknet. Man erhält so 226,7 g Rohprodukt mit einem Titer von 71,7% (Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure sowie anschliessende Nitrit-Titration), was einer Ausbeute von 74,9% entspricht.

Béchamp-Reduktion des Sulfonierungsgemisches. Das oben beschriebene aus 1 mol **5** hergestellte rohe Sulfonierungsgemisch wird in eine aus 500 ml Wasser, 50 ml 30proz. Salzsäure und 250 g Eisenpulver durch Erhitzen auf 95° vorbereitete Béchamp-Suspension portionenweise eingetragen. Die Reaktion ist anfangs stark exotherm. Nach einer Stunde Rückfluss kann im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr festgestellt werden. Das Gemisch wird mit 150–160 g Natriumcarbonat alkalisch gestellt, heiss filtriert und der auf der Nutsche verbleibende Eisenschlamm mit 200 ml heissem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit 125–130 ml 30proz. Salzsäure angesäuert, auf 0°–5° gekühlt und der resultierende Niederschlag i. V. bei 100° getrocknet; 110,5 g Isomergemisch mit einem Nitrit-Titer von 99%, was einer Ausbeute von 78% entspricht.

Di(2-methyl-4-nitrophenyl)-disulfid (11). Gemäss [9] [10] wird zunächst aus 2-Amino-5-nitrotoluol (**9**) [NMR.-Spektrum in CDCl₃: 8,04–7,78 (*m*, 2H); 6,70 (*d*, *J* = 10 Hz, 1H); 5,0 (*s*, 2H); 2,16 (*s*, 3H)] 5-Nitro-2-thiocyanatotoluol (**10**) [NMR.-Spektrum in CDCl₃: 8,31–8,03 (*m*, 2H); 7,81 (*d*, *J* = 10 Hz, 1H); 2,53 (*s*, 3H)] hergestellt. Zu einer Suspension von 19,4 g (0,1 mol) rohem **10** in 150 ml Äthanol werden unter kräftigem Rühren 4,8 g kristallines Natriumsulfid gegeben. Nach 2 Std. wird das Produkt abfiltriert (Smp. von 168°–175°) und aus 300 ml Eisessig umkristallisiert. Man erhält so 8,05 g **11** (Ausbeute: 48%), Smp. 187°–188°. Ein analysenreines Muster vom Smp. 188°–189° wird nach nochmaliger Umkristallisation und Trocknung i. V. bei 80° erhalten. – NMR.-Spektrum in CDCl₃: 8,15–7,93 (*m*, 2H); 7,61 (*d*, *J* = 9,5 Hz, 1H); 2,60 (*s*, 3H).

5-Nitrotoluol-2-sulfonylchlorid (12). Zu einer gut gerührten Suspension von 44,4 g Di(2-methyl-4-nitrophenyl)-disulfid (**11**) in 270 ml 36proz. Salzsäure werden 22 ml 98proz. Salpetersäure getropft. Während 120 Min. wird dann Chlor bei RT. eingeleitet, das Gemisch anschliessend während 30 Min. bei 60° und während 10 Min. bei 80° gerührt, die Chlorzufuhr daraufhin unterbrochen und der Kolbeninhalt auf 10° gekühlt. Das in Form eines körnigen Festkörpers anfallende Rohprodukt wird abgenutscht, aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert und i. V. bei RT. getrocknet. Man erhält so 31 g **12** (Smp. 66°–68°; Ausbeute 50,5%). Eine weitere Umkristallisation erbringt analysenreines Material (Smp. 68°–69°). Das Produkt ist identisch mit dem nach Literatur [12] erhaltenen Präparat (aus 2-Amino-5-nitrotoluol (**9**) durch Diazotieren in Salzsäure und Behandlung mit einer gesättigten Lösung von Schwefeldioxid in Eisessig). – NMR.-Spektrum in (CD₃)₂SO: 8,26 (3H); 2,94 (*s*, 3H).

