

293. Zur Synthese sulfonierter Derivate von 4-Amino-1,3-dimethylbenzol und 2-Amino-1,3-dimethylbenzol¹⁾

von Alfred Courtin, Hans-Rudolf von Tobel und Paul Doswald

Forschung Farben/Chemikalien der Sandoz AG, Basel

(28. VIII. 78)

Syntheses of Sulfonated Derivatives of 4-Amino-1,3-dimethylbenzene and 2-Amino-1,3-dimethylbenzene

Summary

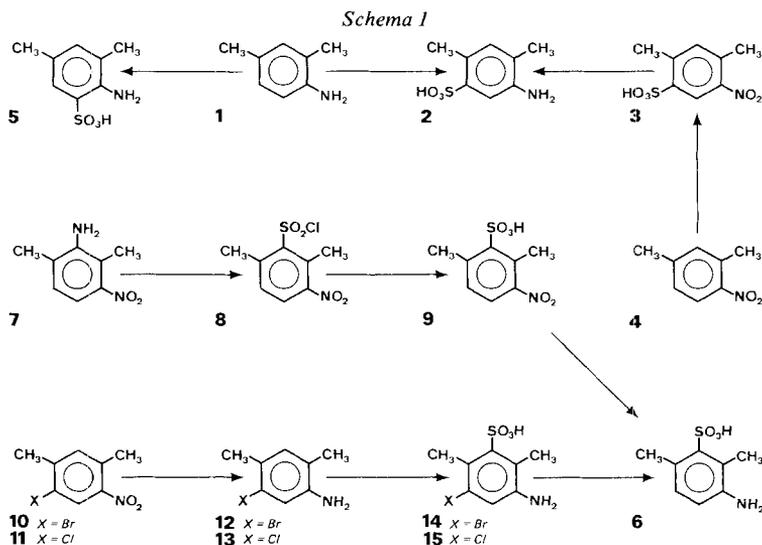
Direct sulfonation of 4-amino-1,3-dimethylbenzene (**1**) and sulfonation of 4-nitro-1,3-dimethylbenzene (**4**) to 4-nitro-1,3-dimethylbenzene-6-sulfonic acid (**3**) followed by reduction yield 4-amino-1,3-dimethylbenzene-6-sulfonic acid (**2**). The isomeric 5-sulfonic acid (**5**) however is prepared solely by baking the acid sulfate salt of **1**. Reaction of sulfur dioxide with the diazonium chloride derived from 2-amino-4-nitro-1,3-dimethylbenzene (**7**) leads to 4-nitro-1,3-dimethylbenzene-2-sulfonyl chloride (**8**), which is successively hydrolyzed to 4-nitro-1,3-dimethylbenzene-2-sulfonic acid (**9**) and reduced to 4-amino-1,3-dimethylbenzene-2-sulfonic acid (**6**). Treatment of 4-amino-6-bromo-1,3-dimethylbenzene (**12**) and 4-amino-6-chloro-1,3-dimethylbenzene (**13**), the former obtained by reduction of 4-bromo-6-nitro-1,3-dimethylbenzene (**10**) and the latter from 4-chloro-6-nitro-1,3-dimethylbenzene (**11**), with oleum yield 4-amino-6-bromo-1,3-dimethylbenzene-2-sulfonic acid (**14**) and 4-amino-6-chloro-1,3-dimethylbenzene-2-sulfonic acid (**15**) respectively; subsequent carbon-halogen hydrogenolyses of **14** and **15** lead also to **6** (*Scheme 1*).

Baking the acid sulfate salt of 2-amino-1,3-dimethylbenzene (**17**) gives 2-amino-1,3-dimethylbenzene-5-sulfonic acid (**16**), whereas the isomeric 4-sulfonic acid (**18**) can be prepared by either of the following three possible pathways: Sulfonation of 2-nitro-1,3-dimethylbenzene (**20**) to 2-nitro-1,3-dimethylbenzene-4-sulfonic acid (**21**) followed by reduction or sulfonation of 2-acetylamino-1,3-dimethylbenzene (**19**) to 2-acetylamino-1,3-dimethylbenzene-4-sulfonic acid (**22**) with subsequent hydrolysis or direct sulfonation of **17**. Further sulfonation of **18** yields 2-amino-

¹⁾ In Abweichung von der IUPAC-Regel C-16.31 werden in dieser Mitteilung die Substituenten so nummeriert, dass das 1,3-Dimethylbenzol als der Grundkörper sämtlicher hier besprochenen Verbindungen hervorgeht und der variable Substituent (Nitro-, Amino- usw.) immer mit der gleichen Stellenzahl figuriert. Sonst müssten z. B. die eng zusammenhängenden Verbindungen 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol und 4-Amino-1,3-dimethylbenzol als 1,3-Dimethyl-4-nitrobenzol und 1-Amino-2,4-dimethylbenzol genannt werden.

