

149. Notizen zur Synthese von 2-Aminophenylsulfonen

von Alfred Courtin, Hans-Rudolf von Tobel und Günther Auerbach

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

(16. V. 80)

Syntheses of some Alkyl, Cycloalkyl and Aryl 2-Aminophenyl Sulfones

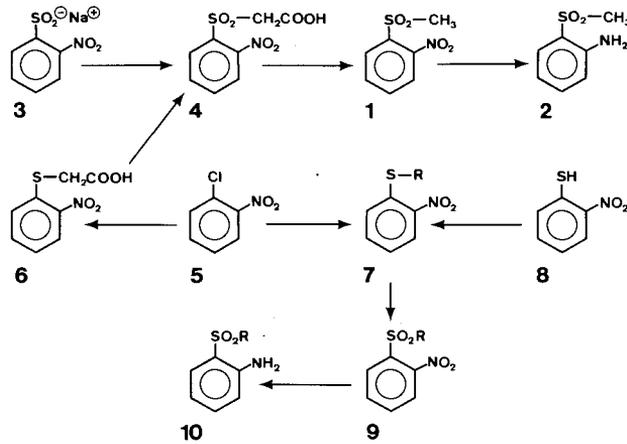
Summary

Syntheses of the alkyl, cycloalkyl and aryl 2-aminophenyl sulfones **10** were achieved by oxidation of the corresponding 2-nitrophenyl sulfides **7** to the 2-nitrophenyl sulfones **9** followed by ethanolic *Béchamp*-reduction. The sulfides **7** in turn were obtained either by reactions of 2-nitro-thiophenol (**8**) with the appropriate alkyl and cycloalkyl halides or of 2-chloro-nitrobenzene (**5**) with the relevant thiols. Condensation of 2-nitrobenzenesulfinic acid (**3**) with bromoacetic acid in aqueous alkaline solution led – presumably *via* 2-nitrophenylsulfonylacetic acid (**4**) – to methyl 2 nitrophenyl sulfone (**1**), reduction of which gave 2-aminophenyl methyl sulfone (**2**). Treatment of 2-aminothiophenol (**11**) with *t*-butyl alcohol in aqueous sulfuric acid gave 2-aminophenyl *t*-butyl sulfide (**12**), which was acetylated to *o*-*t*-butylthio-acetanilide (**13**). Oxidation of the latter to *o*-*t*-butylsulfonyl-acetanilide (**14**) followed by hydrolysis led to 2-aminophenyl *t*-butyl sulfone (**15**).

Als Methode zur Herstellung von Methyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (**1**) – einem potentiellen Zwischenprodukt für die Synthese von 2-Aminophenyl-methyl-sulfon (**2**) – ist in der Literatur neben der Oxydation von 2-Nitrophenyl-methyl-sulfid (2-Nitro-thioanisol) [1] [2] und neben der Umsetzung des Silberosalzes von 2-Nitrobenzol-sulfinsäure (**3**) mit Methyljodid [3] insbesondere die Decarboxylierung von 2-Nitrophenylsulfonylessigsäure (**4**) beschrieben [4] [5] (vgl. auch [6]). Durch eigene Versuche konnten die in [1] erwähnten negativen Resultate bestätigt werden, wonach **1** nicht durch Umsetzung von Dimethylsulfat oder Methyljodid mit dem Natriumsalz von **3** synthetisierbar ist. Beim Versuch, **4** in alkalischer Lösung durch Reaktion von **3** mit Halogenessigsäuren herzustellen, wurde jedoch entgegen der in [1] gemachten Angaben die Bildung von **1** festgestellt. Das erhaltene Produkt war identisch mit einem Präparat, das durch Substitution von 2-Chlor-nitrobenzol (**5**) mit Thioglycolsäure zu 2-Nitrophenylthio-essigsäure (**6**) [7] [8], Oxydation zu **4** [5] [8] [9] und Decarboxylierung erhalten wurde. Reduktion von **1** mit Eisen [2] [10] führte dann problemlos zum angestrebten **2** (vgl. auch [11] [12]).

Die zur Synthese der Homologen von **2** benötigten Äthyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (**7a**) [2] [13], 2-Nitrophenyl-propyl-sulfid (**7b**) [2] [14], Butyl-(2-nitrophenyl)-sulfid

Schema 1

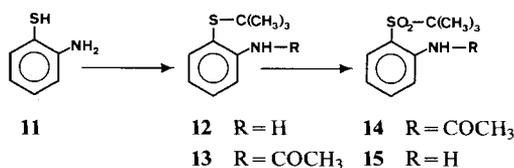


- | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|--|
| a | R = CH ₂ CH ₃ | d | R = (CH ₂) ₄ CH ₃ | g | R = CH(CH ₂) ₄ | j | R = CH ₂ C(CH ₃) ₃ |
| b | R = (CH ₂) ₂ CH ₃ | e | R = (CH ₂) ₅ CH ₃ | h | R = CH(CH ₂) ₅ | k | R = C ₆ H ₅ |
| c | R = (CH ₂) ₃ CH ₃ | f | R = CH(CH ₃) ₂ | i | R = CH ₂ C ₆ H ₅ | | |

