

53. Zur Synthese sulfonierter Derivate von 4-Fluoranilin

von Alfred Courtin

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

(7.XII.81)

Syntheses of Sulfonated Derivatives of 4-Fluoroaniline

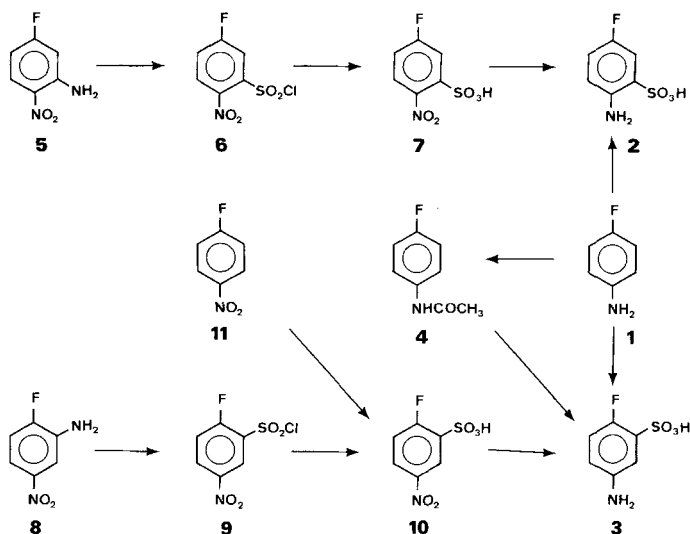
Summary

Synthesis of 2-amino-5-fluorobenzenesulfonic acid (**2**) was achieved by baking the hydrogen sulfate of 4-fluoroaniline (**1**). Sulfonation of *p*-fluoroacetanilide (**4**) with oleum followed by hydrolysis gave 5-amino-2-fluorobenzenesulfonic acid (**3**). The same reaction with **1** yielded **3** in an impure state. The structures of **2** and **3** were confirmed by converting the diazonium chlorides derived from 5-fluoro-2-nitroaniline (**5**) and from 2-fluoro-5-nitroaniline (**8**) to 5-fluoro-2-nitrobenzenesulfonyl chloride (**6**) and 2-fluoro-5-nitrobenzenesulfonyl chloride (**9**), respectively, followed by hydrolysis of **6** to 5-fluoro-2-nitrobenzenesulfonic acid (**7**), and of **9** to 2-fluoro-5-nitrobenzenesulfonic acid (**10**), and by final reduction. Compound **10** was also obtained by sulfonation of 1-fluoro-4-nitrobenzene (**11**) with oleum.

Über Herstellungsmethoden für die von 4-Fluoranilin (**1**) ableitbaren 2-Amino-5-fluorbenzolsulfonsäure (**2**) und 5-Amino-2-fluorbenzolsulfonsäure (**3**) ist wenig bekannt. Aus *p*-Fluoracetanilid (**4**) soll **2** durch Einwirkung äquimolekularer Mengen 100proz. Schwefelsäure bei 170° und **3** durch Reaktion mit 15proz. Oleum bei 145° entstehen [1]. Ferner soll die *Turski*-Reaktion mit Fluorbenzol zu einem Gemisch von **3** und 3-Amino-4-fluorbenzolsulfonsäure führen [2].

Die anfänglich durchgeführten Versuche, **2** aus **1** durch die mittels *N*-Methyl-2-pyrrolidon katalysierte Reaktion mit Amidoschwefelsäure in 1,2-Dichlorbenzol (Amidoschwefelsäure-Prozess [3]) zu synthetisieren, verliefen negativ. Beim Ansäuern der nach dem Aufarbeiten vorliegenden wässrigen Lösung auf pH 0,3 fiel zwar ein gemäss Dünnschichtchromatogramm einheitliches Präparat aus, das aber wegen ausbleibender Reaktion mit *Ehrlich*-Reagens keine freie Aminogruppe enthielt und somit nicht **2** sein konnte. Wurde aus **1** jedoch das Hydrogensulfat hergestellt und dieses dem Backprozess unterworfen, so konnte ein einheitliches, eine freie Aminogruppe aufweisendes und elementaranalytisch den Erwartungen entsprechendes Produkt isoliert werden, dessen ¹H-NMR.-Spektrum mit der Struktur **2** vereinbar war. Zudem deutete die gute Kristallisierbarkeit des Natrium- oder Kaliumsalzes an, dass sich der Sulfonsäure-Rest in *o*-Stellung zur Aminogruppe befand (vgl. z. B. [4]). Für einen chemischen Beweis wurde das aus 5-Fluor-

