

3. Zur Synthese sulfonierter Derivate von 2-Amino-*p*-xylol

von Alfred Courtin und Hans-Rudolf von Tobel

Farbenforschung der Sandoz AG, Basel

(23. VIII. 76)

Syntheses of sulfonated derivatives of 2-amino-*p*-xylene

Summary

Sulfonation of 2-amino-*p*-xylene (**2**) gave 2-amino-*p*-xylene-5-sulfonic acid (**1**). The 2-amino-*p*-xylene-6-sulfonic acid (**3**) was prepared *via* three routes: (1) sulfonation of 2-amino-5-chloro-*p*-xylene (**19**) to 5-amino-2-chloro-*p*-xylene-3-sulfonic acid (**20**) followed by hydrogenolysis; (2) sulfur dioxide treatment of the diazonium salt derived from 2-amino-6-nitro-*p*-xylene (**21**) to 2-nitro-*p*-xylene-6-sulfonyl chloride (**11**) followed by hydrolysis to 2-nitro-*p*-xylene-6-sulfonic acid (**4**) and *Béchamp* reduction; (3) *Béchamp* reduction of 2-chloro-3-nitro-*p*-xylene-5-sulfonic acid (**13**) to 3-amino-2-chloro-*p*-xylene-5-sulfonic acid (**16**) and subsequent hydrogenolysis. Catalytic reduction of **13** in aqueous sodium carbonate solution gave mixtures of **3** and **16**. 2-Amino-*p*-xylene-3-sulfonic acid (**27**) was synthesized *via* two routes: (1) reaction of **19** with sulfamic acid to 2-amino-5-chloro-*p*-xylene-3-sulfonic acid (**26**) followed by hydrogenolysis; (2) sulfur dioxide treatment of the diazonium salt derived from 2-amino-3-nitro-*p*-xylene (**28**) to 2-nitro-*p*-xylene-3-sulfonyl chloride (**12**), hydrolysis to 2-nitro-*p*-xylene-3-sulfonic acid (**7**) and *Béchamp* reduction.

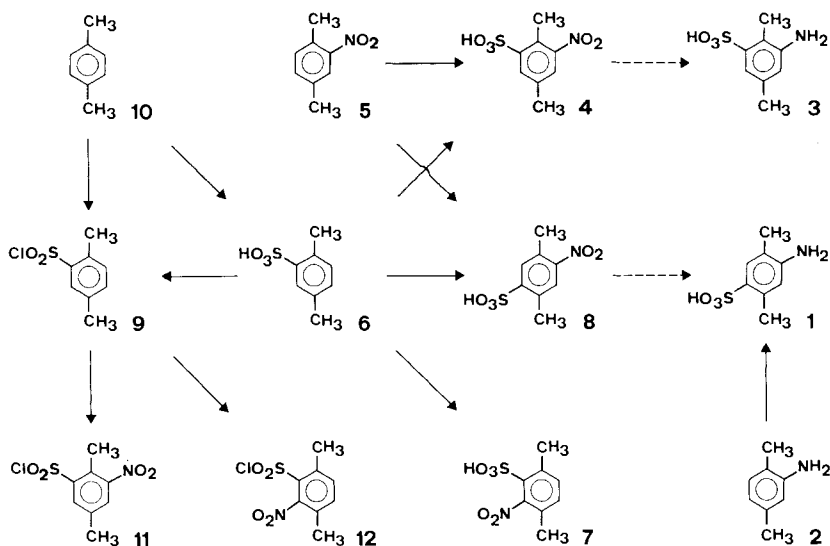
Von den drei möglichen 2-Amino-*p*-xylol-sulfonsäuren war nur für 2-Amino-*p*-xylol-5-sulfonsäure (**1**) eine einfache, isomerenfreie Synthese – Erhitzen des sauren Sulfats von 2-Amino-*p*-xylol (**2**) auf 230° [1] [2] – bekannt. Zudem war in der Literatur [3] angedeutet, dass die reine Säure **1** auch durch Sulfonierung von **2** in Oleum erhalten werden konnte, was durch eigene Versuche bestätigt wurde.

Die für die Synthese von 2-Amino-*p*-xylol-6-sulfonsäure (**3**) als Zwischenstufe vorstellbare 2-Nitro-*p*-xylol-6-sulfonsäure (**4**) war gemäss Literaturangaben nicht isomerenfrei durch Sulfonieren von 2-Nitro-*p*-xylol (**5**) [4] [5] oder durch Nitrieren von *p*-Xylol-2-sulfonsäure (**6**) [4] [6] (vgl. auch [1]) herstellbar. Das aus **6** durch Reaktion mit Kaliumnitrat in Schwefelsäure erhaltene salzhaltige Rohprodukt ergab gelöst in deuteriertem Dimethylsulfoxid ein NMR.-Spektrum¹⁾, dessen Signale im Bereich der aromatischen Protonen bei 7,26 ppm der 2-Nitro-*p*-xylol-3-sulfonsäure (**7**), bei 7,58 und bei 7,98 ppm (jeweils Dublett, $J = 1$ Hz) der Säure **4** und bei 7,80 und 7,87 ppm (jeweils Singulett) der 2-Nitro-*p*-xylol-5-sulfonsäure (**8**) zugeordnet wurden. Für die Signale der Methylprotonen, welche bevorzugt aus Spektren von Lösungen in Deuteriumoxid zu interpretieren waren, wurden das Singulett bei 2,16 ppm der Verbindung **7**, das Singulett bei 2,35 ppm der Verbindung **4** und das Singulett bei 2,45 ppm der Verbindung **8** zugewiesen, während das Signal bei 2,64 ppm allen drei im Gemisch

