

37. Zur Synthese sulfonierter Derivate von 2,3-Dimethylanilin und 3,4-Dimethylanilin¹⁾

von Alfred Courtin und Hans-Rudolf von Tobel

Forschung Farben/Chemikalien der *Sandoz AG*, CH-4002 Basel

(4. XII. 79)

On the Synthesis of Sulfonated Derivatives of 2,3-Dimethylaniline and 3,4-Dimethylaniline

Summary

Baking the hydrogensulfate salt of 2,3-dimethylaniline (**1**) or of 3,4-dimethylaniline (**2**) led to 4-amino-2,3-dimethylbenzenesulfonic acid (**4**) and 2-amino-4,5-dimethylbenzenesulfonic acid (**5**), respectively (*Scheme 1*). The sulfonic acid **5** was also obtained by treatment of **2** with sulfuric acid or by reaction of **2** with amidosulfuric acid. 3-Amino-4,5-dimethylbenzenesulfonic acid (**3**) and 5-Amino-2,3-dimethylbenzenesulfonic acid (**6**) were prepared by sulfonation of 1,2-dimethyl-3-nitrobenzene (**9**) to 3,4-dimethyl-5-nitrobenzenesulfonic acid (**11**) and of 1,2-dimethyl-4-nitrobenzene (**10**) to 2,3-dimethyl-5-nitrobenzenesulfonic acid (**12**), respectively, with subsequent *Béchamp* reduction (*Scheme 1*). Preparations of 2-amino-3,4-dimethylbenzenesulfonic acid (**7**) and of 6-amino-2,3-dimethylbenzenesulfonic acid (**8**) were achieved by the sulfur dioxide treatment of the diazonium chlorides derived from 3,4-dimethyl-2-nitroaniline (**24**) and from 2,3-dimethyl-6-nitroaniline (**31**) to 3,4-dimethyl-2-nitrobenzenesulfonyl chloride (**29**) and 2,3-dimethyl-6-nitrobenzenesulfonyl chloride (**32**), respectively, followed by hydrolysis to 3,4-dimethyl-2-nitrobenzenesulfonic acid (**30**) and 2,3-dimethyl-6-nitrobenzenesulfonic acid (**33**), and final reduction (*Scheme 3*). Compound **7** was also synthesized by reaction of 4-chloro-2,3-dimethylaniline (**23**) with amidosulfuric acid to 2-amino-5-chloro-3,4-dimethylbenzenesulfonic acid (**20**) and subsequent hydrogenolysis (*Scheme 2*). 4'-Bromo-2',3'-dimethyl-acetanilide (**13**) and 4'-chloro-2',3'-dimethyl-acetanilide (**14**) on treatment with oleum yielded 5-acetylamino-2-bromo-3,4-dimethylbenzenesulfonic acid (**17**) and 5-acetylamino-2-chloro-3,4-dimethylbenzenesulfonic acid (**18**), respectively. Their structures were proven by hydrolysis to 5-amino-2-bromo-3,4-dimethylbenzenesulfonic acid (**21**) and 5-amino-2-chloro-3,4-dimethylbenzenesulfonic acid (**22**), followed by reductive dehalogenation to **3**.

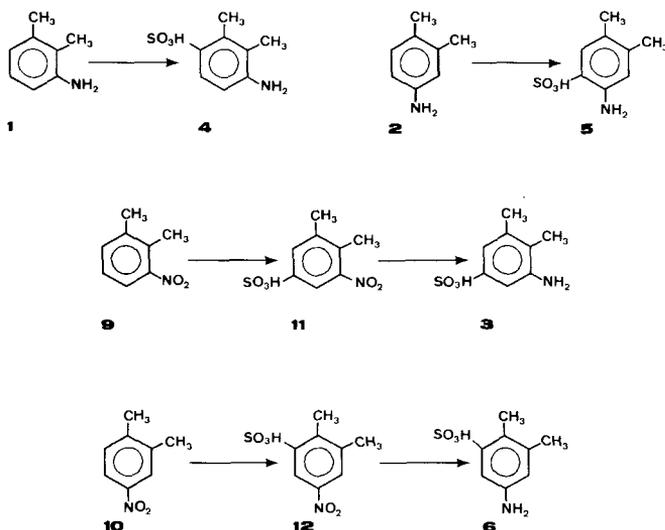
¹⁾ Teilweise vorgetragen am 7. Internationalen Farbensymposium in Interlaken, Schweiz, 24.-27. Sept. 1979.

Reaction of **1** with sulfuric acid gave a mixture of **3**, **4** and **7**, whereas sulfonation of 2',3'-dimethyl-acetanilide with subsequent hydrolysis led to a mixture of **3** and **4**. Treatment of 3',4'-dimethyl-acetanilide with oleum followed by hydrolysis resulted in the formation of mainly **5** and a small amount of unknown product.

Über Synthesen der von 2,3-Dimethylanilin (=2,3-Xylidin; **1**) und 3,4-Dimethylanilin (=3,4-Xylidin; **2**) herleitbaren Sulfonsäuren ist wenig bekannt. Bei der Sulfonierung von **1** oder **2** sowie bei der Nitrierung von 3,4-Dimethylbenzolsulfonsäure mit nachfolgender Reduktion sollen nur mit grossem Aufwand trennbare Gemische von 3-Amino-4,5-dimethylbenzolsulfonsäure (**3**) und 4-Amino-2,3-dimethylbenzolsulfonsäure (**4**), von 2-Amino-4,5-dimethylbenzolsulfonsäure (**5**) und 5-Amino-2,3-dimethylbenzolsulfonsäure (**6**) bzw. von **3**, **5** und 2-Amino-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**7**) entstehen [1].