1,3-dimethylbenzene-4,6-disulfonic acid (**23**), the structure of which is independently confirmed by reduction of unequivocally prepared 2-nitro-1,3-dimethylbenzene-4,6-disulfonic acid (**24**) (*Scheme 2*).

Für zwei der drei von 4-Amino-1,3-dimethylbenzol (**1**) herleitbaren Sulfonsäuren sind Synthesen bekannt. Die Herstellung von 4-Amino-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (**2**) ist in der Literatur entweder durch Sulfonierung von **1** mit Oleum [1][2] oder durch Reduktion von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (**3**) [1][3] beschrieben. Das NMR.-Spektrum des durch Nachbearbeitung der Sulfonierung von **1** erhaltenen Rohprodukts bestätigte die einheitliche Bildung von **2** unter den gewählten Bedingungen (vgl. exper. Teil). Die in [1] und [3] erwähnte Sulfid- oder Zinn(II)-chlorid-Reduktion der durch Sulfonierung von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol (**4**) [3] [4] (vgl. auch [5] [6]) als Kaliumsalz gut herstellbaren Verbindung **3** wurde durch die *Béchamp*-Reduktion ersetzt. Bei der Herstellung von 4-Amino-1,3-dimethylbenzol-5-sulfonsäure (**5**) aus **1** mittels «Backprozess» gemäss [7] konnte neben der Bildung von **5** das Auftreten kleiner Anteile an **2** beobachtet werden. Da sulfonierte Anilinderivate mit einem Sulfonsäure-Rest in *o*-Stellung zur Aminogruppe sich von ihren Isomeren meist als Alkali-Salze aus alkalischen Lösungen abtrennen lassen (vgl. z. B. [8]), war die Herstellung der reinen Säure **5** ebenfalls gegeben (*Schema 1*).

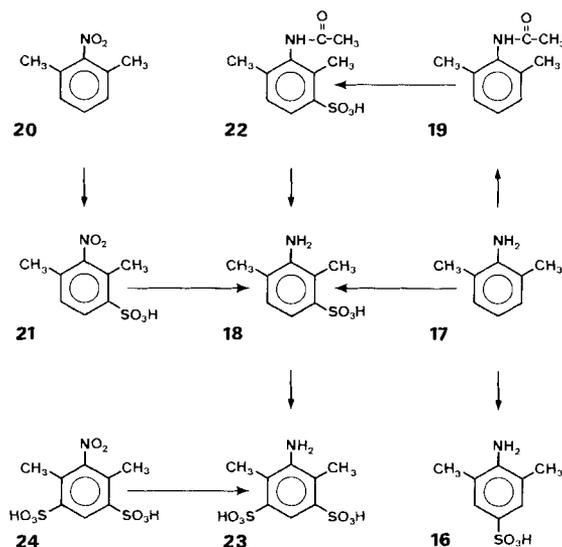


Um die unbekannte 4-Amino-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (**6**) herzustellen, schien zunächst die *Sandmeyer*-artige Sulfonylchlorid-Synthese nach *Meerwein* [9] ausgehend von 2-Amino-4-nitro-1,3-dimethylbenzol (**7**) [10] (vgl. auch [11]) angezeigt. Das aus **7** hergestellte Diazoniumchlorid wurde problemlos bei schwach exothermer Reaktion mit Schwefeldioxid in Eisessig umgesetzt; das erhaltene Produkt

entsprach bezüglich Elementaranalyse und NMR.-Spektrum den Erwartungen für 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonylchlorid (**8**). Hydrolyse zu 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (**9**) und abschliessende *Béchamp*-Reduktion brachten schliesslich das angestrebte Präparat **6** (*Schema 1*).