Schema



2-nitroanilin (**5** [5]; vgl. auch [6]) hergestellte Diazoniumchlorid der Reaktion mit Schwefeldioxid unterworfen. Das dabei entstandene 5-Fluor-2-nitrobenzolsulfonylchlorid (**6**) wurde nur als rohes Öl isoliert. Seine Hydrolyse führte zu einem einheitlichen, den Erwartungen für das Kaliumsalz der 5-Fluor-2-nitrobenzolsulfonsäure (**7**) genügenden Präparat. Die abschliessende *Béchamp*-Reduktion ergab ein Produkt, das gemäss $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit der aus **1** durch den Backprozess hergestellten Verbindung **2** war.

Die Synthese von **3** wurde zunächst gemäss [1] durch Sulfonierung von **4** [7] [8] angestrebt und vollständige Umsetzung mit 25proz. Oleum bereits bei 65° erzielt. Nachfolgende Hydrolyse ergab ein einheitliches Produkt, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Vorliegen von **3** wahrscheinlich machte. Die Struktur wurde analog dem chemischen Beweis von **2** verifiziert, nämlich durch Umsetzung des aus 2-Fluor-5-nitroanilin (**8** [8] [9]) hergestellten Diazoniumchlorids mit Schwefeldioxid zu dem nur als rohes Öl isolierten 2-Fluor-5-nitrobenzolsulfonylchlorid (**9**), nachfolgende Hydrolyse zum Kaliumsalz der 2-Fluor-5-nitrobenzolsulfonsäure (**10**) und abschliessende *Béchamp*-Reduktion zu **3**; das Produkt war dünn-schichtchromatographisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identisch mit dem durch Sulfonierung von **4** und nachfolgende Hydrolyse erhaltenen Präparat. Die Reaktion von **4** mit Oleum zu einem in 3-Stellung substituierten Produkt verfolgte also eine von der in 2-Stellung ablaufenden Nitrierung [8] abweichende Orientierung. Die Herstellung der unbekannten Verbindung **10** wurde auch durch Reaktion von 1-Fluor-4-nitrobenzol (**11**) mit 25proz. Oleum versucht, wobei bei $80\text{--}110^\circ$ vollständige Umsetzung sowie Bildung je eines Haupt- und Nebenprodukts beobachtet wurde. Das Hauptprodukt wurde durch Ausgiessen auf Eis/Kaliumchlorid als Kaliumsalz ausgefällt und war gemäss $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit **10**, während das Nebenprodukt in Lösung blieb und nicht weiter verfolgt wurde.

Nachdem **2** und **3** in reiner Form vorlagen, wurde auch **1** der Sulfonierung unterworfen. In 25proz. Oleum wurde bei 50° die Bildung eines beim Ausgießen auf Eis ausfallenden Hauptprodukts festgestellt, das gemäss den üblichen Kriterien die Verbindung **3** sein musste. Von einem ersten, ebenfalls fällbaren Nebenprodukt (ca. 7%) wurde zunächst aufgrund des Dünnschichtchromatogramms angenommen, dass es sich um **2** handle, was aber nach der ¹H-NMR.-spektroskopischen Untersuchung verworfen wurde. Weitere, in schwefelsaurer Lösung violette und beim Verdünnen mit Wasser nach Blau umschlagende Nebenprodukte blieben beim Aufarbeiten in Lösung. Wurde bei diesen Versuchen das 25proz. Oleum durch 100proz. Schwefelsäure ersetzt und die Reaktionstemperatur allmählich auf 120° erhöht, so bildete sich weder **2** noch **3**; nur das Auftreten der erwähnten farbigen Nebenprodukte wurde festgestellt.

Dank für tatkräftige Mithilfe gebührt Frau *Therese Zardin* (NMR.), Fräulein *Esther Gisler* sowie den Herren *Beat Lütolf*, Prof. *Emilio Moriconi*, *Gilbert Fahrni* und *Walter Pfirter* (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [4a]. In Abänderung dazu: ¹H-NMR.-Spektren mit 90 (*Bruker*), 100 (*Varian*) oder teilweise 360 MHz (*Bruker*).