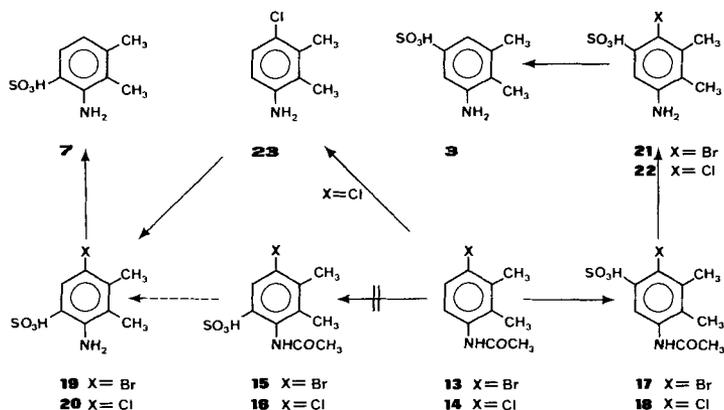
Das zunächst von uns versuchte trockene Erhitzen («Backprozess») der aus **1** und **2** herstellbaren Hydrogensulfate brachte dünnschichtchromatographisch einheitliche Produkte, deren NMR.-Spektren die für **4** bzw. **5** (vgl. auch [2]) erwarteten

Schema 1



Signale aufwiesen. Zu **5** führte auch die Umsetzung von **2** in 1,2-Dichlorbenzol mit Amidoschwefelsäure in Gegenwart von *N*-Methyl-2-pyrrolidon [3], ohne dass die ebenfalls vorstellbare Bildung von 6-Amino-2,3-dimethylbenzolsulfonsäure (**8**) beobachtet wurde. Problemlos konnten zudem die Säuren **3** und **6** durch die unter den gewählten Bedingungen (vgl. exper. Teil) gemäss den NMR.-Spektren einheitlich ablaufenden Sulfonierungen von 1,2-Dimethyl-3-nitrobenzol (**9**) zu 3,4-Dimethyl-5-nitrobenzolsulfonsäure (**11**) sowie von 1,2-Dimethyl-4-nitrobenzol (**10**)

Schema 2

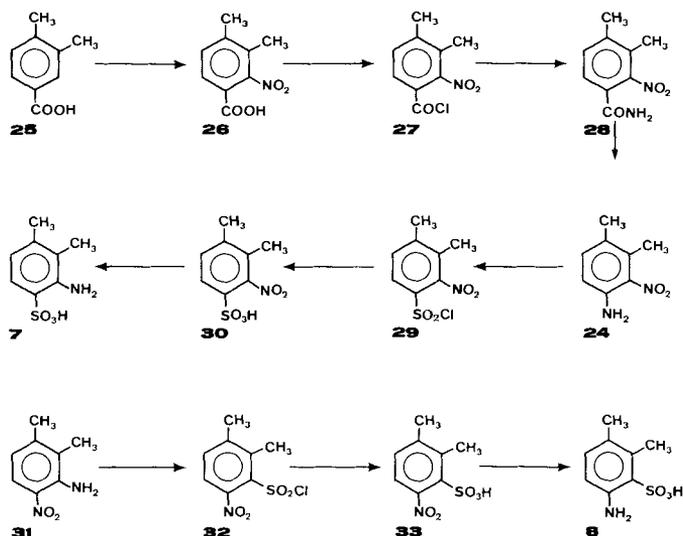


zu 2,3-Dimethyl-5-nitrobenzolsulfonsäure (**12**) mit nachfolgender *Béchamp*-Reduktion hergestellt werden (vgl. auch [1] [4]).

Für die Synthese der Säure **7** wurde beabsichtigt, 4'-Brom-2',3'-dimethylacetanilid (**13**) [5] [6] und 4'-Chlor-2',3'-dimethylacetanilid (**14**) [7] - analog den in [5] und [8] erwähnten Nitrierungen - in 6-Stellung zu sulfonieren, worauf Hydrolysen der Acetylamino-Gruppierungen und abschliessende Enthalogenisierungen (vgl. [9]) zum angestrebten Produkt führen sollten. Die durch Reaktion von **13** und **14** mit 25proz. Oleum erhaltenen, einheitlichen Produkte entsprachen elementaranalytisch den Berechnungen für halogenierte Acetylamino-dimethylbenzolsulfonsäuren und ihre NMR.-Spektren wiesen jeweils das erwartete Signal für ein einzelnes aromatisches Proton auf. Nach der Hydrolyse der Acetylamino-Gruppe konnten jedoch die angefallenen Sulfonsäuren nicht als Alkalisalze kristallisiert werden. Da sich in der Regel sulfonierte Anilinderivate mit dem Sulfonsäurerest in *o*-Stellung zur Aminogruppe leicht als Alkalisalze aus alkalischen Lösungen kristallisieren lassen (vgl. z. B. [9]), musste angenommen werden, dass bei obigen Sulfonierungen aus **13** und **14** nicht 2-Acetylamino-5-brom-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**15**) bzw. 2-Acetylamino-5-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**16**), sondern 5-Acetylamino-2-brom-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**17**) bzw. 5-Acetylamino-2-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**18**) entstanden waren, und dass nach der Hydrolyse nicht 2-Amino-5-brom-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**19**) bzw. 2-Amino-5-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**20**), sondern 5-Amino-2-brom-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**21**) bzw. 5-Amino-2-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (**22**) vorlagen. Die hydrogenolytischen Abspaltungen der Halogensubstituenten bestätigte dann diese Vermutung, da das NMR.-Spektrum des erhaltenen Produkts nicht der Formel **7**, sondern der Formel **3** entsprach.