5-Nitrotoluol-2-sulfonsäure (7; als Kaliumsalz). 31 g **12** werden zu einer Lösung von 30 g Kaliumhydroxid in 250 ml Wasser gegeben und das Gemisch für 5 Min. auf 95° erwärmt. Nun wird Entfärbungskohle zugesetzt, heiss filtriert, das Filtrat mit 30proz. Salzsäure auf pH 4 gestellt und auf 0°–5° gekühlt. Nach Isolierung des dabei anfallenden Produktes und Trocknung i. V. bei 100° liegen 26,7 g (Ausbeute: 79,5%) Rohprodukt vor. Zweimalige Umkristallisation aus wenig Wasser führt zu analysenreinem Material. – NMR.-Spektrum in (CD₃)₂SO: 8,08 (3H); 2,73 (*s*, 3H).

5-Aminotoluol-3-sulfonsäure (3). Die als Edukt benötigte 6-Chlor-5-nitrotoluol-3-sulfonsäure (**16**; als Kaliumsalz) wird nach [13] [14] aus 6-Aminotoluol-3-sulfonsäure (**4**) [NMR.-Spektrum in D_2O : 7,90–7,69 (*m*, 2H); 7,53 (*d*, $J = 9$ Hz, 1H); 4,81 (*s*, 3H); 2,45 (*s*, 3H); vgl. [2]] über die Stufen 6-Chlortoluol-3-sulfonsäure (**13**; als Natriumsalz) [NMR.-Spektrum in $(CD_3)_2SO$: 7,70–7,43 (*m*, 3H); 2,36 (*s*, 3H); vgl. [13]], 2-Chlortoluol-5-sulfonylchlorid (**14**) [NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 8,03–7,77 (*m*, 2H); 7,62 (*d*, $J = 8$ Hz, 1H); 2,52 (*s*, 3H); vgl. [13]] und 6-Chlor-5-nitrotoluol-3-sulfonylchlorid (**15**) [NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 8,32 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H); 8,16 (*d*, $J = 2$ Hz, 1H); 2,67 (*s*, 3H); vgl. [14]] dargestellt. Eine Suspension von 90 g (0,3 mol) **16** [NMR.-Spektrum in $(CD_3)_2SO$: 7,97 (2H); 2,50 (*s*, 3H)] in einer Lösung von 16,8 g Kaliumhydroxid in 1,2 l Äthanol/Wasser 1:1 (*v/v*) wird mit 12 g 10proz. Pd/C versetzt und bei Normaldruck hydriert. Innert 3 Std. werden bei anfänglich leicht exothermer Reaktion 1,2 mol Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im RV. auf 300 ml eingengt und dann mit 20–30 ml 36proz. Salzsäure auf pH 2 gestellt. Nach Isolierung des dabei anfallenden Produktes und Trocknung i. V. bei 90° liegen 47 g **3** mit einem Nitrit-Titer von 84,2% vor (Ausbeute: 73,3%). Zweimalige Umkristallisation einer Probe in Wasser ergibt analysenreines Material. – NMR.-Spektrum in $D_2O + NaOD$: 7,08 (2H); 6,80 (1H); 4,86 (*s*, 3H); 2,27 (*s*, 3H). – Diäthylammoniumsalz [2] [6]: Smp. 209°–211°.

5-Amino-6-chlortoluol-3-sulfonsäure (17). 29 g 6-Chlor-5-nitrotoluol-3-sulfonsäure (**16**; als Kaliumsalz) werden portionenweise in eine durch Erhitzen während 30 Min. auf 90° vorbereitete *Béchamp*-Suspension aus 200 ml Wasser, 40 g Eisenpulver und 20 ml 30proz. Salzsäure eingetragen. Das Gemisch wird nun 20 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann mit 12 g Natriumcarbonat alkalisch gestellt und heiss filtriert. Das Filtrat wird mit 10–12 ml 30proz. Salzsäure angesäuert und auf 10° gekühlt. Nach Isolierung des Niederschlags und Trocknung i. V. bei 100°, liegen 19,7 g Material mit einem Nitrit-Titer von 99,6% vor (Ausbeute: 88,4%). Umkristallisation einer Probe in viel Wasser erbringt analysenreines Produkt. – NMR.-Spektrum in $D_2O + NaOD$: 7,19 (2H); 4,86 (*s*, 3H); 2,31 (*s*, 3H).