(7c) [15] (vgl. auch [16]), 2-Nitrophenyl-pentyl-sulfid (7d) [15], Hexyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7e), Isopropyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7f, vgl. [17]), Cyclopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7g), Cyclohexyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7h) und Benzyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7i) [18] waren durch Reaktion von 2-Nitrothiophenol (8) mit entsprechenden Halogenderivaten darstellbar. Neopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7j) und 2-Nitrophenyl-phenyl-sulfid (7k) [19] [20] konnten aus 5 und Neopentyl-mercaptan bzw. Thiophenol gewonnen werden. Oxydation dieser mit Ausnahme von 7i und 7k nicht kristallisierbaren Thioäther mittels Wasserstoffperoxid in Eisessig führte einerseits zu den in fester Form anfallenden Verbindungen Äthyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9a) [4] [14] [21], 2-Nitrophenyl-propyl-sulfon (9b) [14], Isopropyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9f) [14], Cyclopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9g), Cyclohexyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9h), 2-Nitrophenyl-phenyl-sulfon (9k) [20] [22] [23] und Benzyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9i) [4] [24], während andererseits Butyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9c) [14], 2-Nitrophenyl-pentyl-sulfon (9d), Hexyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9e) und Neopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9j) nur als rohe Öle isoliert wurden. Abschliessende *Béchamp*-Reduktion in alkoholisch-wässriger Lösung ergab problemlos Äthyl-(2-aminophenyl)-sulfon (10a) [4] [25] [26], 2-Aminophenyl-propyl-sulfon (10b) [2], 2-Aminophenyl-butyl-sulfon (10c) [4], 2-Aminophenyl-isopropyl-sulfon (10f) [26], 2-Aminophenyl-cyclopentyl-sulfon (10g), 2-Aminophenyl-cyclohexyl-sulfon (10h) [4] [27], 2-Aminophenyl-benzyl-sulfon (10i) [4] [24] [29], 2-Aminophenyl-neopentyl-sulfon (10j) und 2-Aminophenyl-phenyl-sulfon (10k) [22] [26] [28] als freie Amine. Nur als Hydrochloride waren 2-Aminophenyl-pentyl-sulfon (10d) und 2-Aminophenyl-hexyl-sulfon (10e) isolierbar.

Beim Versuch, das entweder durch Reaktion von 8 mit *t*-Butylalkohol [30] oder Umsetzung von 5 mit *t*-Butylmercaptan (vgl. [31]) herstellbare *t*-Butyl-(2-

Schema 2



nitrophenyl)-sulfid zu *t*-Butyl-(2-nitrophenyl)-sulfon zu oxydieren, konnten nur Zersetzungen beobachtet werden. Alkylierung von 2-Aminothiophenol (11) mit *t*-Butylalkohol in Gegenwart von Schwefelsäure zu 2-Aminophenyl-*t*-butyl-sulfid (12) und nachfolgende Acetylierung führte zu 2-*t*-Butylthio-acetanilid (13) [32], das problemlos zu 2'-*t*-Butylsulfonyl-acetanilid (14, vgl. [11]) oxydiert werden konnte. Hydrolyse von 14 brachte schliesslich das angestrebte 2-Aminophenyl-*t*-butyl-sulfon (15).

Dank gebührt den Herren *Peter Bolliger* und *Hanspeter Krattiger* für die tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche, Frau *Therese Zardin* für die Assistenz in allen Belangen der Kernresonanz-Spektroskopie, Herrn *Walter Pfirter* für die Durchführung der Mikroanalysen sowie den Herren Prof. *Emilio Moriconi* und *Gilbert Fahrni* für die Unterstützung bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. sind unkorrigiert. ¹H-NMR.-Spektren: 100, 90 und 60 MHz, Lösungsmittel in Klammern angegeben, δ-Werte in ppm (Tetramethylsilan = 0 ppm), Kopplungskonstante *J* in Hz. Alle mit ¹H-NMR.-Spektren charakterisierten Verbindungen besitzen auch korrekte Elementaranalysen.

Herstellung von 2-Nitrobenzolsulfinsäure (3, vgl. [3] [33]). Zu einer Lösung von 140 g Natriumsulfid in 800 ml Wasser wird innert 60 Min. bei max. 20° (Eiskühlung) die 221,5 g (1 mol) reinem 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid entsprechende Menge Rohmaterial portionenweise gegeben, wobei der pH-Wert durch Zutropfen von 10proz. wässriger NaOH-Lösung zwischen 6,5 und 7,5 gehalten wird. Unter Einhaltung dieser pH-Bedingungen wird zunächst 180 Min. bei 20° und anschliessend 120 Min. bei 80° gerührt. Nach Kühlen auf 5° wird mit 400 ml 18proz. Schwefelsäure angesäuert, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 50° i.V. getrocknet: 167,3 g (89,4%), Smp. 121°. Eine analysenreine Probe (Smp. 123°) wird durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser erhalten. - ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 11,23 (s, 1 H); 8,40-7,82 (m, 4 H).

Herstellung von Methyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (1). Zu einer Suspension von 187 g (1 mol) 2-Nitrobenzolsulfinsäure (3) und 278 g (2 mol) Bromessigsäure in 1800 ml Wasser wird innert 30 Min. eine Lösung von 80 g (2 mol) NaOH in 800 ml Wasser getropft. Nach 24 Std. Rühren unter Rückfluss wird auf 5° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 183,8 g (91,4%), Smp. 101-103°. Zur Herstellung einer analysenreinen Probe (Smp. 105-106°) wird zunächst aus Wasser/Aceton 4:1 und dann aus Äthanol/Wasser 2:1 umkristallisiert. - ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 8,30-7,87 (m, 4 H); 3,53 (s, 3 H).