Untersuchungen zur Frage, ob in 6-Stellung substituierte Derivate von **1** oder **4** in 2-Stellung sulfoniert werden können, verliefen zunächst negativ. Bei Umsetzungen von **2**, **3**, 4-Brom-6-nitro-1,3-dimethylbenzol (**10**) [12] oder 4-Chlor-6-nitro-1,3-dimethylbenzol (**11**) [13] wurden nur Zersetzungen beobachtet. Positiver verliefen Sulfonierungsversuche mit den aus **10** und **11** durch Reduktion herstellbaren 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol (**12**) [12] [14] und 4-Amino-6-chlor-1,3-dimethylbenzol (**13**) [14] [15]. Nach der Entfernung des auch bei diesen Reaktionen anfallenden Zersetzungsmaterials lagen mit 27proz. bzw. 32proz. Ausbeute Präparate vor, die bezüglich Elementaranalyse den Erwartungen für eine Brom- bzw. Chlorxyldinsulfonsäure entsprachen und deren NMR.-Spektrn im Bereich aromatischer Protonen ein einziges Signal für ein Proton aufwiesen. Reduktive Enthalogenerung der beiden Produkte brachte Material, das gemäss Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum identisch mit **6** war. Damit war erwiesen, dass **12** und **13** tatsächlich zu 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (**14**) und 4-Amino-6-chlor-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (**15**) substituiert worden waren (*Schema 1*).

Schema 2



Von 2-Amino-1,3-dimethylbenzol-5-sulfonsäure (**16**), einer der beiden von 2-Amino-1,3-dimethylbenzol (**17**) ableitbaren Sulfonsäuren, ist nur die Synthese durch Erhitzen des sauren Sulfats von **17** in *o*-Dichlorbenzol bekannt [16]. Es zeigte sich jedoch, dass auch Erhitzen des erwähnten Sulfats ohne Lösungsmittel die wegen ihrer symmetrischen Struktur im NMR.-Spektrum leicht identifizierbare

Säure **16** in guten Ausbeuten ergab. Herstellungsmöglichkeiten für 2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (**18**) sind in der Literatur nicht erwähnt; einzig die Umsetzung von 2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol (**19**) mit Chlorsulfonsäure zu 2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonylchlorid ist beschrieben [17]. Denkbar und problemlos durchführbar war nun eine Synthese von **18** mittels der ebenfalls nicht bekannten (vgl. [2] [5]) Sulfonierung von 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (**20**) zu 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (**21**) und anschliessender Reduktion, wobei im NMR.-Spektrum der rohen Säure **21** kein Auftreten des möglichen Nebenprodukts 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol-5-sulfonsäure festgestellt wurde. Ebenfalls zu **18** führte die analog [17] durchgeführte Reaktion von **19** mit Oleum zu isomerenfreier 2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (**22**) mit anschliessender Hydrolyse, und schliesslich wurde **17** mit Oleum innerhalb der gewählten Bedingungen (vgl. exper. Teil) direkt zu **18** - ohne Bildung von Isomeren - sulfoniert. Nach Vorliegen dieser Befunde war nun auch eine Substitution der 6-Stellung von **18** durch eine weitere Sulfonsäure-Gruppierung vorstellbar. Reaktion von **18** mit 50proz. Oleum bei 90° ergab gemäss Dünnschichtchromatogramm ein einheitliches Produkt, das nach zweimaliger Umkristallisation die erwarteten Elementaranalysenwerte für eine Xylidindisulfonsäure zeigte und dessen NMR.-Spektrum neben dem Signal für ein aromatisches Proton nur ein einziges Signal für die Protonen der zwei Methylgruppen aufwies. Die damit wahrscheinlich gewordene symmetrische Struktur der 2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4,6-disulfonsäure (**23**) wurde erhärtet, als es gelang, die kürzlich beschriebene [18] 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol-4,6-disulfonsäure (**24**) zu reduzieren und die Identität des so erhaltenen Amins mit obigem Sulfonierungsprodukt mittels Dünnschichtchromatogramm und NMR.-Spektrum darzulegen (*Schema 2*).

Dank gebührt Herrn *Peter Bolliger* und Fräulein *Carmen Rueda* für die tatkräftige Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche sowie den Herren Dr. *James Runyon* und *Gilbert Fahrni* für die Unterstützung bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Für Angaben über Elementaranalysen, Dünnschichtchromatographie, ¹H-NMR.-Spektren und Smp. vgl. [8].