Di(3-methyl-2-nitrophenyl)-disulfid (25). Das als Edukt benötigte 2-Nitro-3-thiocyanatotoluol (**24**) wird nach [21] aus *m*-Tolylsäure (**19**) [NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 12,23 (1H); 7,98 (2H); 7,50–7,34 (*m*, 2H); 2,44 (*s*, 3H)] über die Stufen 2-Nitro-*m*-tolylsäure (**20**) [NMR.-Spektrum in $(CD_3)_2SO$: 11–9,5 (1H); 7,94 ($d \times d$, $J = 3$ Hz und 7,5 Hz, 1H); 7,77 ($d \times d$, $J = 3$ Hz und 7,5 Hz, 1H); 7,63 (*t*, $J = 7,5$ Hz, 1H); 2,31 (*s*, 3H); vgl. [17–19]], 2-Nitro-*m*-tolylchlorid (**21**) [NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 8,02 ($d \times d$, $J = 2$ Hz und 8 Hz, 1H); 7,74–7,41 (*m*, 2H); 2,38 (*s*, 3H); vgl. [17] [18]], 2-Nitro-*m*-tolylamid (**22**) [NMR.-Spektrum in $(CD_3)_2SO$: 8,23 (2H); 7,60 (3H); 2,30 (*s*, 3H); vgl. [18]] und 3-Amino-2-nitrotoluol (**18**) [NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 7,19 ($d \times d$, $J = 8,5$ Hz und 9 Hz, 1H); 6,80–6,50 (*m*, 2H); 5,24 (2H); 2,46 (*s*, 3H); vgl. [17] [18] [20]] hergestellt. Zu einer Suspension von 31,5 g **24** [NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 7,89 ($d \times d$, $J = 2,5$ Hz und 7,5 Hz, 1H); 7,62 (*t*, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,42 ($d \times d$, $J = 2,5$ Hz und 7,5 Hz, 1H); 2,58 (*s*, 3H)] in 225 ml Äthanol werden 7,2 g kristallines Natriumsulfid gegeben. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wird das Rohprodukt (Smp. 155°–157°) abgenutzt und i. V. bei 80° getrocknet. Ausbeute: 20,8 g (79%). Nach zweimaliger Umkristallisation aus Eisessig Smp. 160°–161°. – NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 7,69 ($d \times d$, $J = 8$ Hz und 2 Hz, 2H); 7,42 (*t*, $J = 8$ Hz, 2H); 7,24 ($d \times d$, $J = 8$ Hz und 2 Hz, 2H); 2,40 (*s*, 6H).

2-Nitrotoluol-3-sulfonylchlorid (23) aus Di(3-methyl-2-nitrophenyl)-disulfid (25). Zu einer Suspension von 16,8 g rohem **25** in 100 ml 36proz. Salzsäure werden unter Rühren 8,4 ml 98proz. Salpetersäure getropft und anschliessend während 150 Min. Chlor bei RT. eingeleitet. Das Gemisch wird noch 30 Min. bei 50° und 10 Min. bei 90° gerührt, die Chlorzufuhr dann unterbrochen und der Kolbeninhalt auf 20° gekühlt. Das in Form eines körnigen Festkörpers anfallende Rohprodukt wird abgenutzt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und i. V. bei RT. getrocknet. Ausbeute: 21,2 g (90%); Smp. 62°–66°. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff Smp. 71°–72°. – NMR.-Spektrum in $CDCl_3$: 8,10 ($d \times d$, $J = 8$ Hz und 3 Hz, 1H); 7,84 ($d \times d$, $J = 8$ Hz und 3 Hz, 1H); 7,68 (*t*, $J = 8$ Hz, 1H); 2,46 (*s*, 3H).