Wird die Bromessigsäure durch die entsprechende Menge Chloressigsäure ersetzt, so beträgt die Ausbeute 61,5%.

Herstellung von 2-Nitrothiophenol (8). Die besten Ergebnisse werden durch Modifikation der in [15] aufgeführten Angaben erhalten (vgl. auch [8] [34]): Ein aus 210 g Glukose, der 308 g (1 mol) reinem 2,2'-Dinitrodiphenyldisulfid entsprechenden Menge Titmaterial und 900 ml 95proz. Äthanol bestehendes Gemisch wird nach kurzem Anrühren und anschliessendem Stehen über Nacht auf 60-70° erwärmt. Innert 30 Min. wird bei max. 75° eine Lösung von 160 g (4 mol) NaOH in 480 ml Wasser

zugetroppt (exotherme Reaktion). Nach weiteren 15 Min. Rühren wird auf 3500 g Eis/Wasser gegossen und filtriert. Zum Filtrat werden innert 20 Min. 750 ml 36proz. Salzsäure getropft. Das dabei ausfallende Rohprodukt (Smp. 45–48°) kann nach Isolierung und gutem Abpressen für die nachfolgende Thioäther-Synthese verwendet werden. Eine eventuelle Trocknung erfolgt bei RT. über P₂O₅ i.V.: 235,7 g (76%). Eine analysenreine Probe (Smp. 54°) wird durch Umkristallisation von 4,5 g aus 75 ml Hexan/CCl₄ 2:1 erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,25 (d, J=8, 1 H); 7,47–7,18 (m, 3 H); 4,04 (s, 1 H).

Umsetzung von 2-Nitrothiophenol (8) mit Alkyl- und Cycloalkylhalogeniden. Die gemäss obigem Vorgehen erhaltenen 430,4 g feuchtes 8, entsprechend 235,7 g (1,52 mol) trockenem Material, werden zu einer Suspension von 62,3 g (1,56 mol) NaOH in 600 ml 95proz. Äthylalkohol gegeben. Nach 15 Min. Rühren wird möglichst schnell filtriert. Das Filtrat wird mit 1,825 mol (d.h. 20% Überschuss) Alkyl- bzw. Cycloalkylbromid versetzt und innert 60 Min. zum schwachen Sieden erhitzt. Nach 14 Std. Rühren unter Rückfluss wird auf 10° gekühlt und auf 1200 ml Eis/Wasser gegossen, das sich abscheidende Öl abgetrennt und die wässrige Phase mit 600 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 300 ml Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i.RV. von allen leichtflüchtigen Anteilen befreit. Als rohe dunkle Öle werden erhalten: 238,7 g (85,8%) Äthyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7a), 251,3 g (83,9%) 2-Nitrophenyl-propyl-sulfid (7b), 197,9 g (61,7%) Butyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7c), 338,8 g (99,1%) 2-Nitrophenyl-pentyl-sulfid (7d), 339,8 g (93,5%) Hexyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7e), 214,3 g (71,6%) Isopropyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7f), 314,2 g (92,7%) Cyclopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7g) und 197,3 g (54,8%) Cyclohexyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7h). Werden die 1,52 mol 8 mit 230,7 g (1,823 mol) Benzylchlorid alkyliert, so kann das rohe Benzyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7i, Smp. 75–78°) nach dem Giessen auf Eiswasser abgenutscht und bei 45° i.V. getrocknet werden: 354,5 g (95,2%). Zur Herstellung einer analysenreinen Probe von 7i (Smp. 82–83°) werden 10 g zunächst aus 100 ml Petroläther/Aceton 1:1 und anschliessend aus 40 ml Äthanol/Aceton/Wasser 4:3:1 umkristallisiert. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,16 (d, J=8, 1 H); 7,58–7,10 (m, 8 H); 4,18 (s, 2 H).

Herstellung von Neopentylmercaptan (vgl. [35]). Zu einer Lösung von 88 g (1 mol) Neopentylalkohol in 320 g Pyridin werden bei 5° innert 30 Min. portionenweise 210 g Tosylchlorid gegeben. Nach 180 Min. Rühren bei max. 20° wird auf ein Gemisch von 2000 ml Eis/Wasser und 600 ml 36proz. Salzsäure gegossen, das ausgefallene, rohe Neopentyltosylat (Smp. 42–44°, vgl. [36]) abgenutscht und bei RT. i.V. über P₂O₅ getrocknet: 237,2 g (98%). Eine analysenreine Probe (Smp. 44–45°) wird durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser 1:1 erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,73 (d, J=8, 2 H); 7,28 (d, J=8, 2 H); 3,63 (s, 2 H); 2,42 (s, 3 H); 0,88 (s, 9 H).

Aus einem Gemisch von 800 ml Äthylenglycol-monomethyläther und 111 g 70proz. Natriumhydrogensulfid werden 300 ml abdestilliert. Nach Erkalten auf 50° wird unter schwachem Stickstoff-Strom das aus 1 mol Neopentylalkohol erhaltene Neopentyltosylat zugegeben, 180 Min. bei 50° gerührt und dann das ausgefallene Natriumsalz der *p*-Toluolsulfonsäure abfiltriert. Aus dem Filtrat wird bei einer Ölbadtemperatur von 140° ein Rohdestillat gewonnen, aus dem anschliessend über eine kurze Kolonne die bei 83–103° übergehende Fraktion abgetrennt wird: 54,2 g, Titer (GC-Flächenprozent) 92%; Ausbeute 47,9% bzgl. Neopentylalkohol. - MS. einer mittels GC. erhaltenen Probe: 104 (22, M⁺), 89 (11), 57 (100), 56 (25), 55 (48), 47 (12), 41 (61), 39 (19), 29 (37), 27 (15).