Beim Versuch, das aus **14** durch Hydrolyse herstellbare 4-Chlor-2,3-dimethylanilin (**23**) [7] [8] mittels «Backprozess» zu **20** umzuwandeln, war nur Zersetzung feststellbar. Wurde **23** aber nach [3] mit Amidoschwefelsäure umgesetzt, so konnte eine einheitliche, als Natriumsalz aus alkalisch-wässriger Lösung gut kristallisier-

Schema 3



bare und den Erfordernissen der Elementaranalyse genügende Sulfonsäure gewonnen werden. Da das NMR.-Spektrum nicht mit demjenigen von **22** übereinstimmte, musste **20** vorliegen. Dieser Befund wurde erhärtet, als nach der Enthalo-genierung ein Produkt isoliert wurde, dessen NMR.-Spektrum der Struktur von **7** entsprechend zwei Dublette mit *o*-Kopplung für je ein aromatisches Proton aufwies (vgl. exper. Teil).

Für einen chemischen Beweis von **7** wurde auf die *Sandmeyer*-artige Sulfon-säurechlorid-Synthese [10] zurückgegriffen. Die bekannten Herstellungsmöglich-keiten für das dazu als Ausgangsmaterial benötigte 3,4-Dimethyl-2-nitroanilin (**24**) erwiesen sich jedoch als präparativ ungenügend [11] [12]. In Anlehnung an die Synthese von 3-Methyl-2-nitroanilin aus 3-Methylbenzoesäure (vgl. [13]) sollte nun **24** aus 3,4-Dimethylbenzoesäure (**25**) hergestellt werden (s. *Schema 3*). Nitrierung von **25** [14] führte zu einem in Wasser bei pH 8 löslichen (1:2:1)-Gemisch, das gemäss Säure-Basen-Titration und NMR.-Daten aus 3,4-Dimethyl-5-nitrobenzoe-säure ($pK_a=4,75$), aus der angestrebten 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzoesäure (**26**, $pK_a=4,0$) sowie aus der 4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoesäure ($pK_a=2,6$) bestand. Reaktion der aus diesem Gemisch durch fraktionierte Fällung isolierten Säure **26** mit Phosphorpentachlorid zu 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzoylchlorid (**27**), nach-folgende Umsetzung mit Ammoniumcarbaminat zu 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzamid (**28**) und abschliessende *Hoffmann*-Umlagerung brachten **24**, aus dem nach Um-wandlung zum entsprechenden Diazoniumchlorid durch Einwirkung von Schwefel-dioxid 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzolsulfonylchlorid (**29**) erhalten wurde. Hydrolyse zu 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzolsulfonsäure (**30**) und anschliessende *Béchamp*-Reduktion ergaben die Säure **7**, deren NMR.-Spektrum die Identität mit dem durch Enthalo-genierung von **20** erhaltenen Produkt (s. *Schema 2*) aufzeigte.

Für die Herstellung der Säure **8** wurde ebenfalls die *Sandmeyer*-artige Sulfonylchlorid-Synthese verwendet. Ohne Probleme konnte das aus 2,3-Dimethyl-6-nitroanilin (**31**) [8] [11] [15] gewonnene Diazoniumchlorid mit Schwefeldioxid zur Reaktion gebracht werden (s. *Schema 3*). Hydrolyse des resultierenden 2,3-Dimethyl-6-nitrobenzolsulfonylchlorids (**32**) zu 2,3-Dimethyl-6-nitrobenzolsulfonsäure (**33**) und abschliessende *Béchamp*-Reduktion brachten ein gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitliches Produkt, dessen NMR.-Spektrum und Elementaranalyse mit der Struktur von Säure **8** übereinstimmen.

Sulfonierung von **1** in 100proz. Schwefelsäure bei 90° führte zu einem Gemisch, das gemäss NMR.-Spektrum aus **3**, **4** und **7** im Verhältnis 23:51:26 bestand. Nach Umsetzung des aus **1** hergestellten 2',3'-Dimethyl-acetanilids [16] mit 25proz. Oleum bei max. 40° sowie anschliessender Hydrolyse konnte im Rohprodukt jedoch nur **3** und **4** im Verhältnis 1:2 festgestellt werden. Einheitlich und ohne Bildung von Nebenprodukten verlief hingegen die Reaktion von **2** mit 100proz. Schwefelsäure bei 100° zu **5**. Wurde schliesslich 3',4'-Dimethyl-acetanilid [17] bei max. 40° mit 25proz. Oleum umgesetzt und nachfolgend die Acetylaminogruppierung hydrolysiert, so enthielt das Rohprodukt neben der Säure **5** ein Nebenprodukt, das gemäss NMR.-Spektrum zu 9% vorlag, aber nicht mit **6** oder **8** identisch war.

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. Für Angaben über Elementaranalysen, Dünnschichtchromatographie, ¹H-NMR.-Spektren und Smp. vgl. [9].

Herstellung von 4-Amino-2,3-dimethylbenzolsulfonsäure (4). Zu einem Gemisch von 105 g 96proz. Schwefelsäure und 200 ml Wasser werden innert 20 Min. unter Rühren 121 g (1 mol) 2,3-Dimethylanilin (**1**) getropft. Das Wasser wird bei einer Ölbadtemp. von 140° i.V. abgedampft und dann die Badtemp. für 180 Min. auf 260° erhöht. Nach Erkalten auf 100° wird eine Lösung von 45 g Natriumhydroxid in 1000 ml Wasser zugesetzt, das Gemisch 15 Min. unter Rückfluss gerührt und nach Versetzen mit 50 g Filtererde sowie 20 g Entfärbungskohle heiss filtriert. Das Filtrat wird mit 140-160 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert und auf 5° gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 184,4 g, Nitrit-Titer 98%; Ausbeute 89,9%. Eine analysenreine Probe wird durch 2maliges Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,58 (*d*, *J*=8, 1 H); 6,69 (*d*, *J*=8, 1 H); 4,79 (3 H); 2,51 (*s*, 3 H); 2,09 (*s*, 3 H).