2-Nitrotoluol-3-sulfonylchlorid (23) aus 3-Amino-2-nitrotoluol (18). 114 g **18** und 56,25 g Natriumnitrit werden mit 51 ml Wasser angeteigt. Innert 30 Min. wird dieser Teig bei 0°–5° in 255 ml 36proz. Salzsäure eingetragen und die resultierende Diazoniumchlorid-Suspension noch weitere 30 Min. gerührt. Eine Lösung von 27 g Kupfer(II)chlorid in 30 ml Wasser wird nun zu 600 ml mit

Schwefeldioxid frisch gesättigtem Eisessig gegeben und dann die Diazoniumchlorid-Suspension zugepumpt (starke Stickstoffentwicklung). Nach zwei Std. gutem Rühren bei RT. wird analog obigem Vorgehen aufgearbeitet. Ausbeute: 149 g (84,4%; Smp. 63°–65°).

2-Nitrotoluol-3-sulfonsäure (26; als Kaliumsalz). 149 g rohes 2-Nitrotoluol-3-sulfonylchlorid (**23**) werden zu einer 50° warmen Lösung von 200 g Kaliumhydroxid in 2000 ml Wasser gegeben und das Gemisch 5 Min. auf 95° erwärmt. Nach Zusatz von Entfärbungskohle wird heiss filtriert, mit 30proz. Salzsäure auf pH 4,5 gestellt und im RV. auf ein Viertel des Volumens eingengt. Beim Kühlen des Konzentrats auf 0°–5° fällt das Produkt in kristalliner Form aus. Isolierung mittels Vacuumfiltration und Trocknung bei 80° ergibt 126 g (Ausbeute: 78%) rohes Kaliumsalz. Durch 2malige Umkristallisation einer Probe aus sehr wenig Wasser wird analysenreines Material erhalten. – NMR.-Spektrum in D₂O: 7,87 (*t*, *J* = 5 Hz, 1H); 7,77–7,51 (*m*, 2H); 2,31 (*s*, 3H).

2-Aminotoluol-3-sulfonsäure (1). 126 g rohe 2-Nitrotoluol-3-sulfonsäure (**26;** als Kaliumsalz) werden portionenweise in eine aus 1000 ml Wasser, 100 ml 30proz. Salzsäure und 200 g Eisenpulver durch Erhitzen während 30 Min. auf 90° vorbereitete *Béchamp*-Suspension eingetragen. Nach 20 Std. Erhitzen unter Rückfluss wird mit 85 g Natriumcarbonat alkalisch gestellt, heiss filtriert, das Filtrat mit 160–170 ml 30proz. Salzsäure angesäuert und im RV. auf mindestens die Hälfte des Volumens eingengt. Nach Kühlung des Konzentrats auf 0°–5° fällt das Produkt aus. Isolierung und Trocknung i. V. bei 80° ergeben 80 g Material mit einem Nitrit-Titer von 75% (Ausbeute: 65%). Reines Material mit einem Nitrit-Titer von 100% kann durch 2malige Umkristallisation in Wasser erhalten werden. – NMR.-Spektrum in D₂O: 7,83 (*d* × *d*, *J* = 2,5 Hz und 7 Hz, 1H); 7,70–7,39 (*m*, 2H); 4,75 (*s*, 3H); 2,44 (*s*, 3H). – Diäthylammoniumsalz [2] [6]: Smp. 156° (Smp. der Diäthylammoniumsalze von 4-Aminotoluol-3-sulfonsäure (**2**) bei 143°, von 2-Aminotoluol-5-sulfonsäure (**4**) bei 165° und von 3-Aminotoluol-4-sulfonsäure bei 189°).