¹⁾ Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben; vgl. exper. Teil.

vorliegenden Isomeren zuteilbar war. Gemäss Integration über den Signalen lagen **4**, **7** und **8** im Verhältnis von 60:15:25 vor. Dass diese Interpretation korrekt war, konnte später gezeigt werden, als es gelang, die Isomeren **4** und **7** auf chemisch eindeutigem Weg darzustellen (vgl. unten). Etwas verschieden war die Verteilung in dem durch Sulfonieren von **5** erhaltenen salzhaltigen Gemisch. Im NMR.-Spektrum waren keine Signale bei 7,26 und 2,16 ppm und damit lagen nur **4** und **8** ohne **7** im Verhältnis von 44:56 vor.

Schema 1

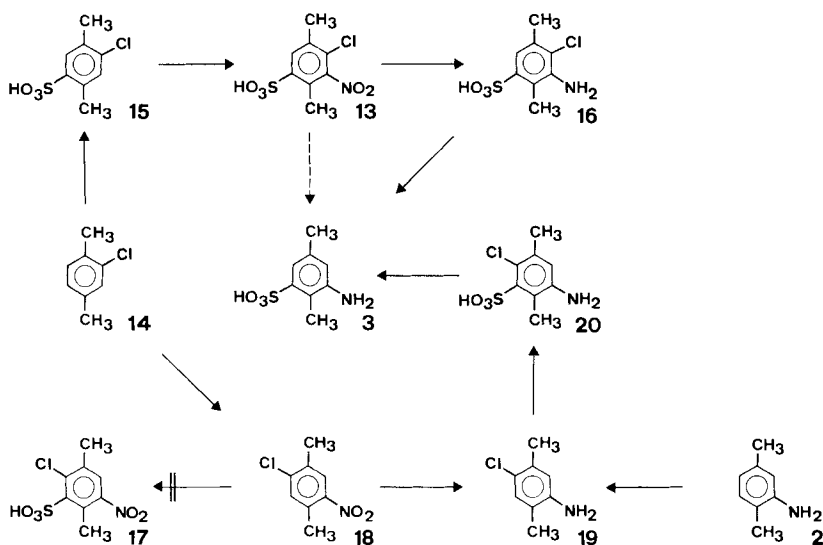


Anders gestaltete sich die Isomerenverteilung nach der Nitrierung des entweder durch Reaktion von *p*-Xylol (**10**) mit Chlorsulfonsäure [7] oder von **6** mit Phosphorpentachlorid [4] [8] herstellbaren *p*-Xylol-2-sulfonylchlorids (**9**). Behandlung mit Nitriersäure bei max. 35° ergab ein bei 49°–50° schmelzendes Rohprodukt; für die drei Nitro-*p*-xylol-sulfonylchloride sind in [4] die Schmelzpunkte 60°, 75° bzw. 109,5° angegeben. Das NMR.-Spektrum einer Lösung in Deuteriochloroform zeigte im Bereich der aromatischen Protonen zwei Dublette bei 8,20 und 7,93 ppm (jeweils $J=1$ Hz), welche dem 2-Nitro-*p*-xylol-6-sulfonylchlorid (**11**) zugeteilt wurden, sowie zwei Dublette bei 7,68 und 7,50 ppm (jeweils $J=8$ Hz), die mit der Struktur von 2-Nitro-*p*-xylol-3-sulfonylchlorid (**12**) vereinbar waren. Im Bereich der Methylprotonen wurden Singulett-Signale bei 2,34, 2,57 und 2,83 ppm erhalten, wobei das erste der Verbindung **12**, das zweite der Verbindung **11** und das dritte **11** und **12** gemeinsam zugeschrieben wurde. Aufgrund der Integration lag ein Gemisch von **11** und **12** im Verhältnis von 78:22 vor.

Mit der Absicht, die Verbindung **3** analog der kürzlich durch Hydrieren von 6-Chlor-5-nitrotoluol-3-sulfonsäure erhaltenen 5-Aminotoluol-3-sulfonsäure [9] (vgl. auch [10]) isomerenfrei zu gewinnen, wurde 2-Chlor-3-nitro-*p*-xylol-5-sulfonsäure (**13**) aus 2-Chlor-*p*-xylol (**14**) über 2-Chlor-*p*-xylol-5-sulfonsäure (**15**) hergestellt [11] [12]. Die Versuche, **13** in einem Schritt zu **3** umzuwandeln, verliefen jedoch