Herstellung von Neopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfid (7j, vgl. [31]). Zu einem Gemisch von 750 ml Dimethylformamid, 157,5 g (1 mol) 2-Chlor-nitrobenzol (5) und der 114,6 g (1,1 mol) reinem Neopentylmercaptan entsprechenden Menge Rohmaterial wird bei -3° bis +2° innert 40 Min. eine Lösung von 58,5 g (1,04 mol) KOH, 40 ml Wasser und 500 ml DMF getropft (exotherme Reaktion). Nach 60 Min. Rühren bei 80° und Giessen auf 5000 ml Eis/Wasser wird das sich abscheidende Öl abgetrennt und die wässrige Phase mit 1000 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 500 ml Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und i.RV. von allen leichtflüchtigen Anteilen befreit: 216,9 g (96,4%) Rohprodukt in Form eines klaren, orangen Öls.

Herstellung von 2-Nitrophenyl-phenyl-sulfid (7k). Analog der Synthese von 7j werden 121 g (1,1 mol) Thiophenol mit 157,5 g (1 mol) 2-Chlor-nitrobenzol (5) umgesetzt. Nach Ausgiessen auf 5000 ml Eis/Wasser und 120 Min. Rühren wird das Rohmaterial abgenutscht und bei RT. über P₂O₅ i.V. getrocknet: 230,8 g (99,9%) Rohprodukt, Smp. 70–78°. Eine analysenreine Probe (Smp. 79–80°) wird durch Umkristallisation von 5 g aus 35 ml Petroläther/Benzol 2:1 erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,15 (d×d, J=8 und 2, 1 H); 7,60–7,06 (m, 7 H); 6,84 (d×d, J=8 und 2, 1 H).

Oxydation der 2-Nitrophenyl-thioäther 7 zu den 2-Nitrophenylsulfonen 9. Zu einer auf 50-55° erwärmten Lösung von 1 mol rohem 7 in 1200 ml Eisessig werden innert 60-80 Min. unter exothermer Reaktion bei max. 80° 320 ml 40proz. Wasserstoffperoxid getropft. Sobald die Exothermie abgeklungen ist, wird langsam bis zum Sieden erhitzt (eine zweite Exothermie ist möglich), 120 Min. bei Rückfluss gerührt (deutliche Aufhellung der Lösung) und dann auf 2500 ml Eis/Wasser gegossen. Die bei RT. kristallinen Verbindungen können nach 60 Min. Rühren abgenutscht und dem Smp. entsprechend getrocknet werden. Analysenreine Proben werden durch Umkristallisation aus 95proz. Äthanol erhalten: 176,3 g (82%) rohes *Äthyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9a)*, Smp. 40° (gereinigt 43,5°). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,25-8,03 (m, 1 H); 7,98-7,73 (m, 3 H); 3,61 (qa, J=7,5, 2 H); 1,38 (t, J=7,5, 3 H). - 186,6 g (81,5%) rohes *2-Nitrophenyl-propyl-sulfon (9b)*, Smp. 58° (gereinigt 59°). ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,25-8,04 (m, 1 H); 7,98-7,73 (m, 3 H); 3,68-3,42 (m, 2 H); 2,20-1,57 (m, 2 H); 1,08 (m, 3 H). - 168,5 g (73,6%) rohes *Isopropyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9f)*, Smp. 55-56° (gereinigt 57°). ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,03-7,83 (m, 1 H); 7,73-7,56 (m, 3 H); 7,88 (sept, J=7, 1 H); 1,36 (d, J=7, 6 H). - 225 g (88,2%) rohes *Cyclopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9g)*, Smp. 56-57° (gereinigt 59°). ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,12-8,03 (m, 1 H); 7,86-7,62 (m, 3 H); 4,21 (m, 1 H); 2,26-1,06 (m, 8 H). - 189,5 g (64%) rohes *Cyclohexyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9h)*, Smp. 88-93° (gereinigt 93-94°). ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,08-7,96 (m, 1 H); 7,86-7,62 (m, 3 H); 3,68 (m, 1 H); 2,11-1,22 (m, 10 H). - 268,7 g (97%) rohes *Benzyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9i)*, Smp. 121-124° (gereinigt 125-126°). ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,78-7,11 (m, 9 H); 4,76 (s, 2 H).

Zur Isolierung der bei RT. nicht kristallisierbaren 2-Nitrophenylsulfone wird nach dem Ausgiessen auf 2500 ml Eis/Wasser das sich abscheidende Öl abgetrennt und die wässrige Phase mit 400 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 400 ml 2proz. wässriger Natriumthiosulfat-Lösung sowie mit 400 ml Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und i.RV. von allen leichtflüchtigen Anteilen befreit. Als hellgelbe Öle werden so in roher Form erhalten: 214,1 g (88,1%) *Butyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9c)*, 233,4 g (90,8%) *2-Nitrophenyl-pentyl-sulfon (9d)*, 259,6 g (95,8%) *Hexyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9e)*, 228,5 g (88,9%) *Neopentyl-(2-nitrophenyl)-sulfon (9j)*.