Herstellung von 2-Amino-4,5-dimethylbenzolsulfonsäure (5) durch «Backen» des Hydrogensulfats von 3,4-Dimethylanilin (2). Analog der Synthese von **4** aus **1** werden 121 g (1 mol) **2** dem «Backprozess» unterzogen. Nach der Klärfiltration wird das Filtrat mit 180 ml 30proz. Salzsäure angesäuert und auf 5° gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 194,1 g **5**, Nitrit-Titer 92%; Ausbeute 88,8%. Eine analysenreine Probe wird durch Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,29 (*s*, 1H); 6,72 (*s*, 1H); 4,76 (3 H); 2,01 (*s*, 6 H).

Wird nach der Klärfiltration das Filtrat i.RV. auf 1/3 des Volumens eingengt und dann auf 0° gekühlt, so kristallisiert **5** in Form des Natriumsalzes, das abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet wird: 212,7 g, Nitrit-Titer 96,5%; Ausbeute 92%. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser erhalten.

Herstellung von 5 durch Umsetzung von 2 mit Amidoschwefelsäure. Ein Gemisch von 121 g (1 mol) **2**, 1500 ml 1,2-Dichlorbenzol, 300 g Amidoschwefelsäure und 200 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wird 8 Std. bei 145–150° gerührt. Das nach Erkalten über Nacht ausgefallene feste Material wird abgenutscht, gut abgepresst und in 1500 ml Wasser erneut angerührt. Die Suspension wird auf 50° erwärmt, mit 2000 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung auf pH 8,5 gestellt, mit 50 g Entfärbungskohle und 50 g Filtererde versetzt und heiss filtriert. Nach Versetzen des Filtrats mit 450 ml 30proz. Salzsäure und Kühlen auf 5° wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 184,7 g, Nitrit-Titer 94%; Ausbeute 86,4%.

Analog dem beim «Backprozess» beschriebenen Vorgehen kann **5** auch als Natriumsalz durch Eindampfen des bei der Klärfiltration anfallenden Filtrats im R.V. bis zur beginnenden Kristallisation und nachfolgende Kühlung auf 0° erhalten werden: 315,6 g, Nitrit-Titer 60%; Ausbeute 85%.

Herstellung von 5 durch Sulfonieren von 2 mit 100proz. Schwefelsäure. Innert 30 Min. werden bei 70° 60,5 g (0,5 mol) **2** portionenweise zu 300 ml 100proz. Schwefelsäure gegeben (exotherme Reaktion). Nach 60 Min. Rühren bei 100° wird auf ein Gemisch von 1000 g Eis und 200 g Natriumchlorid gegossen und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Produkt wird isoliert, auf der Nutsche mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und bei 100° i.V. getrocknet: 114,5 g, Nitrit-Titer 80,5%; Ausbeute 91,7%.

Herstellung von 3,4-Dimethyl-5-nitrobenzolsulfonsäure (11) als Kaliumsalz. Zu 400 ml 25proz. Oleum werden innert 30 Min. unter exothermem Temperaturanstieg auf 70° 151 g (1 mol) 1,2-Dimethyl-3-nitrobenzol (**9**) getropft. Die entstandene Lösung wird 90 Min. bei 70° gerührt. Nach Ausgießen auf 2000 g Eis. Zufügen von 600 g Kaliumchlorid und 180 Min. Rühren wird das ausgefallene Material abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 647 g salzhaltiges Rohprodukt. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 2 g aus 10 ml Wasser erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O): 7,88 (*d*, *J* = 1,5, 1H); 7,71 (*d*, *J* = 1,5, 1H); 2,36 (*s*, 3H); 2,30 (*s*, 3H).

Herstellung von 5-Acetylamino-2-brom-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (17) als Kaliumsalz. Bei max. 45° (schwache Aussenkühlung) werden 121 g (0,5 mol) 4'-Brom-2',3'-dimethyl-acetanilid (**13**) [5] [6] (vgl. auch [18]) innert 30 Min. zu 150 ml 25proz. Oleum gegeben und durch nachfolgendes Rühren 60 Min. bei 45° sulfoniert. Die entstandene Lösung wird auf ein Gemisch von 500 g Eis und 125 g Kaliumchlorid gegossen und das dabei ausfallende Rohprodukt isoliert. Nach Waschen auf der Nutsche mit 50 ml kalter, 10proz. Salzsäure und Wiederanrühren in 500 ml 20proz. wässriger Kaliumcarbonat-Lösung wird die erhaltene Suspension mit Kaliumcarbonat auf pH 8,0–8,5 gestellt, mit 130 g Kaliumchlorid versetzt und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Material wird abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 221 g salzhaltiges Produkt. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 10 g aus 11 ml Wasser erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O): 7,83 (*s*, 1H); 4,75 (1H); 2,31 (*s*, 6H); 2,11 (*s*, 3H).

Herstellung von 5-Acetylamino-2-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (18) als Kaliumsalz. Analog der Synthese von **17** aus **13** werden 98,75 g (0,5 mol) 4'-Chlor-2',3'-dimethyl-acetanilid (**14**) [7] der Sulfonierung unterzogen: 227,5 g salzhaltiges Produkt. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 5 g in 15 ml Wasser erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O): 7,71 (*s*, 1H); 4,75 (1H); 2,31 (*s*, 6H); 2,12 (*s*, 3H).

Herstellung von 5-Amino-2-brom-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (21). Die durch Sulfonierung von 121 g (0,5 mol) **13** erhaltenen 221 g rohes Kaliumsalz von **17** werden zusammen mit 800 ml Wasser/36proz. Salzsäure 1:1 über Nacht bei 95° gerührt. Nach Kühlen auf 0–5° wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 162,9 g, Nitrit-Titer 59,4%; Ausbeute 69,1% bzgl. **13**. Eine analysenreine Probe wird durch Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,32 (*s*, 1H); 4,74 (3H); 2,32 (*s*, 3H); 2,07 (*s*, 3H).