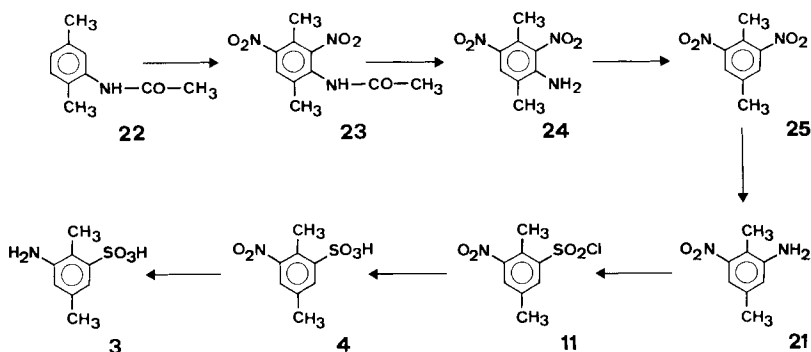
unbefriedigend. Obgleich Katalysatorart, Katalysatormenge, Temperatur, Druck und Alkalimenge variiert und die Hydrierungen bis zum Versiegen der Wasserstoff-Aufnahme geführt wurden, konnten nur Gemische von **3** und 3-Amino-2-chlor-*p*-xylo-5-sulfonsäure (**16**) erhalten werden. Erst als das aus **13** durch *Béchamp*-Reduktion erhaltene **16** oder die erwähnten Gemische von **16** und **3** katalytisch hydriert wurden, war reines **3** isolierbar.

Schema 2



Der bei **16** oder **13** relativ langsam und schlecht ablaufende Ersatz von Chlor durch Wasserstoff legte den Versuch nahe, **3** aus der unbekanntnen 2-Chlor-5-nitro-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**17**) durch Hydrieren herzustellen. Zwecks Synthese von **17** wurde vorerst **14** zu 2-Chlor-5-nitro-*p*-xylo (**18**) nitriert [11] (vgl. auch [13]), doch gelang dessen Umsetzung mit Schwefelsäure oder Oleum nicht. Daher wurde versucht, das entweder aus **18** durch Reduktion [11] oder ökonomischer durch Chlorieren von **2** [14] herstellbare 2-Amino-5-chlor-*p*-xylo (**19**) zu sulfonieren. Während sich das Hydrochlorid von **19** dabei zersetzte, wurde aus der freien Base **19** bei Reaktions-

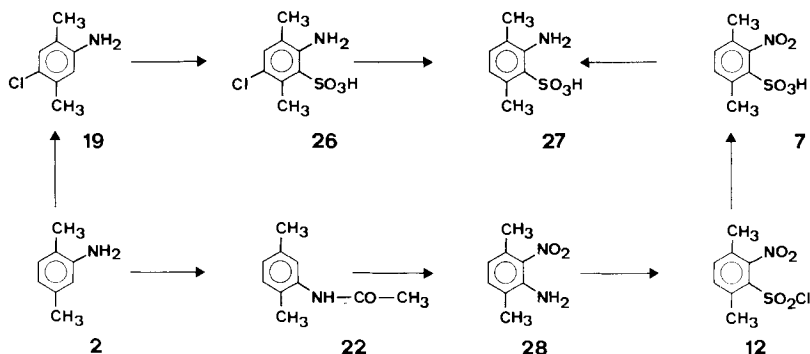
Schema 3



temperaturen von max. 80° einheitliches Material isoliert. Das NMR.-Spektrum in Deuteriumoxid zeigte – neben dem Signal bei 4,78 ppm für drei austauschbare Protonen und den Singulett-Signalen bei 2,33 und 2,13 ppm für jeweils drei Methylprotonen – im Bereich der aromatischen Protonen ein für einen Wasserstoff integrierbares Singulett bei 6,77 ppm. Dass tatsächlich die nur noch einen aromatischen Wasserstoff enthaltende 5-Amino-2-chlor-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**20**) vorlag, wurde durch die problemlos ablaufende Enthalo-genierung zu **3** bewiesen.

Um nun einerseits neben dem spektroskopischen auch einen chemischen Hinweis für die Struktur der Säure **3** und andererseits durch Synthese von **11** und **4** Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Interpretation der NMR.-Spektren der aus **9** und **6** durch Nitrieren bzw. aus **5** durch Sulfonieren erhaltenen Gemische zu gewinnen, wurde auf die bereits früher [9] [15] erfolgreich angewendete *Sandmeyer*-artige Sulfonsäurechlorid-Synthese nach *Meerwein* [16] (vgl. auch [17]) zurückgegriffen. Das Edukt 2-Amino-6-nitro-*p*-xylo-1 (**21**), hergestellt aus 2-Acetyl-amino-*p*-xylo-1 (**22**) [3] [18] über die Stufen 2-Acetyl-amino-3,5-dinitro-*p*-xylo-1 (**23**), 2-Amino-3,5-dinitro-*p*-xylo-1 (**24**) [19] und 2,6-Dinitro-*p*-xylo-1 (**25**) [20] [21], wurde diazotiert und die Umsetzung der Diazoniumchlorid-Lösung mit Schwefeldioxid in Eisessig unter Katalyse von Kupferionen lieferte in 81proz. Ausbeute rohes 2-Nitro-*p*-xylo-6-sulfonylchlorid (**11**). Alkalische Hydrolyse von **11** führte zum Kalium- oder Natriumsalz von 2-Nitro-*p*-xylo-6-sulfonsäure (**4**) und *Béchamp*-Reduktion ergab 2-Amino-*p*-xylo-6-sulfonsäure (**3**), welche mit den durch Hydrierung von **16** oder **20** erhaltenen Präparaten identisch war.