Für die Oxydation von 2-Nitrophenyl-phenyl-sulfid (7k) wird 1 mol in 240 ml Eisessig bei 35-40° innert 30 Min. mit einer Lösung von 380 ml 40proz. Wasserstoffperoxid in 240 ml Eisessig versetzt, das Gemisch dann 60 Min. bei 80° gerührt und analog dem obigen Vorgehen aufgearbeitet: 249 g (94,8%) *2-Nitrophenyl-phenyl-sulfon (9k)*, Smp. 145-147°. Eine analysenreine Probe (Smp. 147,5°) wird durch Umkristallisation von 5 g aus 40 ml abs. denaturiertem Äthanol/Aceton 1:1 erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,38-8,28 (m, 1 H); 7,95 (d×d, J=8 und 2, 2 H); 7,80-7,67 (m, 3 H); 7,64-7,50 (m, 3 H).

Herstellung der 2-Aminophenyl-sulfone (2 und 10). Zu einer aus 250 g Eisenpulver, 1000 ml 95proz. Äthanol, 250 ml Wasser sowie 40 ml 30proz. Salzsäure bestehenden und durch Erhitzen zum Rückfluss während 30 Min. vorbereiteten *Béchamp*-Suspension wird bei 75-80° innert 40 Min. 1 mol des entsprechenden 2-Nitrophenylsulfons (1 oder 9) getropft bzw. portionenweise gegeben (exotherme Reaktion). Nach Rühren während 120 Min. unter Rückfluss wird mit 45-55 g Na₂CO₃ brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und mit 200 ml siedendem 95proz. Äthylalkohol nachgewaschen. Durch Kühlen des Filtrats auf 0°, Abnutschen des auskristallisierten Rohprodukts und dem Smp. adäquate Trocknung werden erhalten: 156 g (91,2%) *2-Aminophenyl-methyl-sulfon (2)* [Smp. 78-81°, analysenreine Probe (Smp. 84°) durch Umkristallisation in Benzol/Petroläther 1:1; ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 7,58 (d×d, J=8 und 2, 1 H); 7,40-7,23 (m, 1 H); 7,00-6,54 (m, 2 H); 6,04 (2 H); 3,09 (s, 3 H)]; 174,8 g (94,5%) *Äthyl-(2-aminophenyl)-sulfon (10a)* [Smp. 68-69°, analysenreine Probe (Smp. 70,5°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Benzol/Hexan 3:2; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,67 (d×d, J=8 und 2, 1 H); 7,50-7,23 (m, 1 H); 6,90-6,63 (m, 2 H); 5,27 (2 H); 3,17 (qa, J=7,5, 2 H); 1,23 (t, J=7,5, 3 H)]; 144 g (72,4%) *2-Aminophenyl-isopropyl-sulfon (10f)* [Smp. 82-84°, analysenreine Probe (Smp. 84,5°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Benzol/Hexan 3:2; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,59 (d×d, J=8 und 2, 1 H); 7,38-7,20 (m, 1 H); 6,81-6,65 (m, 2 H); 5,18 (2 H); 3,33 (sept, J=7, 1 H); 1,30 (d, J=7,5, 6 H)]; 178,2 g (79,2%) *2-Aminophenyl-cyclopentyl-sulfon (10g)* [Smp. 90-93°, analysenreine Probe (Smp. 93°) durch Umkristallisation von 5 g aus 17 ml abs., denaturiertem Äthylalkohol; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,63 (d×d, J=8 und 2, 1 H); 7,38-7,20 (m, 1 H); 6,81-6,66 (m, 2 H); 5,14 (2 H); 3,82-3,52 (m, 1 H); 2,10-1,55 (m, 8 H)]; 150,4 g (62,9%) *2-Aminophenyl-cyclohexyl-sulfon (10h)*, [Smp. 125-126°, analysenreine Probe (Smp. 128-129°) durch Umkristallisation von 3 g aus 35 ml Hexan/Benzol/95proz. Äthanol 4:2:1; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,59 (d×d, J=8 und 2, 1 H); 7,40-7,22 (m, 1 H); 6,83-6,68 (m, 2 H); 5,16 (2 H); 3,20-2,91

(*m*, 1H); 2,12–1,13 (*m*, 10H); 180,7 g (77,6%) *2-Aminophenyl-phenyl-sulfon* (**10k**) [Smp. 118–119°, analysenreine Probe (Smp. 119–120°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml 95proz. Äthylalkohol; ¹H-NMR. (CDCl₃): 6,93–6,74 (*m*, 3H); 7,55–7,10 (*m*, 4H); 6,78–6,55 (*m*, 2H); 5,18 (2H)]; 201,3 g (81,5%) *2-Aminophenyl-benzyl-sulfon* (**10i**), [Smp. 151–153°, analysenreine Probe (Smp. 154–154,5°) durch Umkristallisation von 1 g aus 10 ml abs. denaturiertem Äthylalkohol; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,33–7,06 (*m*, 7H); 6,71–6,52 (*m*, 2H); 5,00 (2H); 4,34 (*s*, 2H)].