Dank gebührt Herrn Dr. *Hans-Rudolf von Tobel* und Herrn Dr. *Lukas Schneider* für wertvolle Anregung und Unterstützung, Herrn Dr. *Emilio Moriconi* und Herrn *Gilbert Fahrni* für die Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts sowie den Herren *Jakob Hartmann* und *Markus Binkert* für die tatkräftige Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] BIOS, Final Report 986, 442. BIOS, Final Report 1153, 175. R. H. C. Nevile & A. Winther, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 1940 (1880). W. P. Wynne & J. Bruce, J. chem. Soc. 73, 731 (1898). L. Richter, Liebigs Ann. Chem. 230, 313 (1885).
- [2] A. Courtin & K. Brenneisen, Chimia 26, 307 (1972).
- [3] S. van Dorssen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 29, 368 (1910).
- [4] W. Huber, Helv. 15, 1372 (1932).
- [5] M. S. Shah, C. T. Bhatt & D. D. Kanga, J. chem. Soc. 1934, 2010. BIOS, Final Report 986, 399. D. W. Hein & E. S. Pierce, J. Amer. chem. Soc. 76, 2725 (1954). S. Ueno & T. Tominaga, Bull. Tokio Univ. Eng. 12, 57 (1943); Chem. Abstr. 46, 9071c (1952). L. Szabo, Bull. Soc. chim. France 1953, 771.
- [6] S. Morita & M. Sugahara, J. chem. Soc. Japan, Pure chemistry Sect. 72, 621 (1951); Chem. Abstr. 46, 6039h (1952).
- [7] A. Courtin, Chimia 29, 168 (1975).
- [8] A. Courtin, Chimia 29, 260 (1975).
- [9] F. Challenger & A. T. Peters, J. chem. Soc. 1928, 1364.
- [10] P. Pfeiffer & H. Jäger, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 1885 (1942). J. Bolssens, J. A. C. T. Brouwers, J. H. Choufoer, A. Kats, P. E. Verkade & B. M. Wepster, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 73, 819 (1954).
- [11] H. E. Fierz, E. Schlittler & H. Waldmann, Helv. 12, 663 (1928).
- [12] H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch & O. Steinfort, Chem. Ber. 90, 841 (1957). G. F. D'Alelio, W. A. Fessler & D. M. Feigl, J. macromol. Sci.-Chem. A3, 941 (1969). V. Petrow, O. Stephenson & A. M. Wild, J. Pharm. Pharmacol. 12, 648 (1960).
- [13] W. Davies, J. chem. Soc. 121, 785 (1922). M. N. Schultz & H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. 49, 298 (1927).

- [14] E. G. Turner & W. P. Wynne, *J. chem. Soc.* 1936, 707.
 [15] M. Hayduck, *Liebigs Ann. Chem.* 174, 343 (1874). W. F. Whitmore & A. J. Revukas, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 1687 (1940).
 [16] H. von Pechmann, *Liebigs Ann. Chem.* 173, 195 (1874).
 [17] E. Müller, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 42, 430 (1909).
 [18] M. Geerling & S. Wibaut, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 53, 1011 (1934).
 [19] A. Tomisek, B. Graham, A. Griffith, C. S. Pease & B. E. Christensen, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 1587 (1946).
 [20] G. Kyriacos & H. P. Schultz, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3597 (1953). S. Hoogewerft & W. A. Van Dorp, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 8, 173 (1889).
 [21] M. T. Bogert & R. W. Allen, *J. Amer. chem. Soc.* 49, 1315 (1927).

44. Synthesis of Vitamin A via Sulfones: A C₁₅ Sulfone Route

by P. S. Manchand, M. Rosenberger, G. Saucy, P. A. Wehrli,
 H. Wong, L. Chambers, M. P. Ferro and W. Jackson

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, N.J. 07110 USA

(4. XII. 75)

Summary. A synthesis of vitamin A has been achieved by alkylating a β -ionylidene-ethyl (C₁₅) aromatic sulfone with 1-acetoxy-3-chloromethyl-2-butene (C₅) followed by elimination of the corresponding sulfinic acid.

In recent years the application of sulfones to the synthesis of natural products has increased considerably [1]. This increased interest stems from the recognition that sulfones can stabilize anions [2], may be removed reductively [3] and, where appropriate, may be eliminated to form olefins [4]. One recent application of sulfones, which prompted our interest in this area, is an elegant synthesis of retinoic acid by Julia *et al.* [5]

In this paper we describe a direct synthesis of vitamin A alcohol (5) by the series of reactions outlined in *Scheme 1*.

Scheme 1