Schema 4



Versuche, das Amin **19** durch Erhitzen des sauren Sulfats im Vakuum oder im Stickstoff-Strom zu sulfonieren, misslangen. Eine kürzlich bekannt gewordene, dem *Piria*-Prozess ähnliche Sulfonierungsmethode [22] war dagegen erfolgreich. Durch Erwärmen von **19** in *o*-Dichlorbenzol zusammen mit Amidosulfonsäure und N-Methyl-2-pyrrolidon auf 150° wurde in 28proz. Ausbeute das Natriumsalz einer dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Amino-chlor-xylo-sulfonsäure erhalten. Das NMR.-Spektrum in Deuteriumoxid zeigte Singulett-Signale für ein aromatisches Proton bei 7,16 ppm, zwei austauschbare Protonen bei 4,68 ppm und jeweils drei Methylprotonen bei 2,62 und 2,10 ppm. Das Präparat war somit nicht identisch mit **20**. Das Vorliegen von 2-Amino-5-chlor-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**26**) wurde durch

Enthalogenierung der neuen Verbindung zu 2-Amino-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**27**) gesichert, da das NMR.-Spektrum des in Deuteriumoxid gelösten Natriumsalzes von **27** – neben einem Signal bei 4,73 ppm für zwei austauschbare Protonen und zwei Singulett-Signalen für je drei Methylprotonen bei 2,59 und 2,11 ppm – die zwei erwarteten, eine *o*-Kopplung von 7,5 Hz anzeigenden Dublette für aromatische Protonen bei 7,05 und 6,63 ppm aufwies.

Erneut ergab sich nun die Möglichkeit, in einer unabhängigen Synthese neben dem chemischen Hinweis für die Struktur von **27** durch Herstellung von **7** und **12** Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Interpretation der NMR.-Spektren der aus **6** und **9** durch Nitrieren erhaltenen Gemische zu gewinnen. Das benötigte Edukt 2-Amino-3-nitro-*p*-xylo (**28**) war aus **22** mittels Nitrierung [23] [11] in bescheidenen Mengen herstellbar. Substitution des aus **28** hergestellten Diazoniumchlorids mit Schwefeldioxid in Eisessig unter Kupferionen-Katalyse [16] (vgl. auch [15] [17]) führte in 82proz. Ausbeute zu rohem 2-Nitro-*p*-xylo-3-sulfonylchlorid (**12**). Alkalische Hydrolyse von **12** ergab ein Salz der 2-Nitro-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**7**), das mittels *Béchamp*-Reduktion die 2-Amino-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**27**) lieferte, welche sich als identisch mit dem aus **26** durch Hydrierung erhaltenen Material erwies.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle beschriebenen Verbindungen ergaben stimmende Elementaranalysen. – Die Smp. sind unkorrigiert. – Dünnschichtchromatographie: Fertigfolien *Polygram* SIL G/UV₂₅₄; Identifizierung mit UV.-Licht von 254 nm; Fließmittel (*v/v*) für Verbindungen mit Sulfonsäuregruppen Benzol/Methanol/Pentan-1-ol/Toluol/Wasser 100:175:88:40:62 und für Verbindungen ohne Sulfonsäuregruppen Toluol/Aceton 4:1; Proben aus Sulfonierungsreaktionen müssen vor dem Auftragen neutralisiert werden. – Die ¹H-NMR.-Spektren (Lösungsmittel in Klammern angegeben) sind mit *Varian* 60 MHz, *Varian* HA-100 und *Varian* EM-360/60 MHz aufgenommen; δ -Werte in ppm (Tetramethylsilan=0 ppm); Multiplizität: *s*=Singulett, *d*=Dublett, *m*=Multipllett; Kopplungskonstante *J* in Hz.

2-Amino-p-xylo-5-sulfonsäure (1). Zu 400 ml 15proz. Oleum werden innert 60 Min. 121 g 2-Amino-*p*-xylo (**2**) getropft (Temperaturanstieg auf 70°). Nach weiteren 15 Min. Rühren ist dünn-schichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar. Die Lösung wird auf ein gut gerührtes Gemisch von 250 ml Wasser, 500 g Eis und 200 g Natriumchlorid gegossen und die entstandene Suspension nach 120 Min. weiterem Rühren abgenutscht. Nach Trocknung bei 100° i.V. 295 g Material, Nitrit-Titer 67%; Ausbeute 98%. Umkristallisation einer Probe in viel Wasser erbringt analysenreines Produkt. – NMR. (D₂O + NaOD): 7,30 (*s*, 1 H); 6,51 (*s*, 1 H); 4,42 (3 H); 2,21 (*s*, 3 H); 1,89 (*s*, 3 H.) – Diäthylammoniumsalz [24]: Smp. 248°.