Zur Isolierung von *2-Aminophenyl-neopentyl-sulfon* (**10j**) muss das bei der Klärfiltration erhaltene Filtrat mit 5000 ml Eis/Wasser versetzt und mehrere Std. gerührt, das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 67,5–70°) abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid getrocknet werden: 161,2 g (71%). Eine analysenreine Probe (Smp. 73°) wird durch Umkristallisation von 2 g aus 7,5 ml 95proz. Äthylalkohol/Aceton 2:1 erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,67 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, 1H); 7,39–7,19 (*m*, 1H); 6,84–6,64 (*m*, 2H); 5,04 (2H); 3,08 (*s*, 2H); 1,17 (*s*, 9H).

Die restlichen Vertreter werden durch Versetzen des bei der Klärfiltration anfallenden Filtrats mit 200 ml 36proz. Salzsäure als Hydrochloride gefällt. Nach 60 Min. Rühren bei 5° wird abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 219,3 g (93,1%) Hydrochlorid von *2-Aminophenyl-propyl-sulfon* (**10b**) [analysenreine Probe durch Erwärmen von 2 g in 50 ml abs., denaturiertem Äthylalkohol, Klärfiltration, Versetzen mit 50 ml Äther und Kühlen auf 5°; ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 8,55 (3H); 7,72–6,70 (*m*, 4H); 3,34–3,08 (*m*, 2H); 1,87–1,35 (*m*, 2H); 1,09–0,82 (*m*, 3H)]; 157,9 g (76,2%) Hydrochlorid von *2-Aminophenyl-butyl-sulfon* (**10c**); 246,4 g (93,5%) Hydrochlorid von *2-Aminophenyl-pentyl-sulfon* (**10d**) [analysenreine Probe durch Umkristallisation von 5 g aus 75 ml abs., denaturiertem Äthylalkohol/Hexan 2:1; ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 7,90 (3H); 7,63–6,64 (*m*, 4H); 3,35–3,07 (*m*, 2H); 1,83–1,07 (*m*, 6H); 0,98–0,65 (*m*, 3H)]; 186,5 g (67,2%) Hydrochlorid von *2-Aminophenyl-hexyl-sulfon* (**10e**) [analysenreine Probe durch Umkristallisation von 10 g aus 75 ml abs., denaturiertem Äthylalkohol/Hexan 2:1; ¹H-NMR. ((CD₃)₂SO): 8,56 (3H); 7,58–6,62 (*m*, 4H); 3,25–3,10 (*m*, 2H); 1,78–1,10 (*m*, 8H); 0,96–0,76 (*m*, 3H)].

Die freien Amine **10b** und **10c** werden durch Anrühren von 0,5 mol Hydrochlorid in 1000 ml Äthanol/Wasser 1:1, Zutropfen von 150–170 ml 20proz. wässriger Na₂CO₃-Lösung bis pH 9,2, Versetzen mit 300 g Eis, Abnutschen und Trocknen bei RT. über P₂O₅ i.V. erhalten: 78 g (78,4%) **10b** [Smp. 50,5–51°, analysenreine Probe (Smp. 52,5°) durch Umkristallisation von 2,5 g aus 20 ml 95proz. Äthylalkohol/Wasser 2:1; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,63 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, 1H); 7,47–7,18 (*m*, 1H); 6,88–6,62 (*m*, 2H); 5,10 (2H); 3,23–2,98 (*m*, 2H); 2,07–1,45 (*m*, 2H); 1,08–0,82 (*m*, 3H)]; 102,1 g (95,9%) **10c** [Smp. 41–42°, analysenreine Probe (Smp. 46°) durch Umkristallisation aus Äthanol/Wasser 1:1; ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,62 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, 1H); 7,44–7,14 (*m*, 1H); 6,87–6,60 (*m*, 2H); 5,08 (2H); 3,25–2,99 (*m*, 2H); 1,95–1,09 (*m*, 4H); 0,94–0,74 (*m*, 3H)].

*Herstellung von 2-Aminophenyl-*t*-butyl-sulfid* (**12**). Zu einem Gemisch von 400 ml Wasser, 510 ml 96proz. Schwefelsäure und 129 g *t*-Butylalkohol wird bei 0° innert 40 Min. die 150 g (1,2 mol) reinem 2-Aminothiophenol (**11**) entsprechende Menge technisches Material getropft. Nach 60 Min. Rühren ohne Kühlung wird das als Hydrogensulfat ausgefallene Produkt abgenutscht und in 900 ml Wasser erneut angerührt. Bei 10–15° wird durch Zutropfen von 400–420 ml 30proz. wässriger NaOH-Lösung auf pH 9 gestellt und 2mal mit 200 ml Äther extrahiert. Nach Waschen der vereinigten Extrakte mit Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Abdampfen des Äthers werden die erhaltenen 235 g Öl der Destillation unterworfen: 213,5 g (98,3%) **12**; Sdp. 65°/0,15 Torr. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,35 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, 1H); 7,26–7,04 (*m*, 1H); 6,76–6,58 (*m*, 2H); 4,47 (2H); 1,34 (*s*, 9H).

Herstellung von o-t-Butylthio-acetanilid (**13**). Ein Gemisch von 181 g (1 mol) *2-Aminophenyl-t*-butyl-sulfid (**12**) und 500 ml Eisessig wird während 14 Std. unter Rückfluss gerührt und dann auf 2000 ml Eiswasser gegossen. Das sich abscheidende Öl wird abgetrennt und die wässrige Phase 2mal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 150 ml Wasser und Trocknen mittels Na₂SO₄ wird i.RV. eingengt: 219,5 g (98,4%) rohes, nicht kristallisierbares Öl (vgl. [32]).