Herstellung von 5-Amino-2-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (22). Analog der Synthese von **21** aus **17** werden die durch Sulfonierung von 98,75 g (0,5 mol) **14** erhaltenen 227,5 g rohes Kaliumsalz von **18** hydrolysiert: 128,3 g, Nitrit-Titer 79,4%; Ausbeute 86,5% bzgl. **14**. Eine analysenreine Probe wird durch Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,31 (*s*, 1H); 4,75 (3H); 2,28 (*s*, 3H); 2,06 (*s*, 3H).

Herstellung von 3-Amino-4,5-dimethylbenzolsulfonsäure (3) durch Béchamp-Reduktion des Kaliumsalzes von 11. Die aus 151 g (1 mol) **9** erhaltenen 647 g rohes Kaliumsalz von **11** werden bei 93–95° innert 30 Min. in eine aus 400 g Eisenpulver, 2000 ml Wasser sowie 50 ml 30proz. Salzsäure bestehende

und durch 30 Min. Erhitzen unter Rückfluss vorbereitete *Béchamp*-Suspension portionenweise eingetragen. Nach 120 Min. Rühren unter Rückfluss wird mit 170 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert. Das Filtrat wird mit 100 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,4 angesäuert und auf 8° gekühlt, das ausgefallene Produkt dann abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 178,5 g, Nitrit-Titer 93%; Ausbeute 82,6% bzgl. **9**. Eine analysenreine Probe wird durch 2maliges Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 6,91 (2 H); 4,78 (3 H); 2,20 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H).

Herstellung von 3 durch Enthalo-genierung von 21. Eine Lösung der 70 g (0,25 mol) reiner Säure **21** entsprechenden Menge Rohmaterial in 800 ml Wasser und 315 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung wird mit 10 g 10proz. Pd/C versetzt und bei RT. erschöpfend hydriert (Verbrauch: 6,4 l H₂). Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird das Filtrat mit 85 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 44,5 g, Nitrit-Titer 93%; Ausbeute 82,4%.

Herstellung von 3 durch Enthalo-genierung von 22. Analog der Enthalo-genierung von **21** wird die 21,7 g (0,092 mol) reiner Säure **22** entsprechende Menge Rohmaterial hydriert: 18,3 g, Nitrit-Titer 78%; Ausbeute 77%.

Herstellung von 2,3-Dimethyl-5-nitrobenzolsulfonsäure (12) als Natriumsalz. Portionenweise werden 151 g (1 mol) 1,2-Dimethyl-4-nitrobenzol (**10**) innert 30 Min. bei max. 65° (Aussenkühlung) zu 400 ml 25proz. Oleum gegeben. Die entstandene Lösung wird 15 Min. bei 60-65° gerührt. Nach Ausgießen auf 2000 g Eis, Zufügen von 750 g Natriumchlorid und 60 Min. Rühren bei 0-5° wird das ausgefallene Material abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 473,5 g stark salzhaltiges Rohprodukt. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 2 g aus 10 ml Wasser unter Zuhilfenahme von Entfärbungskohle erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O): 8,46 (d, J=2,5, 1 H); 8,03 (d, J=2,5, 1 H); 2,56 (s, 3 H); 2,33 (s, 3 H).

Herstellung von 5-Amino-2,3-dimethylbenzolsulfonsäure (6). Die durch Sulfonieren von 151 g (1 mol) **10** erhaltenen 473,5 g rohes, salzhaltiges Natriumsalz von **12** werden portionenweise innert 30 Min. bei 90-95° in eine aus 400 g Eisenpulver, 2500 ml Wasser sowie 100 ml 30proz. Salzsäure bestehende und durch 30 Min. Erhitzen unter Rückfluss vorbereitete *Béchamp*-Suspension eingetragen. Nach 180 Min. Rühren unter Rückfluss wird bei 80° mit 400-420 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und der Nutschenrückstand mit 200 ml siedendem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 80-90 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,3 angesäuert und auf 0-5° gekühlt, das ausgefallene Produkt dann abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 175,6 g, Nitrit-Titer 96%; Ausbeute 83,9% bzgl. **10**. Eine analysenreine Probe wird durch Lösen in wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,42 (d, J=2, 1 H); 7,07 (d, J=2, 1 H); 4,73 (3 H); 2,43 (s, 3 H); 2,27 (s, 3 H).

Herstellung von 2-Amino-5-chlor-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (20) als Natriumsalz. Ein Gemisch von 124,4 g (0,8 mol) 4-Chlor-2,3-dimethylanilin (**23**) [7], 1200 ml 1,2-Dichlorbenzol, 240 g Amidoschwefelsäure und 160 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wird 8 Std. bei 145° gerührt. Das nach dem Erkalten ausgefallene Material wird isoliert, auf der Nutsche mit 150 ml Aceton gewaschen, zusammen mit 1200 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung, 80 g Entfärbungskohle sowie 120 g Filtererde 15 Min. bei 90° gerührt und die erhaltene Suspension heiss filtriert. Der Rückstand wird nochmals mit 2000 ml Wasser heiss extrahiert, worauf das beim Abkühlen der Filtrate auf 5° kristallisierende Produkt abgenutscht und bei 90° i.V. getrocknet wird: 127 g, Nitrit-Titer 89,5% bezogen auf freie Säure; Ausbeute 60,3%. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 1 g in 8 ml Wasser erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O): 7,99 (s, 1 H); 4,75 (2 H); 2,63 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H).