Nitrierung von p-Xylo-2-sulfonsäure (6). 45 g (0,2 mol) Kaliumsalz von **6** [4] werden bei –5° in 150 ml 100proz. Schwefelsäure durch starkes Rühren fein suspendiert. Innert 60 Min. wird eine Lösung von 20,2 g Kaliumnitrat in 80 ml 98proz. Schwefelsäure zugetropft, wobei die Temperatur durch gute Kühlung zwischen –10° und –5° gehalten wird. Nach 60 Min. Rühren bei 0° wird die resultierende gelbe Lösung auf 400 g Eis gegossen, mit 170 g Natriumchlorid versetzt, 60 Min. nachgerührt und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Nach Trocknung bei 80° i.V. 95,5 g salzhaltiges Rohprodukt mit einem Titer von 36,4% (Nitrit-Titration nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure); Ausbeute 68,7%.

Sulfonierung von 2-Nitro-p-xylo (5). Zu 400 ml 15proz. Oleum werden innert 90 Min. 151 g (1 mol) **5** getropft, wobei die Reaktionstemperatur auf max. 45° ansteigen soll. Nach 3 Std. Rühren wird auf 1600 g Eis gegossen, 400 g Natriumchlorid hinzugefügt und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Nach Trocknung bei 80° i.V. 292,4 g salzhaltiges Rohprodukt mit einem Titer von 60% (Nitrit-Titration nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure); Ausbeute 69,3%.

Nitrierung von p-Xylo-2-sulfonylchlorid (9). In ein Gemisch von 81 ml 100proz. Schwefelsäure und 41 ml 98proz. Salpetersäure von 20° werden innert 40 Min. 50 g (0,244 mol) **9** (nach [7] oder nach [4] [8] hergestellt) eingetragen, wobei die Temperatur 35° nicht übersteigen darf. Nach 2 Std.

Rühren wird auf 1100 g Eis gegossen, die ausgefallenen gelben Knollen abgenutscht und auf der Nutsche portionenweise mit 500 ml Eiswasser nachgewaschen. Das feuchte Rohprodukt wird in 300 ml Benzol gelöst. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wird die filtrierte Lösung im RV. eingedampft. Nach Trocknung bei RT. i. V. 48,8 g (80%) Rohprodukt; Smp. 50–51°.

3-Amino-2-chlor-p-xylo-5-sulfonsäure (16). 480 g rohes Kaliumsalz der 2-Chlor-3-nitro-*p*-xylo-5-sulfonsäure (**13**) (nach [11] aus 2-Chlor-*p*-xylo (**14**) hergestellt) mit einem Titer von 63% (Nitrit-Titration nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure) – entsprechend 303,5 g (1 mol) 100proz. Material – werden in eine aus 400 g Eisenpulver, 200 ml 30proz. Salzsäure und 2500 ml Wasser durch Erhitzen während 30 Min. auf 95° vorbereitete *Béchamp*-Suspension portionenweise eingetragen. Nach 24 Std. Erhitzen unter Rückfluss wird durch Zutropfen von 500 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss vom Eisenschlamm abgenutscht und mit 100 ml siedender 1proz. Natriumcarbonat-Lösung nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 250 ml 30proz. Salzsäure angesäuert und das ausgefallene Produkt nach Stehen über Nacht abgenutscht. Nach Trocknung bei 70–80° i. V. 233 g, Nitrit-Titer 85%; Ausbeute 84%. Zweimalige Umkristallisation einer Probe in viel Wasser erbringt analysenreines Produkt. – NMR. (D₂O + NaOD): 7,11 (s, 1H); 4,75 (3H); 2,27 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).

5-Amino-2-chlor-p-xylo-3-sulfonsäure (20). 354 g rohes Hydrochlorid von 2-Amino-5-chlor-*p*-xylo (**19**) (nach [14] aus 2 mol 2-Amino-*p*-xylo (**2**) hergestellt) werden in 1200 ml Wasser unter Rühren bei 60° gelöst. Durch Zutropfen von 300–320 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung wird auf pH 8,2 gestellt. Nach Kühlen auf 10° wird die ausgefallene Base **19** abgenutscht und über Phosphorpentoxid getrocknet: 206,5 g (66,5%). Zweimalige Umkristallisation einer Probe in wässrigem Äthanol ergibt analysenreines Material, Smp. 92°.

77,75 g (0,5 mol) **19**, welches mindestens einen Smp. von 85° aufweisen muss, werden innert 20 Min. in 390 ml 25proz. Oleum eingetragen. Das Gemisch wird 4 Std. bei 75–80° gerührt (dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar), über Nacht abkühlen gelassen, auf ein Gemisch von 780 g Eis und 250 g Kochsalz gegossen und 2 Std. nachgerührt. Das ausgefallene Material wird abgenutscht und in 200 ml Wasser erneut angerührt. Durch Zutropfen von 580 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung innert 1 Std. wird auf pH 8,5 gestellt, dann filtriert und das Filtrat mit 90 ml 30proz. Salzsäure auf pH 2 gestellt. Das dabei ausfallende Präparat wird abgenutscht und bei 70–80° i. V. getrocknet: 106,8 g Rohprodukt, Nitrit-Titer 92%; Ausbeute 87,9%. Wiederholung der Umlösung bringt analysenreines Material. – NMR. (D₂O + NaOD): 6,77 (s, 1H); 4,78 (3H); 2,33 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