4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (3). Kaliumsalz: Zu 400 ml 15proz. Oleum werden innert 20 Min. 151 g (1 mol) 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol (**4**) getropft (Temperaturanstieg auf 60°). Nach weiteren 60 Min. Rühren bei 50-60° ist kein Reaktand mehr nachweisbar; die entstandene Lösung wird auf 1500 g Eis gegossen und 400 g Kaliumchlorid werden zugefügt. Nach 45 Min. Rühren wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 591,5 g salzhaltiges Rohprodukt, Titer 40,9% (Nitriltitration nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure); Ausbeute 89,9%. Eine analysenreine Probe kann durch 2malige Umkristallisation aus wenig Wasser erhalten werden. - NMR. (D₂O): 8,40 (s, 1H); 7,32 (s, 1H); 2,60 (s, 3H); 2,52 (s, 3H). - Natriumsalz: Analoges Vorgehen unter Verwendung von 400 g Natriumchlorid beim Aussalzen bringt 330,6 g salzhaltiges Rohprodukt, Titer 58%; Ausbeute 75,8%. Analysenreines Material wird durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser erhalten. - NMR. ((CD₃)₂ SO): 8,41 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 2,63 (s, 3H); 2,53 (s, 3H).

4-Amino-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (2) durch Reduktion von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (3). Die 269 g (1 mol) reinem Kaliumsalz von **3** entsprechende Menge Rohmaterial wird bei 90-95° portionenweise zu einer aus 400 g Eisenpulver, 2500 ml Wasser sowie 100 ml 30proz. Salzsäure

bestehenden und durch Erhitzen während 30 Min. auf 90° vorbereiteten *Béchamp*-Suspension gegeben. Nach 90 Min. Rühren unter Rückfluss wird durch Zutropfen von 250-300 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert, das Filtrat sofort mit 300 ml 30proz. Salzsäure angesäuert und auf 20° gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 191,7 g, Nitrittiter 93%; Ausbeute 88,7%. Eine analysenreine Probe wird durch Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mittels Salzsäure erhalten. - NMR. (D₂O + NaOD): 7,23 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 4,83 (3 H); 2,42 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H).

4-Amino-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (2) durch Sulfonierung von *4-Amino-1,3-dimethylbenzol* (1). Zu 400 ml 25proz. Oleum werden innert 30 Min. 121 g (1 mol) 1 getropft. Nach weiteren 60 Min. Rühren bei 75° ist kein Edukt mehr nachweisbar, die Lösung wird auf 2000 g Eis gegossen und 440 g Natriumchlorid werden zugefügt. Das ausgefallene Produkt wird nach 15 Min. Rühren abgenutscht, mit 200 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung nachgewaschen und bei 100° i.V. getrocknet: 316,2 g, Nitrittiter 60,5%; Ausbeute 95,2%.

4-Amino-1,3-dimethylbenzol-5-sulfonsäure (5, Natriumsalz). Zu einem Gemisch von 105 g 96proz. Schwefelsäure und 180 ml Wasser werden innert 20 Min. unter Rühren 121 g (1 mol) 4-Amino-1,3-dimethylbenzol (1) getropft. Das Wasser wird dann bei einer Ölbadtemperatur von 160-180° unter Vakuum ohne Rühren abgedampft und anschliessend die Badtemperatur für 3 Std. auf 260° erhöht. Nach Erkalten auf 80° wird eine Lösung von 60 g Natriumhydroxid in 900 ml Wasser zugesetzt, das Gemisch dann 120 Min. unter Rückfluss gerührt und heiss filtriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure auf pH 2,5 angesäuert und abgekühlt, worauf das ausgefallene Produkt isoliert, erneut mit 1400 ml Wasser angerührt und die erhaltene Suspension unter Erwärmen auf 90° mit 20proz. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 8 gestellt wird. Nach Zusetzen von 10 g Entfärbungskohle, Klärfiltration bei 85-95° sowie Versetzen des Filtrats mit 150 g Natriumchlorid wird auf 0-5° gekühlt, das dabei ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 216 g Produkt, Nitrittiter 74,4%; Ausbeute 71,7%. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation aus Wasser erhalten. - NMR. (D₂O): 7,38 (d, J = 1 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 1 Hz, 1H); 4,72 (2 H); 2,18 (s, 3 H); 2,12 (s, 3 H).

4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonylchlorid (8). Zu einer Suspension von 83 g (0,5 mol) 2-Amino-4-nitro-1,3-dimethylbenzol (7) [10] in 300 ml 36proz. Salzsäure wird innert 60 Min. bei 0-5° eine Lösung von 37,5 g Natriumnitrit getropft und das Gemisch noch 120 Min. bei 5° gerührt. 400 ml mit Schwefeldioxid gesättigter Eisessig werden mit einer Lösung von 18 g Kupfer(II)-chlorid in 20 ml Wasser versetzt. Die Diazoniumchlorid-Lösung wird unter gutem Rühren zutropft (starke Stickstoffentwicklung bei schwach exothermer Reaktion). Nach 120 Min. Rühren bei RT. wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 93,7 g (75,1%) Rohprodukt, Smp. 61-64°. Umkristallisation einer Probe aus Tetrachlorkohlenstoff bringt analysenreines Produkt, Smp. 63-64°. - NMR. (CDCl₃): 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H); 2,85 (s, 3 H); 2,78 (s, 3 H).

