

Die Synthese von 2-Amino-5-fluorthiophenol und seine Umwandlung in Phenothiazine und deren Sulfone

Von

R. L. Mital und Prakash Chand Taunk

Aus dem Department of Chemistry, University of Rajasthan, Jaipur (Indien)

(Eingegangen am 1. Oktober 1970)

Synthesis of 2-Amino-5-fluorobenzenethiol and Its Conversion into Phenothiazines and Their Sulphones

Attempts have been made to synthesise 2-amino-5-fluorobenzenethiol through hydrolytic cleavage of 2-amino-6-fluorobenzothiazole. It has been converted into substituted 1-nitrophenothiazines by condensation with reactive halogenonitrobenzenes and the oxidation behaviour of phenothiazines to phenothiazine sulphones has been studied in detail.

Es wurde versucht, 2-Amino-5-fluorthiophenol durch hydrolytische Spaltung von 2-Amino-6-fluorbenzothiatol darzustellen. Kondensation mit reaktiven Halogennitrobenzolen gab 1-Nitro-phenothiazine, deren Oxidation zu Phenothiazinsulfonen detailliert untersucht wurde.

Hydrolytische Spaltung von 2-Aminobenzothiazolen gab 2-Aminothiophenole mit einem zur Aminogruppe paraständigen Substituenten in guter Ausbeute¹. Wir verwendeten diese Methode zur Synthese von 2-Amino-5-fluorthiophenol.

Es wurde berichtet^{2, 3, 4}, daß Halogennitrobenzole, die nur eine Nitrogruppe in Orthostellung zum aktivierten Halogenatom besitzen, mit 2-Aminothiophenol nur Diphenylsulfide ergeben. Dagegen erhält man aus Halogennitrobenzolen, bei denen beide Orthostellungen zum aktivierten Halogenatom entweder mit zwei Nitrogruppen oder einer Nitrogruppe und einem Halogenatom besetzt sind, direkt die Nitro-

¹ M. Schubert, Ann. Chem. **558**, 10 (1947).

² A. A. Levy, H. C. Rains und S. Smiles, J. Chem. Soc. **1931**, 3264.

³ W. J. Evans und S. Smiles, J. Chem. Soc. **1935**, 181.

⁴ F. Kehrmann und J. Steinberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 3011 (1911); H. Gilman und R. O. Ranck, J. Org. Chem. **23**, 1903 (1958); H. Gilman und J. W. Diehl, J. Org. Chem. **26**, 2938 (1961); N. L. Smith, J. Org. Chem. **16**, 415 (1951); C. Bodea und M. Raileanu, Ann. Chem. **614**, 17 (1958); H. Gilman und D. A. Shirley, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).

phenothiazine. So gab 2-Amino-5-fluorthiophenol mit Pikrylchlorid 1.2-Dichlor-4.6-dinitrobenzol, und 1-Chlor-2-brom-4.6-dinitrobenzol 1.3-Dinitro-7-fluorphenothiazin. In gleicher Weise geben 4-Chlor-2.6-dinitrochlorbenzol und 2.6-Dinitrochlorbenzol 1-Nitro-3-chlor-7-fluor- bzw. 1-Nitro-7-fluorphenothiazin. Die Sulfidbrücke in Phenothiazinen kann mit einer Anzahl von Oxidationsmitteln oxidiert werden⁴. Die gebräuchlichsten sind dafür Kaliumpermanganat und Wasserstoffperoxid, aber auch Salpetersäure, Kaliumhypochlorit, Chromsäureanhydrid und Natriumnitrit wurden verwendet. Die vorliegende Arbeit enthält weitere Untersuchungen über Oxidation des Schwefels im Phenothiazin-kern.

Wir stellten die Sulfone durch Oxidation der genannten Phenothiazine mit Kaliumpermanganat und 30proz. Wasserstoffperoxid in Eisessig her. Im ersteren Fall erhielten wir Sulfoxide und Sulfone nebeneinander, und ihre Reinigung war schwierig. Wasserstoffperoxid in Eisessig gab jedoch reine Sulfone in fast quantitativer Ausbeute.

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders gesagt, sind alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf die durch Umkristallisation gereinigten Produkte von konstantem Schmelzpunkt.

2-Amino-5-fluorthiophenol: 50 g 2-Amino-6-fluorbenzothiazol werden mit 250 g KOH unter Rückfluß gekocht. Die anfänglich sehr heftige Reaktion klingt allmählich ab. Das Gemisch wird 6—8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser klar bleibt, was die vollständige Hydrolyse anzeigt. Das Gemisch wird verdünnt, filtriert und unter heftigem Rühren und Kühlen mit verd. Essigsäure neutralisiert. Das Aminothiophenol scheidet sich in feinen gelben Kristallen ab. Aus absolutem Alkohol erhält man ein analysenreines Produkt, Schmp. 82° C, in 40% Ausbeute.

C₆H₆FNS. Ber. C 50.34, H 4.19. Gef. C 50.28, H 4.10.

Synthese substituierter 1-Nitrophenothiazine

Zur kochenden Lösung von 0.01 Mol substit. 2-Aminophenol und 0.01 Mol NaOH in 20 ml absol. Alkohol werden 0.01 Mol des in absol. Alkohol gelösten reaktiven Halogennitrobenzols gegeben; sogleich färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß, kühlt ab, filtriert, wäscht mit heißem Wasser und dann mit 20proz. Alkohol. Das Produkt wird aus Benzol umkristallisiert; Schmp. und Ausb. in Tab. 1.

Synthese der 1-Nitrophenothiazinsulfone

Zu einer Lösung von 0.02 Mol des Nitrophenothiazins in 100 ml Eisessig gibt man bei Zimmertemp. 10 ml 30proz. H₂O₂. Erhitzt man 15 Min. auf 60—70°, wird die Lösung gelb. Zu diesem Zeitpunkt setzt man weitere 10 ml H₂O₂ zu und kocht 2—4 Stdn. unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird unter Vak. weitgehend abdestilliert und die verbleibende Lösung in

kaltes Wasser gegossen. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert (Tab. 1).

Tabelle 1. 1-Nitrosubstituierte Fluorthiazine und ihre Sulfone

Verbindung	Ausb., %	Rückfluß- dauer (Std.)	Schmp., °C	Farbe
1.3-Dinitro-7-fluorpheno- thiazin	85	1	100 (Zers.)	Dunkelrot
1-Nitro-3-chlor-7-fluorpheno- thiazin	70.1	2	175	Violett
1-Nitro-7-fluorphenothiazin	70	2	206	Orange
1.3-Dinitro-7-fluorpheno- thiazinsulfon	85	2	327 (Zers.)	leuchtend gelb
1-Nitro-3-chlor-7-fluorpheno- thiazinsulfon	78	3	325	Orange
1-Nitro-7-fluorphenothiazin- sulfon	50	3	100	Gelb

Wir danken Prof. *R. C. Mehrotra*, Vorstand des Chemistry Departments der Universität Rajasthan, für die zur Verfügung gestellten Laboratorien und dem Council of Scientific and Industrial Research, Neu Delhi, für die Verleihung einer Junior Research Fellowship an einen von uns (*P. C. T.*).