2-Nitro-p-xylo-6-sulfonylchlorid (11). Einerseits wird ein Teig aus 49,8 g (0,3 mol) 2-Amino-6-nitro-*p*-xylo (**21**) [18–21], 20,7 g Natriumnitrit und 50 ml Wasser innert 45 Min. bei 0–5° in eine Mischung von 150 ml 30proz. Salzsäure und 50 ml Wasser eingetragen. Nach 60 Min. Rühren wird durch eine vorgekühlte Nutsche filtriert und der Rückstand mit 20 ml Eiswasser nachgewaschen. Andererseits wird eine Lösung von 10 g Kupfer(II)-chlorid und 12 ml Wasser in 230 ml mit Schwefeldioxid gesättigtem Eisessig vorgelegt. In dieses Gemisch wird die Diazoniumchlorid-Lösung innert 30 Min. getropft (starke Stickstoffentwicklung). Nach 2 Std. Rühren bei RT. wird das ausgefallene Material abgenutscht und i. V. über Phosphorpentoxid getrocknet: 60,7 g (81,8%) Rohprodukt, Smp. 56°. Umkristallisation einer Probe in Tetrachlorkohlenstoff erbringt analysenreines Material, Smp. 60°. – NMR. (CDCl₃): 8,20 (*d*, *J*=1, 1H); 7,93 (*d*, *J*=1, 1H); 2,83 (*s*, 3H); 2,57 (*s*, 3H).

Alkalisalze von 2-Nitro-p-xylo-6-sulfonsäure (4). Natriumsalz: 42 g (0,168 mol) 2-Nitro-*p*-xylo-6-sulfonylchlorid (**11**) werden zu einer Lösung von 17 g Natriumhydroxid in 300 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird 5 Min. auf 95° erwärmt, dann mit 10 g Entfärbungskohle versetzt, heiss filtriert, mit ca. 9 ml 30proz. Salzsäure auf pH 4,3–4,5 gebracht und im RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Kühlung auf 0–5° wird das Kristallisat abgenutscht und bei 100° i. V. getrocknet: 32,8 g (76%) Rohprodukt. Umkristallisation von 2 g in 6 ml Wasser ergibt 1,3 g analysenreines Material. – NMR. (D₂O): 8,09 (*d*, *J*=1, 1H); 7,74 (*d*, *J*=1, 1H); 2,65 (*s*, 3H); 2,35 (*s*, 3H). – NMR. ((CD₃)₂SO): 7,97 (*d*, *J*=1, 1H); 7,57 (*d*, *J*=1, 1H); 2,62 (*s*, 3H); 2,36 (*s*, 3H).

Kaliumsalz: Analoges Vorgehen bei der Verwendung von 53 g (0,212 mol) **11** und 48 g Kaliumhydroxid in 400 ml Wasser ergibt 35,4 g (62%) Rohprodukt.

2-Amino-p-xylo-6-sulfonsäure (3) durch Hydrierung von 3-Amino-2-chlor-p-xylo-5-sulfonsäure (16). Eine Suspension von 23,5 g **16** mit einem Nitrit-Titer von 83% – entsprechend 0,083 mol 100proz. Material – in 500 ml Wasser wird portionenweise mit 25 g Natriumcarbonat, dann mit ca. 15 g feuchtem Raney-Nickel versetzt und 8 Std. bei 40–60° und Normaldruck hydriert (Verbrauch:

1,9–2,01 H₂). Nach Abfiltrieren des Katalysators engt man im RV. auf 400 ml ein, säuert mit 50 ml 30proz. Salzsäure an und isoliert nach 1 Std. Rühren das ausgefallene Material. Trocknung bei 70° i. V. bringen 13 g (78%) Produkt, Nitrit-Titer 100%. Analysenreines Material wird durch Umkristallisation von 3 g in 150 ml Wasser erhalten. – NMR. (D₂O + NaOD): 7,38 (*d*, *J* = 1, 1 H); 6,91 (*d*, *J* = 1, 1 H); 4,88 (3H); 2,47 (*s*, 3H); 2,29 (*s*, 3H). – Diäthylammoniumsalz [24]: Smp. 155°.

2-Amino-*p*-xylo-6-sulfonsäure (3) durch Hydrierung von 5-Amino-2-chlor-*p*-xylo-3-sulfonsäure (20). Die 70,6 g (0,3 mol) reinem Präparat entsprechende Menge rohe Säure **20** wird unter Zusatz von 75 g Natriumcarbonat in 1000 ml Wasser gelöst. Nach Versetzen mit 20 g 10proz. Pd/C wird bei Normaldruck hydriert. Innert 90 Min. sind 0,3 mol Wasserstoff aufgenommen; man filtriert vom Katalysator ab, engt im RV. auf 500 ml ein, säuert mit 130 ml 30proz. Salzsäure an, rührt 2 Std. unter Kühlen auf 10–12°, nutschts das ausgefallene Material ab und trocknet bei 70–80° i. V.: 52,3 g Rohprodukt, Nitrit-Titer 98%; Ausbeute 83%.