4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (9, Kaliumsalz). 62,4 g (0,25 mol) 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonylchlorid (8) werden zu einer Lösung von 45 g Kaliumhydroxid in 400 ml Wasser gegeben. Nach 5 Min. Sieden wird das Gemisch mit 10 g Entfärbungskohle versetzt und heiss filtriert. Das mit 30proz. Salzsäure auf pH 4,8 gestellte Filtrat wird im RV. auf die Hälfte des Volumens eingengt und auf 0-5° gekühlt, das ausgefallene Produkt dann abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 60,2 g (89,5%) Rohprodukt. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation aus Wasser erhalten. - NMR. (D₂O): 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H); 2,80 (6 H).

4-Brom-6-nitro-1,3-dimethylbenzol (10). Die in [19] beschriebene Synthese durch Nitrierung von 4-Brom-1,3-dimethylbenzol [20] konnte nicht reproduziert werden. Auch bei Verwendung von weniger als der äquimolaren Menge Salpetersäure wird im wesentlichen die Bildung von 4-Brom-2,6-dinitro-1,3-dimethylbenzol beobachtet (vgl. [21]); ähnliches gilt für die Nitrierung von 4-Chlor-1,3-dimethylbenzol [22]. Die besten Ergebnisse sind mit der folgenden Variation der in [12] aufgeführten *Sandmeyer*-Reaktion erhalten worden: Eine auf 80° erwärmte und anschliessend auf 0° gekühlte Suspension von 83 g (0,5 mol) 4-Amino-6-nitro-1,3-dimethylbenzol [23] in 1125 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure und 375 ml Wasser wird innert 45 Min. mit einer Lösung von 36 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser versetzt. Nach weiteren 90 Min. Rühren wird die Diazoniumbromid-Suspension zu einer Lösung von 116 g Kupfer(I)-bromid in 250 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure gepumpt und das Gemisch 12 Std. bei RT. gerührt (Stickstoffentwicklung). Verdünnen mit 2000 ml Wasser, Kühlen auf 0° und Abnutschen des ausgefallenen Produkts bringt feuchtes Rohprodukt, das sofort in 95proz. Äthanol unter Zuhilfenahme von Entfärbungskohle umkristallisiert und anschliessend über Phosphorpentoxid getrocknet wird: 87,7 g (76,3%) Produkt, Smp. 54-55°. Eine analysenreine Probe wird mittels einer weiteren Umkristallisation

von 5 g Substanz aus 20 ml 95proz. Äthanol erhalten, Smp. 55–56°. - NMR. (CDCl₃): 7,85 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).

4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol (12). Die im folgenden beschriebene *Béchamp*-Reduktion von 4-Brom-6-nitro-1,3-dimethylbenzol (**10**) wurde der nicht einheitlich ablaufenden Bromierung von 4-Acetyl-amino-1,3-dimethylbenzol mit anschliessender Hydrolyse [24] vorgezogen: 46 g (0,2 mol) **10** werden portionenweise zu einer aus 240 ml 95proz. Äthanol, 50 ml Wasser, 12 ml 30proz. Salzsäure sowie 60 g Eisenpulver bestehenden und durch Erhitzen zum Rückfluss vorbereiteten *Béchamp*-Suspension gegeben. Nach 6 Std. Rühren unter Rückfluss wird mit 16–20 g Natriumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und mit 60 ml siedendem 95proz. Äthanol nachgewaschen. Das Filtrat muss auf 0° gekühlt, dann das auskristallisierte Produkt abgenutscht und bei 50° i.V. getrocknet werden: 35,1 g (87,8%) Produkt, Smp. 95,5–98°. Analysenreine Substanz kann durch Umkristallisation aus Methanol oder Ligroin erhalten werden, Smp. 97–98°. - NMR. (CDCl₃): 6,74 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 3,37 (2H); 2,19 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).