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzoesäure (26). Zu einer Lösung von 150 g (1 mol) 3,4-Dimethylbenzoesäure (**25**) in 850 ml 96proz. Schwefelsäure wird bei -5 bis -10° eine Lösung von 102 g Kaliumnitrat in 420 ml 96proz. Schwefelsäure getropft. Nach 60 Min. Rühren bei 0° sowie anschliessendem Ausgießen auf 5000 g Eis wird das ausgefallene Material isoliert, auf der Nutsche mit 1000 ml Eiswasser gewaschen, in 8000 ml Wasser bei 80° erneut angerührt und durch Zutropfen von 100-110 ml 30proz. wässriger Natriumhydroxid-Lösung bei pH 8,0-8,2 gelöst. Diese auf RT. gekühlte Lösung wird innert 30 Min. durch Zutropfen von 115-125 ml 2N HCl auf pH 4,40 gestellt, dann 150 Min. gerührt und die ausgefallene, rohe 3,4-Dimethyl-5-nitrobenzoesäure (Smp. 165-172°) abgenutscht. Das Filtrat wird nun durch Zutropfen von 230-250 ml 2N HCl innert 30 Min. auf pH 3,18 gestellt und erneut 150 Min. gerührt, das ausgefallene Rohprodukt abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 95 g

(48,7%) **26**, Smp. 177–190°. Eine analysenreine Probe (Smp. 201–203°) wird durch Umkristallisation von 1 g in 5 ml Eisessig erhalten. - ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 10,76 (1 H); 7,79 (d, J=8, 1 H); 7,49 (d, J=8, 1 H); 2,37 (s, 3 H); 2,13 (s, 3 H).

Zur Gewinnung der 4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoesäure wird das letzterhaltene Filtrat mit 2N HCl auf pH 2,2 angesäuert und das dabei anfallende Rohprodukt (Smp. 166–173°) abgenutscht.

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzoylchlorid (27). Zu einer Suspension von 195 g (1 mol) **26** in 800 ml trockenem Benzol werden portionenweise 230 g Phosphorpentachlorid gegeben. Nach 90 Min. Rühren bei 40° werden die flüchtigen Anteile i.RV. abgedampft. Der Rückstand wird in 1400 ml Benzol kristallisiert, das erhaltene Rohprodukt (Smp. 72–74°) abgenutscht und bei 40° i.V. getrocknet: 183 g (85,7%) **27**. Eine analysenreine Probe (Smp. 74–75°) wird durch Umkristallisation von 3 g aus 10 ml Tetrachlorkohlenstoff erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,01 (d, J=8, 1 H); 7,47 (d, J=8, 1 H); 2,46 (s, 3 H); 2,21 (s, 3 H).

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzamid (28). Eine Lösung von 213,5 g (1 mol) **27** in 800 ml trockenem Benzol wird bei RT. mit 200 g Ammoniumcarbammat versetzt. Nach 120 Min. Rühren wird mit 1200 ml abs., denaturiertem Äthanol versetzt, zum Sieden erhitzt, heiss filtriert und das Filtrat auf 0° gekühlt. Das dabei kristallisierende Rohprodukt (Smp. 164–184°) wird abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 141,6 g (73%) **28**. Eine analysenreine Probe (Smp. 184–185°) wird durch Umkristallisation von 2 g aus 12 ml abs., denaturiertem Äthanol/Benzol 3:1 erhalten. - ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 8,07 (2 H); 7,54 (d, J=8, 1 H); 7,41 (d, J=8, 1 H); 2,33 (s, 3 H); 2,11 (s, 3 H).

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-nitroanilin (24). Zu einer Lösung von 112 g Kaliumhydroxid und 80 g Brom in 1400 ml Wasser werden bei RT. 97 g (0,5 mol) **28** gegeben; das Gemisch wird 120 Min. bei 80° gerührt und dann zu 2800 g Eis gegossen. Nach 120 Min. Rühren wird das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 59–61°) abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 76,1 g (91,7%) **24**. Eine analysenreine Probe (Smp. 63,5°) wird durch Umkristallisation von 2 g aus 26 ml 95proz. Äthanol/Wasser 1:1 erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,13 (d, J=9, 1 H); 6,64 (d, J=9, 1 H); 4,65 (2 H); 2,27 (s, 3 H); 2,22 (s, 3 H).

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzolsulfonylchlorid (29). Unter die Oberfläche einer Suspension von 83 g (0,5 mol) **24** in 350 ml 36proz. Salzsäure wird innert 60 Min. bei 0–5° eine Lösung von 37,5 g Natriumnitrit in 50 ml Wasser getropft. 400 ml mit Schwefeldioxid gesättigter Eisessig werden mit einer Lösung von 18 g Kupfer(II)chlorid in 20 ml Wasser versetzt. Die Diazoniumchlorid-Suspension wird unter gutem Rühren innert 40 Min. zugetropft (starke N₂-Entwicklung bei schwach exothermer Reaktion). Nach 20 Min. Rühren bei RT. wird auf ein Gemisch von 1000 g Eis und 1000 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 72–74°) wird abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 105,5 g (84,6%) **29**. Eine analysenreine Probe (Smp. 77–78°) wird durch Umkristallisation von 3,3 g in 12 ml Tetrachlorkohlenstoff erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,88 (d, J=8, 1 H); 7,50 (d, J=8, 1 H); 2,50 (s, 3 H); 2,28 (s, 3 H).

Herstellung von 3,4-Dimethyl-2-nitrobenzolsulfonsäure (30) als Natriumsalz. Zu einer Lösung von 65 g Natriumhydroxid in 750 ml Wasser werden 124,75 g (0,5 mol) **29** gegeben. Das Gemisch wird auf 95° erhitzt und 10 Min. gerührt, mit 10 g Entfärbungskohle versetzt und heiss filtriert. Das Filtrat wird mit 70–80 ml 30proz. Salzsäure auf pH 4,5 gestellt, im RV. auf ²/₃ des Volumens eingengt und auf 0–5° gekühlt. Das dabei ausfallende Rohprodukt wird abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 124,2 g (98,2%). Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation aus Wasser erhalten. - ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 7,70 (d, J=8, 1 H); 7,35 (d, J=8, 1 H); 2,33 (s, 3 H); 2,09 (s, 3 H).