2-Amino-*p*-xylo-6-sulfonsäure (3) durch Béchamp-Reduktion von 2-Nitro-*p*-xylo-6-sulfonsäure (4). 25,3 g rohes Natriumsalz bzw. 26,9 g rohes Kaliumsalz von **4** werden portionenweise in eine durch Erhitzen während 30 Min. auf 90° vorbereitete *Béchamp*-Suspension aus 250 ml Wasser, 50 g Eisenpulver und 40 ml 30proz. Salzsäure eingetragen. Das Gemisch wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann mit 26 g Natriumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss durch eine vorgewärmte Nutsche filtriert. Der Rückstand wird mit 50 ml siedendem Wasser gewaschen, die vereinigten Filtrate mit 12–13 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,8–2,0 angesäuert, auf 10° abgekühlt und das ausgefallene Material isoliert. Nach Trocknung bei 80° i. V. 15,8 g Produkt, Nitrit-Titer 95%; Ausbeute 74,7%.

2-Amino-5-chlor-*p*-xylo-3-sulfonsäure (26, als Natriumsalz). Unter gutem Rühren werden bei RT. 78 g (0,5 mol) 2-Amino-5-chlor-*p*-xylo (**19**) in 750 ml *o*-Dichlorbenzol suspendiert. Nach Zugabe von 150 g Amidosulfonsäure und 100 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wird das Gemisch 8 Std. auf 145–150° erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird das angefallene feste Material abgenutscht und der gut abgepresste Rückstand in 1000 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird auf 50° erwärmt, mit 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung auf pH 8,5 gestellt, mit 50 g Entfärbungskohle versetzt und noch warm durch ein Faltenfilter filtriert. Das beim Abkühlen des Filtrates auf 5° auskristallisierende Material wird isoliert und bei 100° i. V. getrocknet: 42,4 g Produkt, Nitrit-Titer 85%; Ausbeute 28%. Analysenreines Material kann durch Umkristallisation einer Probe in wenig Wasser erhalten werden. – NMR. (D₂O): 7,16 (*s*, 1H); 4,68 (2H); 2,62 (*s*, 3H); 2,10 (*s*, 3H).

2-Nitro-*p*-xylo-3-sulfonylchlorid (12). Einerseits wird eine gut gerührte, auf 0–5° gekühlte Suspension von 41,5 g (0,25 mol) 2-Amino-3-nitro-*p*-xylo (**28**) [11] [23] in 150 ml 36proz. Salzsäure innert 30 Min. mit einer Lösung von 18,75 g Natriumnitrit in 25 ml Wasser unter die Oberfläche tropfenweise versetzt und nach 1 Std. Rühren durch eine vorgekühlte Nutsche filtriert. Andererseits wird eine Lösung von 9 g Kupfer(II)-chlorid und 10 ml Wasser zu 200 ml mit Schwefeldioxid gesättigtem Eisessig gegeben. In dieses Gemisch wird dann die Diazoniumsalz-Lösung innert 40 Min. getropft (starke Stickstoffentwicklung). Nach 2 Std. Rühren bei RT. wird das ausgefallene Material abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und bei 50° i. V. oder bei RT. über Phosphorpentoxid getrocknet: 51 g (81,8%) Rohprodukt, Smp. 104–107°. Zweimalige Umkristallisation in Tetrachlorkohlenstoff bringt analysenreines Material, Smp. 110–111°. – NMR. (CDCl₃): 7,67 (*d*, *J* = 8, 1H); 7,50 (*d*, *J* = 8, 1H); 2,83 (*s*, 3H); 2,34 (*s*, 3H).

Alkalisalze der 2-Nitro-*p*-xylo-3-sulfonsäure (7). Natriumsalz: 37,5 g (0,15 mol) 2-Nitro-*p*-xylo-3-sulfonylchlorid (**12**) werden analog der Synthese von 2-Nitro-*p*-xylo-6-sulfonsäure (**4**) mit einer Lösung von 21 g Natriumhydroxid in 250 ml Wasser hydrolysiert: 37,9 g (100%) Rohprodukt. Zweimalige Umkristallisation einer Probe in wenig Wasser ergibt analysenreines Material. – NMR. (D₂O): 7,35 (2H); 2,63 (*s*, 3H); 2,16 (*s*, 3H). – NMR. ((CD₃)₂SO): 7,24 (2H); 2,63 (*s*, 3H); 2,14 (*s*, 3H).

Kaliumsalz: Analog aus 37,5 g **12** mit einer Lösung von 30 g Kaliumhydroxid in 250 ml Wasser quantitativ erhalten.

2-Amino-*p*-xylo-3-sulfonsäure (27) als Natriumsalz durch Hydrierung von 2-Amino-5-chlor-*p*-xylo-3-sulfonsäure (26). Die 51,5 g (0,2 mol) reinem Natriumsalz von **26** entsprechende Menge Rohmaterial wird unter Zusatz von 50 g Natriumcarbonat bei RT. in 800 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 3 g 10proz. Pd/C versetzt und bei Normaldruck hydriert (Reaktion anfänglich schwach exotherm). Nach 60 Min. sind 4,5–4,7 l Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und dann auf 0–5° abgekühlt. Das Kristallisat wird abfiltriert und bei 80° i. V. getrocknet: 40,4 g (90,6%) Rohprodukt. Umkristallisation einer

Probe in wenig Wasser ergibt analysenreines Material. – NMR. (D₂O): 7,05 (*d*, *J*=7,5, 1H); 6,63 (*d*, *J*=7,5, 1H); 4,73 (2H); 2,59 (*s*, 3H); 2,11 (*s*, 3H).