4-Amino-6-chlor-1,3-dimethylbenzol (13). Analog der Reduktion von 4-Brom-6-nitro-1,3-dimethylbenzol (**10**) zu 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol (**12**) werden 202,8 g (1,093 mol) 4-Chlor-6-nitro-1,3-dimethylbenzol (**11**) [13] der *Béchamp*-Reduktion unterzogen. Nach der Klärfiltration wird das Filtrat mit 2400 ml Wasser versetzt, auf 0–5° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 115,7 g (68%) Produkt, Smp. 93–96°. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 1 g Substanz aus 10 ml Ligroin erhalten, Smp. 96–96,5°. - NMR. (CDCl₃): 6,97 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 3,53 (2H); 2,25 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (14). Ein Gemisch von 50 g (0,25 mol) 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol (**12**) und 125 ml 25proz. Oleum wird 120 Min. bei 60° gerührt, danach auf 700 g Eis gegossen, noch 60 Min. gerührt, das Produkt isoliert und erneut in 200 ml Wasser angerührt. Diese Suspension wird mit 400–440 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 9 gestellt und auf 80° erwärmt, mit 20 g Entfärbungskohle versetzt und heiss filtriert. Das Filtrat wird auf 20° gekühlt und mit 30 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 23,1 g Produkt, Nitrititer 83%; Ausbeute 27,4%. Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure führt zu einem analysenreinen Präparat. - NMR. (D₂O + NaOD): 7,15 (s, 1H); 4,73 (3H); 2,63 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).

4-Amino-6-chlor-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (15). Analog der Synthese von 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (**14**) werden 77,75 g (0,5 mol) 4-Amino-6-chlor-1,3-dimethylbenzol (**13**) sulfoniert: 58 g Produkt, Nitrititer 65%; Ausbeute 32%. Zweimaliges Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure liefert analysenreines Produkt. - NMR. (D₂O + NaOD): 6,99 (s, 1H); 4,73 (3H); 2,49 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

4-Amino-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (6) durch Reduktion von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (9). Analog der Reduktion von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (**3**) zu 4-Amino-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (**2**) werden 67,3 g (0,25 mol) **9** mittels einer aus 500 ml Wasser, 100 g Eisenpulver sowie 50 ml 30proz. Salzsäure bestehenden *Béchamp*-Suspension reduziert. Nach der Abtrennung des Eisenschlammes wird das Filtrat mit 30proz. Salzsäure auf pH 2 gestellt und auf 0–5° gekühlt, das ausgefallene Produkt dann abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 42,2 g Produkt, Nitrititer 91%; Ausbeute 76,4%. Eine analysenreine Probe wird durch zweimaliges Lösen in Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - NMR. (D₂O + NaOD): 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,72 (3H); 2,43 (s, 3H); 2,37 (s, 3H).

4-Amino-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (6) durch Enthalo-genierung von 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (14). Eine Lösung der 25,73 g (0,092 mol) reiner Säure **14** entsprechenden Menge Rohmaterial in 300 ml Wasser und 150 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung wird mit 5 g 10proz. Pd/C versetzt und bei 40° erschöpfend hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Einengen im RV. auf 170 ml wird mit 30proz. Salzsäure auf pH 1,2 gestellt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 17,8 g Produkt, Nitrititer 93%; Ausbeute 89,6%.

4-Amino-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (6) durch Enthalo-genierung von 4-Amino-6-chlor-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (15). Analog der Enthalo-genierung von 4-Amino-6-brom-1,3-dimethylbenzol-2-sulfonsäure (**14**) wird mit der 14,01 g (0,0595 mol) reiner Säure **15** entsprechenden Menge Rohmaterial vorgegangen: 12 g Substanz, Nitrititer 74%; Ausbeute 74,3%.

2-Amino-1,3-dimethylbenzol-5-sulfonsäure (16). Analog der Synthese von 4-Amino-1,3-dimethylbenzol-5-sulfonsäure (5) werden 121 g (1 mol) 2-Amino-1,3-dimethylbenzol (17) dem «Backprozess» unterzogen. Nach dem Erkalten auf 100° wird durch Zugabe von 135 ml 30proz. Natriumhydroxid-Lösung und 100 ml Wasser sowie 15 Min. Rühren bei 95° gelöst, mit 50 g Filtererde versetzt und heiss filtriert. Das Filtrat wird mit 150 ml 30proz. Salzsäure angesäuert und auf 0-5° gekühlt, das ausgefallene Produkt dann abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 207,8 g Substanz, Nitrittiter 88,4%; Ausbeute 91,4%. Eine analysenreine Probe wird durch Lösen in Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - NMR. (D₂O + NaOD): 7,38 (s, 2 H); 4,69 (3 H); 2,19 (s, 6 H).