Herstellung von 2-Amino-3,4-dimethylbenzolsulfonsäure (7) als Natriumsalz durch Enthologenierung von 20. Eine Suspension der 70,65 g (0,3 mol) reiner Säure **20** entsprechenden Menge Rohmaterial in 800 ml 10proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung wird mit 15 g 10proz. Pd/C versetzt und bei 34–36° erschöpfend hydriert. Nach Erhitzen zum Sieden wird heiss vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.RV. auf das halbe Volumen eingengt. Das beim Abkühlen als Natriumsalz auskristallisierende Produkt wird abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 65,5 g, Nitrit-Titer 79,8% bezogen auf freie Säure; Ausbeute 86,7%. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 1 g in 10 ml Wasser erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O): 7,41 (d, J=8, 1 H); 6,64 (d, J=8, 1 H); 4,62 (2 H); 2,17 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H). - ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 7,24 (d, J=8, 1 H); 6,33 (d, J=8, 1 H); 5,33 (2 H); 2,18 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H).

Herstellung von 7 als Natriumsalz durch Béchamp-Reduktion von 30. Portionenweise werden 126,5 g (0,5 mol) des rohen Natriumsalzes von **30** bei 85–89° zu einer aus 250 g Eisenpulver, 1250 ml Wasser sowie 40 ml 30proz. Salzsäure bestehenden und durch 30 Min. Erhitzen unter Rückfluss vorbereiteten *Béchamp*-Suspension gegeben. Nach 6 Std. Rühren unter Rückfluss wird mit Natriumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert, das Filtrat i.RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und auf 0–5° gekühlt. Das dabei kristallisierende Produkt wird abgenutscht und bei 90° i.V. getrocknet: 77,8 g, Nitrit-Titer 93,7%; Ausbeute 65,4%.

Herstellung von 2,3-Dimethyl-6-nitroanilin (31). Zur Aufarbeitung grösserer Mengen ist die in [8] [11] [15] beschriebene Wasserdampf-Destillation zu wenig ergiebig. Die besten Ergebnisse werden mit dem im folgenden aufgeführten Vorgehen erzielt: Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 163 g (1 mol) 2',3'-Dimethyl-acetanilid [16] in einem Gemisch von 310 ml Eisessig und 250 ml 96proz. Schwefelsäure werden innert 20 Min. 103 ml 98proz. Salpetersäure getropft. Unter Ansteigen der Temp. auf 15–16° wird 120 Min. gerührt und dann auf 6500 ml Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Material wird abgenutscht und in 2400 ml Wasser/96proz. Schwefelsäure 2:1 120 Min. unter Rückfluss gerührt. Nach Kühlen auf 0–5° wird filtriert und das Filtrat mit 5000 ml Eiswasser verdünnt, das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 113–115°) nach 15 Min. Rühren isoliert und erneut in 360 ml 30proz. Salzsäure/Wasser 1:2 120 Min. bei 60° gerührt. Das Produkt (Smp. 116°) wird abgenutscht und bei 55° i.V. getrocknet: 89,3 g (53,8%). Eine analysenreine Probe (Smp. 118°) wird durch Umkristallisation von 3 g aus 20 ml absolutem, denaturiertem Äthanol erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,83 (*d*, *J*=9, 1 H); 6,46 (*d*, *J*=9, 1 H); 6,18 (2 H); 2,29 (*s*, 3 H); 2,10 (*s*, 3 H).

Herstellung von 2,3-Dimethyl-6-nitrobenzolsulfonylchlorid (32). Unter die Oberfläche einer Suspension von 166 g (1 mol) **31** in 1000 ml 30proz. Salzsäure wird bei 0–5° innert 60 Min. eine Lösung von 72 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser getropft, das Gemisch 180 Min. gerührt und dann das überschüssige Nitrit mit 20proz. Amidoschwefelsäure-Lösung zersetzt. Daneben werden 800 ml mit Schwefeldioxid gesättigter Eisessig mit einer Lösung von 36 g Kupfer(II)-chlorid in 40 ml Wasser versetzt. Die Diazoniumchlorid-Suspension wird innert 20 Min. zugepumpt (starke N₂-Entwicklung bei schwach exothermer Reaktion). Nach 120 Min. Rühren bei RT. wird auf 0–5° gekühlt und nochmals 180 Min. gerührt, das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 61–62°) abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 170,6 g (68,4%) **32**. Zur Herstellung einer analysenreinen Probe (Smp. 67°) werden 10 g zunächst aus 50 ml Eisessig/Wasser 4:1 und anschliessend aus 20 ml Tetrachlorkohlenstoff/Benzin 3:1 umkristallisiert. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,68 (*d*, *J*=8, 1 H); 7,38 (*d*, *J*=8, 1 H); 2,74 (*s*, 3 H); 2,48 (*s*, 3 H).

Herstellung von 2,3-Dimethyl-6-nitrobenzolsulfonsäure (33) als Kaliumsalz. In eine Lösung von 180 g Kaliumhydroxid in 1500 ml Wasser werden 249,5 g (1 mol) **32** gegeben und zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. Rühren unter Rückfluss und Versetzen mit 10 g Entfärbungskohle wird heiss filtriert. Das Filtrat wird mit 30proz. Salzsäure auf pH 4,5 gestellt, i.RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und auf 0–5° gekühlt. Das dabei ausgefallene Material wird abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 395,3 g salzhaltiges Rohprodukt. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 5 g aus 15 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 7,29 (*d*, *J*=8, 1 H); 7,10 (*d*, *J*=8, 1 H); 2,57 (*s*, 3 H); 2,30 (*s*, 3 H).