Herstellung von o-t-Butylsulfonyl-acetanilid (**14**). Zu einer Lösung von 223 g (1 mol) *o-t*-Butylthio-acetanilid (**13**) in 900 ml Eisessig werden bei RT. innert 30 Min. 335 ml 40proz. Wasserstoffperoxid getropft. Das Gemisch wird *vorsichtig* bis zum Beginn einer exothermen Reaktion bei 70° erwärmt und dann die Temperatur mittels zeitweiliger Aussenkühlung unter 95° gehalten. Nach Ab-

klingen der Exothermie wird auf 2500 ml Eis/Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 201,9 g (79,2%), Smp. 112–118°. Eine analysenreine Probe wird durch Umkristallisation von 1 g aus 10 ml Hexan/Benzol 3:2 erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 9,96 (1 H); 8,49 (*d*, *J*=8, 1 H); 7,79 (*d*×*d*, *J*=8 und 2, 1 H); 7,70–7,52 (*m*, 1 H); 7,33–7,10 (*m*, 1 H); 2,22 (*s*, 3 H); 1,37 (*s*, 9 H).

*Herstellung von 2-Aminophenyl-*t*-butyl-sulfon (15)*. Ein Gemisch von 255 g (1 mol) *o*-*t*-Butylsulfonyl-acetanilid (14), 1000 ml 95proz. Äthylalkohol und 1000 ml 30proz. Salzsäure wird 45 Min. unter Rückfluss gerührt, dann auf 0° gekühlt und mit 1050–1100 ml 30proz. wässriger NaOH-Lösung auf pH 8,0 gestellt. Das ausgefallene Produkt wird isoliert, auf der Nutsche mit 200 ml Wasser gewaschen und bei 50° i.V. getrocknet: 213 g (100%), Smp. 103°. Eine analysenreine Probe (Smp. 107°) wird durch 2malige Umkristallisation aus Äthanol/Wasser 1:1 erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,53 (*d*×*d*, *J*=8 und 2, 1 H); 7,35–7,18 (*m*, 1 H); 6,76–6,61 (*m*, 2 H); 5,31 (2 H); 1,35 (*s*, 9 H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *M. Claasz*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 45, 1015 (1912).
- [2] *D. G. Foster & E. E. Reid*, J. Am. Chem. Soc. 46, 1936 (1924).
- [3] *A. T. Dann & W. Davies*, J. Chem. Soc. 1929, 1050.
- [4] USP. 1939416 (1933); FP. 746410 (1932).
- [5] *K. B. Shaw & R. K. Miller*, Can. J. Chem. 48, 1394 (1970).
- [6] *R. T. Coutts & E. M. Smith*, Can. J. Chem. 45, 975 (1967); *V. Baliah & S. Ananthapadmanabhan*, Indian J. Chem. 10, 917 (1972).
- [7] DRP. 199619 (1905); *P. Friedländer*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 39, 1060 (1906); *R. Specklin & J. Meybeck*, Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 621; *G. M. Badger, D. J. Clark, W. Davies, K. T. H. Farrer & N. P. Kefford*, J. Chem. Soc. 1957, 2624; *A. F. Aboulezz, S. M. A. Zayed, W. S. El-Hamouly & M. I. El-Sheikh*, Egypt. J. Chem. 16, 355 (1973).
- [8] *M. Claasz*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 45, 747 und 2424 (1912).
- [9] DRP. 256342 (1912).
- [10] *M. P. Cava & C. E. Blake*, J. Am. Chem. Soc. 78, 5444 (1956).
- [11] *T. Zincke & G. Siebert*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 48, 1242 (1915).
- [12] Brit. P. 442869 (1933); DRP. 623650 (1936); *E. A. Fehnel & M. Carmack*, J. Am. Chem. Soc. 72, 1292 (1950); *C. Jacobsen & A. Senning*, Acta Chem. Scand. 23, 692 (1969).
- [13] *K. Brand & H. Stein*, J. Prakt. Chem. 108, 19 (1924).
- [14] *W. A. Baldwin & R. Robinson*, J. Chem. Soc. 1932, 1445.
- [15] *F. Gialdi & A. Baruffini*, Farmaco Ed. Sci. 12, 206 (1957).
- [16] *R. Adams & A. Ferretti*, J. Am. Chem. Soc. 81, 4927 (1959).
- [17] FP. 1321726 (1962).
- [18] *A. Sieglitz & H. Koch*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 58, 78 (1925); *T. Nakabayashi & J. Tsurugi*, J. Org. Chem. 26, 2482 (1961); *H. Ito, K. Ogawa, T. Iida & I. Ichikizaki*, Chem. Pharm. Bull. 26, 296 (1978).
- [19] *F. Mauthner*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 39, 3593 (1906); *E. Roberts & E. E. Turner*, J. Chem. Soc. 1926, 1207; *D. W. Cowie & D. T. Gibson*, *ibid.* 1934, 46; *N. M. Cullinane & C. G. Davies*, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 55, 881 (1936); *H. Gilman & H. S. Broadbent*, J. Am. Chem. Soc. 69, 2053 (1947); *D. S. Tarbell, C. W. Todd, M. C. Paulson, E. G. Lindstrom & V. P. Wystrach*, *ibid.* 70, 1381 (1948); *R. H. Galt & J. D. Loudon*, J. Chem. Soc. 1959, 885; USP. 3050524 (1961); USP. 3188320 (1962); *R. L. Duncan & J. Andrako*, J. Pharm. Sci. 57, 979 (1968); FP. 2207920 (1972); DOS. 2619489 (1975).
- [20] *E. Bourgeois & P. Huber*, Bull. Soc. Chim. France [4] 9, 944 (1911), Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 31, 33 (1912); *A. A. Levi & S. Smiles*, J. Chem. Soc. 1932, 1488; *R. Adams, W. Reifschneider & N. D. Nair*, Croat. Chem. Acta 29, 277 (1957); *N. Kornblum, L. Cheng, R. C. Kerber, M. M. Kesner, B. N. Newton, H. W. Pinnick, R. G. Smith & P. V. Wade*, J. Org. Chem. 41, 1560 (1976).
- [21] FP. 1442292 (1963); *F. L. Riley & E. Rothstein*, J. Chem. Soc. 1964, 3860; *K. Tanaka, J. Hayami & A. Kaji*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 44, 2815 (1971).