2-Nitro-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (21, Kaliumsalz). Analog der Synthese von 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure werden 151 g (1 mol) 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol (20) sulfoniert: 310,7 g salzhaltiges Rohprodukt, Titer 68,5% (Nitrittitration nach Reduktion mit Zinkstaub und Salzsäure); Ausbeute 79,1%. Eine analysenreine Probe kann durch 2malige Umkristallisation aus wenig Wasser erhalten werden. - NMR. ((CD₃)₂SO): 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H); 2,50 (s, 3 H); 2,26 (s, 3 H).

2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (22). 326 g (2 mol) 2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol (19) [25] werden innert 30 Min. bei max. 35° zu 600 ml 25proz. Oleum gegeben. Nach 3 Std. Rühren wird die inzwischen homogen gewordene Lösung auf 2000 g Eis und 500 g Kaliumchlorid gegossen und das Gemisch nochmals mit 700 g Kaliumchlorid versetzt. Das ausgefallene Produkt wird nach 2 weiteren Std. Rühren isoliert, auf der Nutsche 2mal mit 150 ml 10proz. Salzsäure gewaschen und bei 70° i.V. getrocknet: 1416,6 g stark salzhaltiges Rohprodukt. Zweimalige Umkristallisation einer Probe aus wenig Wasser bringt analysenreines Material. - NMR. (D₂O): 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H); 4,94 (2 H); 2,26 (s, 3 H); 2,08 (s, 3 H); 1,97 (s, 3 H).

2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (18) durch Reduktion von 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (21). Analog der Herstellung von 4-Amino-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (2) aus 4-Nitro-1,3-dimethylbenzol-6-sulfonsäure (3) wird die 269 g (1 mol) reinem Kaliumsalz von 21 entsprechende Menge Rohmaterial der *Béchamp*-Reduktion (Reaktionsdauer 15 Std.) unterzogen: 181,5 g Produkt, Nitrittiter 98%; Ausbeute 88,5%. Eine analysenreine Probe kann durch Umkristallisation von 1 g Substanz aus 9 ml Wasser erhalten werden. - NMR. ((CD₃)₂SO): 8,74 (3 H); 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8 Hz, 1H); 2,55 (s, 3 H); 2,33 (s, 3 H).

2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (18) durch Hydrolyse von 2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (22). Die aus 2 mol 2-Acetylamino-1,3-dimethylbenzol (19) erhaltenen 1416,6 g der rohen, salzhaltigen Säure 22 werden in 1800 ml Wasser/36proz. Salzsäure 5:4 18 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach Kühlen auf 5° wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 1069,1 g Produkt, Nitrittiter 27%; Ausbeute, bezogen auf Sulfonierung von 19 und Hydrolyse, 71,8%.

2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (18) durch Sulfonierung von 2-Amino-1,3-dimethylbenzol (17). Zu 400 ml 25proz. Oleum werden innert 30 Min. 121 g (1 mol) 17 getropft (Temperaturanstieg auf 107°). Nach weiteren 30 Min. Rühren bei 100-110° wird auf 1200 g Eis gegossen, 320 g Natriumchlorid werden zugefügt und dieses Gemisch 45 Min. bei 5-10° gerührt. Das ausgefallene Produkt wird nun isoliert, 2mal auf der Nutsche mit 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und bei 100° i.V. getrocknet: 174,7 g Produkt, Nitrittiter 83%; Ausbeute 72,1%.

2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4,6-disulfonsäure (23, Monokaliumsalz) durch Sulfonierung von 2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4-sulfonsäure (18). Eine Suspension der 120,6 g (0,6 mol) reiner Säure 18 entsprechenden Menge Rohmaterial, das mindestens einen Titer von 90% aufweisen soll, in 240 ml 50proz. Oleum wird 6 Std. bei 90° gerührt und die erhaltene Lösung dann auf 1000 g Eis gegossen. Nach Zufügen von 400 g Kaliumchlorid und 60 Min. Rühren wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 497,4 g, Nitrittiter 35,5%; Ausbeute 92,3%. Eine analysenreine Probe wird durch 2malige Umkristallisation aus Wasser erhalten. - NMR. (D₂O): 8,38 (s, 1H); 4,73 (s, 3 H); 2,60 (s, 6 H).