Herstellung von 6-Amino-2,3-dimethylbenzolsulfonsäure (8) als Kaliumsalz. In eine aus 500 g Eisenpulver, 2500 ml Wasser sowie 75 ml 30proz. Salzsäure bestehende und durch 30 Min. Erhitzen unter Rückfluss vorbereitete *Béchamp*-Suspension werden innert 30 Min. die aus 249,5 g (1 mol) **32** erhaltenen 395,3 g des rohen Kaliumsalzes von **33** bei 90–95° portionenweise eingetragen. Nach 180 Min. Rühren unter Rückfluss wird mit 45–55 g Kaliumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert, das Filtrat i.RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und auf 5° gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 188,9 g, Nitrit-Titer 94%; Ausbeute 74,3% bzgl. **32**. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 1,5 g aus 5 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (D₂O): 7,16 (*d*, *J*=8,5, 1 H); 6,71 (*d*, *J*=8,5, 1 H); 4,77 (2 H); 2,53 (*s*, 3 H); 2,28 (*s*, 3 H).

Sulfonierung von 1 mit 100proz. Schwefelsäure. Unter exothermem Temperaturanstieg von RT. auf 80° werden innert 30 Min. 121 g (1 mol) **1** zu 400 ml 100proz. Schwefelsäure getropft. Das Gemisch wird 4 Std. bei 90° gerührt und dann auf 1200 g Eis gegossen. Nach Versetzen mit 175 g Natriumchlorid und Rühren über Nacht wird das ausgefallene Material isoliert, auf der Nutsche mit 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und bei 60° i.V. getrocknet: 228,3 g salzhaltiges Isomergemisch (vgl. allgemeiner Teil), Nitrit-Titer 76,5%; Ausbeute 86,8%.

Sulfonierung von 2',3'-Dimethyl-acetanilid [16] mit 25proz. Oleum und nachfolgender Hydrolyse. Bei max. 40° werden innert 30 Min. portionenweise 81,5 g (0,5 mol) Ausgangsmaterial zu 160 ml 25proz. Oleum gegeben. Nach weiteren 10 Min. Rühren bei 35-40° ist die Sulfonierung beendet. Das im allgemeinen Teil beschriebene Isomergemisch wird nach Ausgießen auf 1200 g Eis und 6 Std. Rühren bei 90°, Versetzen mit 200 g NaCl und Kühlen auf 10° abfiltriert und bei 80° i.V. getrocknet: 101 g Gemisch, Nitrit-Titer 91%; Ausbeute 91,5%.

Sulfonierung von 3',4'-Dimethyl-acetanilid [17] mit 25proz. Oleum und nachfolgender Hydrolyse. Zur obigen Sulfonierung von 2',3'-Dimethyl-acetanilid analoges Vorgehen führt zu 100,9 g im allgemeinen Teil erwähntem Gemisch: Nitrit-Titer 92,5%; Ausbeute 92,9%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. L. Simonsen, J. chem. Soc. 103, 1144 (1913).
- [2] Czech. P. 157467 (1973); Chem. Abstr. 83, 96735f (1975).
- [3] DOS 2312728 (1972).
- [4] P. Cazeneuve, Bull. Soc. chim. France [3] 19, 21 (1898); W. Biernacki, Roczniki Chem. 47, 963 (1973).
- [5] G. B. Jackman, V. Petrow & O. Stephenson, J. Pharm. Pharmacol. 12, 529 (1960).
- [6] M. Cachia & H. Wahl, Bull. Soc. chim. France 1958, 1418.
- [7] L. E. Hinkel, W. T. Collins & E. E. Ayling, J. chem. Soc. 123, 2968 (1923); USP 3782956 (1970).
- [8] L. E. Hinkel, E. E. Ayling & T. M. Walters, J. chem. Soc. 1934, 283.
- [9] A. Courtin & H. R. von Tobel, Helv. 60, 1994 (1977).
- [10] H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch & O. Steinfort, Chem. Ber. 90, 841 (1957).
- [11] E. Noelting, A. Braun & G. Thesmar, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 2242 (1901).
- [12] A. W. Crossley & G. H. Wren, J. chem. Soc. 99, 2341 (1911); V. M. Berezovskii, L. S. Tul'chinskaya & N. G. Volikova, J. gen. Chemistry 30, 3401 (1960).
- [13] A. Courtin, Helv. 59, 379 (1976).
- [14] M. Kerfanto & D. Raphalen, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. 258, 6441 (1964).
- [15] B. M. Webster & P. E. Verkade, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 69, 1393 (1950); R. van Helden, P. E. Verkade & B. M. Webster, ibid. 73, 39 (1954); H. von Euler, H. Hasselquist & H. Wählstam, Arkiv Kemi 12, 259 (1958); G. A. Olah & H. C. Serianz, Synthesis 1976, 42.
- [16] A. Thöl, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2561 (1885); E. Noelting & S. Forel, ibid. 18, 2668 (1885); M. Yokoyama, Helv. 12, 756 (1929); L. Marion & C. W. Oldfield, Canad. J. Research 25B, 1 (1947); Chem. Abstr. 41, 3093 (1947).
- [17] O. Jacobsen, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 159 (1884); P. Kränzlein, ibid. 70, 1776 (1937); F. G. Mann & J. W. G. Porter, J. chem. Soc. 1947, 910.
- [18] E. G. Kleinschmidt & H. Bräuninger, Pharmazie 24, 87 (1969); G. J. Fox, G. Hallas, J. D. Hepworth & K. N. Paskins, Org. Synth. 55, 20 (1976).