2-Amino-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**27**, als Natriumsalz) durch Béchamp-Reduktion von 2-Nitro-*p*-xylo-3-sulfonsäure (**7**). 18,7 g (0,074 mol) Natriumsalz von **7** werden portionenweise in eine aus 200 ml Wasser, 30 ml 30proz. Salzsäure und 40 g Eisenpulver durch Erhitzen während 30 Min. auf 95° vorbereitete Béchamp-Suspension eingetragen. Die sofort einsetzende Reduktion zeigt eine exotherme Wärmetönung; nach deren Abklingen wird noch 4 Std. unter Rückfluss erhitzt und gerührt. Die Mischung wird dann mit 16 g Natriumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und das Filtrat im RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und auf 0–5° abgekühlt. Das entstandene Kristallisat wird abfiltriert und bei 80° i. V. getrocknet; 10,9 g (65,6%). – Wird vom Kaliumsalz von **7** ausgegangen und mit Kaliumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt, so wird mit der gleichen Ausbeute das Kaliumsalz von **27** erhalten.

Dank gebührt den Herren *Peter Bolliger* und *Jakob Hartmann* für die tatkräftige Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche sowie den Herren Dr. *Emilio Moriconi* und *Gilbert Fahrni* für Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *E. Noelting & O. Kohn*, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 137 (1886).
- [2] *A. Junghahn*, Chem. Ind. 26, 57 (1902) [Chem. Zbl. 1903 I, 572].
- [3] *E. Noelting, O. N. Witt & S. Forel*, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2664 (1885).
- [4] *W. J. Karlslake & R. C. Huston*, J. Amer. chem. Soc. 36, 1257 (1914).
- [5] *H. J. Choufoer*, Verlag Akad. Wetenschappen Amsterdam 33, 999 (1924) [Chem. Zbl. 1925 I, 2486; Chem. Abstr. 19, 2195 (1925)].
- [6] *A. F. Holleman*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 1075 (1929).
- [7] *J. H. Uhlenbroek*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 80, 1057 (1961); DRP. 622938 (1933).
- [8] *O. Jakobsen*, Ber. deutsch. chem. Ges. 11, 17 (1878).
- [9] *A. Courtin*, Helv. 59, 379 (1976).
- [10] *W. F. Whitmore & A. J. Revukas*, J. Amer. chem. Soc. 62, 1687 (1940); *F. Wolf & H. Fischer*, J. prakt. Chem. 317, 247 (1975); *P. Dini, J. C. J. Bart & N. Giordano*, J. chem. Soc. Perkin Trans. II 1975, 1479.
- [11] *H. Wahl*, Ann. Chim [11] 5, 5 (1936).
- [12] *P. Kluge*, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2099 (1885).
- [13] *H. Wahl*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 196, 1900 (1933); *Chimie et Industrie*, No. special 1934, 759 [Chem. Abstr. 28, 5811 (1934)]; *P. S. Varma & K. S. V. Raman*, J. Indian chem. Soc. 12, 540 (1935); *H. v. Euler, H. Hasselquist & H. Wahlstam*, Arkiv Kemi 12, 259 (1958) [Chem. Abstr. 53, 2126 (1959)].
- [14] USP. 1930752 (1932).
- [15] *A. Courtin*, Chimia 29, 168, 260 (1975).
- [16] *H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch & O. Steinfort*, Chem. Ber. 90, 841 (1957).
- [17] *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).
- [18] *W. Schaumann*, Ber. deutsch. chem. Ges. 11, 1537 (1878); *T. Curtius & A. Bertho*, ibid. 59, 565 (1926); *T. Curtius & K. Vorbach*, J. prakt. Chem. [2] 125, 346 (1930); *R. Adams & A. S. Nagarkatti*, J. Amer. chem. Soc. 72, 4601 (1950).
- [19] *A. Sonn*, Ber. deutsch. chem. Ges. 49, 621 (1916).
- [20] *J. J. Blanksma*, Chem. Weekblad 7, 727 [Chem. Abstr. 5, 1594 (1911)].
- [21] *A. Robertson & R. J. Stephenson*, J. chem. Soc. 1930, 313; *I. V. Aleksandrov & Y. S. Abradushkin*, J. gen. Chemistry 30, 3407 (1960) [engl. Trans. 30, 3374 (1960)]; *R. Fittig, W. Ahrens & L. Mattheides*, Liebigs Ann. Chem. 147, 15 (1868); *H. Wahl*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 198, 100 (1934); *H. Hasselquist*, Arkiv Kemi 13, 421 (1959) [Chem. Abstr. 54, 541 (1960)].
- [22] DOS. 2312728 (1972).
- [23] *E. Noelting & G. Thesmar*, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 628 (1902); *R. van Helden, P. E. Verkade & B. M. Webster*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 73, 39 (1954).
- [24] *S. Morita & M. Sugahara*, J. chem. Soc. Japan, Pure Chemistry Sect. 72, 621 (1951) [Chem. Abstr. 46, 6039 (1952)]; *A. Courtin & K. Brenneisen*, Chimia 26, 307 (1972).