- [22] *F. Ullmann & G. Pasdermajian*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 34, 1150 (1901); *W.E. Truce & M.F. Amos*, J. Am. Chem. Soc. 73, 3013 (1951); *D.L. Vivian & H.C. Waterman*, J. Org. Chem. 21, 914 (1956).
- [23] *J.D. Loudon*, J. Chem. Soc. 1936, 218; *B.R. Baker, A.F. Kadish & M.V. Querry*, J. Org. Chem. 15, 400 (1950); *E.D. Amstutz, I.M. Hunsberger & J.J. Chessick*, J. Am. Chem. Soc. 73, 1220 (1951); *H.H. Szmant & R.L. Lapinski*, *ibid.* 74, 4395 (1952); DOS. 2620791 (1975); DOS. 2630600 (1975).
- [24] *S. Bradamante, S. Maiorana, A. Mangia & G. Pagani*, J. Chem. Soc. 1971, 74.
- [25] *O. Hromatka, M. Vaculny, J. Augl & K. Wiltshcke*, Monatsh. Chem. 88, 822 (1957).
- [26] *A.N. Hambly & B.V. O'Grady*, Aust. J. Chem. 17, 860 (1964).
- [27] *O. Hromatka, J. Augl, M. Vaculny & H. Petrousek*, Monatsh. Chem. 89, 517 (1958); *M. Suzuki & Y. Maki*, Chem. Pharm. Bull. 20, 1407 (1972).
- [28] *M.E. Heppenstall & S. Smiles*, J. Chem. Soc. 1938, 899; *G.P. Dhareshwar & B.D. Hosangadi*, Indian J. Chem. 15B, 963 (1977).
- [29] *V. Nacci, G. Filacchioni & G.C. Porretta*, Farmaco Ed. Sci. 27, 1003 (1972).
- [30] *V.N. Ipatieff, H. Pines & B.S. Friedman*, J. Am. Chem. Soc. 60, 2731 (1938); *H. Böttcher & H.G.O. Becker*, Z. Chem. 14, 100 (1974).
- [31] *E.H. Gold, V. Piotrowski & B.Z. Weiner*, J. Org. Chem. 42, 554 (1977).
- [32] *R. Royer, J.P. Lechartier & P. Demerseman*, Bull. Soc. Chim. France 1973, 3017.
- [33] *L. Gattermann*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 32, 1136 (1899); *M. Claasz*, Liebigs Ann. Chem. 380, 303 (1911); *T. Zincke*, *ibid.* 391, 55 (1912); *S. Krishna & H. Singh*, J. Am. Chem. Soc. 50, 792 (1928); *B. Lindberg*, Acta Chem. Scand. 17, 377 (1963).
- [34] *J.J. Blanskma*, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 20, 399 (1901); *T. Wohlfahrt*, J. Prakt. Chem. 66, 551 (1902); *K. Brand*, Ber. Deutsch. Chem. Ges. 42, 3463 (1909); *K. Brand & A. Wirsing*, *ibid.* 46, 820 (1913); *H. Lecher & K. Simon*, *ibid.* 55, 2423 (1922); *W.H. Mills & J.B. Whitworth*, J. Chem. Soc. 1927, 2738; *C. Simons & L.G. Ratner*, *ibid.* 1944, 421; *J. Bolssens, J.A.C.T. Brouwers, J.H. Choufoer, A. Kats, P.E. Verkade & B.M. Webster*, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 73, 819 (1954); *R.T. Coutts, H.W. Peel & E.M. Smith*, Can. J. Chem. 43, 3221 (1965); *M. Juillerat & J.P. Bargetzi*, Helv. 59, 855 (1976).
- [35] *F.G. Bordwell, B.M. Pitt & M. Knell*, J. Am. Chem. Soc. 73, 5004 (1951); *K. Rosengren*, Acta Chem. Scand. 16, 1401 (1962); *D.D. Tanner & B.G. Brownlee*, Can. J. Chem. 51, 3366 (1973).
- [36] *F.M. Beringer & H.S. Schulz*, J. Am. Chem. Soc. 77, 5533 (1955); *C.S. Marvel & V.C. Sekera*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 366 (1955); *J. Vcelak, V. Chvalocsky, M.G. Voronkov, V.B. Pukhnarevich & V.A. Pestunovich*, Collect. Czech. Chem. Commun. 41, 386 (1976).