2-Amino-1,3-dimethylbenzol-4,6-disulfonsäure (23) durch Reduktion von 2-Nitro-1,3-dimethylbenzol-4,6-disulfonsäure (24). Die gemäss [18] (Beispiel 2) aus 106 g (1 mol) 1,3-Dimethylbenzol hergestellte Verbindung 24 wird bei 80-90° als schwefelsaure Paste innert 45 Min. portionenweise in eine aus 250 g Eisenpulver, 50 ml 30proz. Salzsäure sowie 1000 ml Wasser bestehende und durch 30 Min. Erhitzen auf 90° vorbereitete *Béchamp*-Suspension eingetragen. Nach 2,5 Std. Rühren unter Rückfluss wird mit 250 g Kaliumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und das Filtrat mit 55 ml 30proz. Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Zugabe von 180 g Kaliumchlorid sowie Kühlen und 14 Std. Rühren bei 0-5° bewirkt Kristallisation von rohem Produkt, das abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet wird: 197,3 g, Nitrittiter 75,8%; Ausbeute 46,9% bezogen auf eingesetztes 1,3-Dimethylbenzol.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *O. Jacobsen & H. Ledderboge*, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 193 (1883). *E. Nölting & O. Kohn*, *ibid.* 19, 137 (1886).
- [2] *T. Zincke*, Liebigs Ann. Chem. 339, 202 (1905).
- [3] *H. Limpricht*, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2172 (1880). *J. Pollak & O. Lustig*, Liebigs Ann. Chem. 433, 191 (1923). *A. F. Holleman*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 48, 1075 (1929).
- [4] *W. Harmsen*, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 1558 (1880).
- [5] *A. Claus & E. Schmidt*, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 1418 (1886).
- [6] *W. J. Karlslake & P. A. Bond*, J. Amer. chem. Soc. 31, 405 (1909).
- [7] BIOS, Final Report 1153, 177. *H. E. Armstrong & L. P. Wilson*, Proc. chem. Soc. 16, 229 (1900). *A. Junghahn*, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 3747 (1902). DRP. 392460 (1920).
- [8] *A. Courtin & H.-R. von Tobel*, Helv. 60, 1994 (1977).
- [9] *H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch & O. Steinfort*, Chem. Ber. 90, 841 (1957).
- [10] *E. Nölting & L. Stöcklin*, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 564 (1891).
- [11] *B. M. Webster*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 73, 809 (1954).
- [12] *E. Nölting, A. Braun & G. Thesmar*, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 2242 (1901).
- [13] *H. C. Beyerman & G. L. G. Wielaert*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 71, 1213 (1952).
- [14] *E. Bamberger & E. Reber*, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 787 (1913).
- [15] *D. W. Browne & G. M. Dyson*, J. chem. Soc. 1931, 3285.
- [16] *A. Burger & J. F. Siuda*, Arzneim.-Forsch. 18, 1220 (1968).
- [17] Brit. P. 1027060 (1964).
- [18] DOS. 2446652 (1973).
- [19] *P. S. Varma & K. S. V. Raman*, J. Indian chem. Soc. 12, 540 (1935).
- [20] *A. E. Goddard*, J. chem. Soc. 123, 2315 (1923). *R. W. Maxwell & R. Adams*, J. Amer. chem. Soc. 52, 2959 (1930). *N. P. Buu-Hoi & P. Cagniant*, Bull. Soc. chim. France 10, 151 (1943). *H. Pines & J. T. Arrigo*, J. Amer. chem. Soc. 80, 4369 (1958).
- [21] *E. Lellmann & R. Just*, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, 2099 (1891).
- [22] *G. Stapleton & A. I. White*, J. Amer. pharm. Assoc. 43, 193 (1954).
- [23] *E. Nölting & A. Collin*, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 261 (1884). *E. C. Kleiderer & R. Adams*, J. Amer. chem. Soc. 53, 1575 (1931). FP. 1451332 (1965).
- [24] *B. Genz*, Ber. deutsch. chem. Ges. 2, 686 (1869), 3, 225 (1870). *K. Fries*, Liebigs Ann. Chem. 346, 128 (1906). *A. Leulier & G. Arnoux*, Bull. Soc. chim. France 47, 730 (1930). *A. Lespagnol, P. Nicodeme & M. Auroiseau*, Bull. Soc. pharm. Lille 1955, 81 [Chem. Abstr. 50, 3261 (1956)].
- [25] *E. Nölting & B. Pick*, Ber. deutsch. chem. Ges. 21, 3150 (1888).