Herstellung von 5-Fluor-2-nitroanilin (5). Die besten Ergebnisse wurden nach Modifikation der in [5] aufgeführten Vorschrift erhalten: Eine Lösung von 49 ml (73,5 g) 98proz. Salpetersäure in 80 ml Eisessig wurde innert 15 Min. bei –10° zu einer Lösung von 153 g (1 mol) *m*-Fluoracetanilid [10] in 440 ml Essigsäureanhydrid/Eisessig 25:19 getropft. Dann wurde die Temp. alle 30 Min. um ca. 5° erhöht, so dass nach 180 Min. RT. erreicht war und keine exotherme Reaktion mehr stattfand. Nach Ausgießen auf 4 l Eiswasser und 15 Min. Rühren wurde das ausgefallene Material isoliert, auf der Nutsche mit 500 ml Eiswasser gewaschen, in einem Gemisch von 1 l Wasser/0,26 l 96proz. Schwefelsäure 360 Min. bei 100° hydrolysiert und **5** mittels Wasserdampf-Destillation vom nicht flüchtigen 3-Fluor-4-nitroanilin abgetrennt. Die ca. 8 l Destillat wurden auf 10° gekühlt, das auskristallisierte Produkt (Smp. 96°) abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 57,2 g (36,7%) **5**. Eine analysenreine Probe (Smp. 97°) wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 70 ml Wasser/95proz. Äthylalkohol 5:2 unter Zuhilfenahme von Entfärbungskohle erhalten. – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 8,13 (*d* × *d*, *J* = 9 und 6, 1H); 6,52–6,26 (*m*, 2H); 6,21 (2H).

Herstellung von 5-Fluor-2-nitrobenzolsulfonylchlorid (6). Unter die Oberfläche einer Suspension von 46,8 g (0,3 mol) **5** in 300 ml 36proz. Salzsäure wurde bei –5° innert 45 Min. eine Lösung von 21,6 g Natriumnitrit in 30 ml Wasser getropft und das Gemisch 60 Min. gerührt. Eine Lösung von 10,8 g CuCl₂ in 12 ml Wasser wurde zu 240 ml mit Schwefeldioxid gesättigtem Eisessig gegeben und dann die Diazoniumchlorid-Suspension bei RT. innert 5 Min. zugegossen. Nach Abklingen der N₂-Entwicklung (ca. 5 Min.) wurde mit 1,5 l Eis/Wasser versetzt, 4mal mit 150 ml Chloroform extrahiert und das vereinigte Extrakt i.RV. von allen flüchtigen Anteilen befreit: 86 g rohes **6** als dunkles Öl.

Herstellung von 5-Fluor-2-nitrobenzolsulfonsäure (7) als Kaliumsalz. Bei 50° und einem durch Zutropfen von 20proz. K₂CO₃-Lösung zwischen 6,5 und 7,5 gehaltenen pH wurden die aus 46,8 g (0,3 mol) **5** erhaltenen 86 g rohes **6** in 400 ml Wasser/95proz. Äthylalkohol 4:1 innert 90 Min. hydrolysiert. Nach Versetzen mit 10 g Entfärbungskohle sowie 5 g Filtererde wurde heiss filtriert, das Filtrat auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 51,8 g (66,7% bzgl. **5**). Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 4 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (360 MHz, D₆-DMSO): 7,75 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 5, 1H); 7,55 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 3, 1H); 7,41 (*t* × *d*, *J* = 8,5 und 3, 1H).

Herstellung von 2-Amino-5-fluorbenzolsulfonsäure (2) mittels Backprozess. Bei max. 40° wurden unter Rühren innert 30 Min. 55,5 g (0,5 mol) 4-Fluoranilin (**1**) zu einem Gemisch von 110 ml Wasser und 51,4 g 96proz. Schwefelsäure getropft. Das Wasser wurde i.V. abgedampft (Ölbadtemp. 140°) und dann das resultierende Hydrogensulfat bei einer Badtemp. von 235° 300 Min. i.V. gebacken. Nach Erkalten auf 90° wurde eine Lösung von 26 g Natriumhydroxid in 240 ml Wasser zugesetzt, das Gemisch

15 Min. unter Rückfluss gerührt und nach Versetzen mit 40 g Entfärbungskohle sowie 10 g Filtererde heiss filtriert. Das Filtrat wurde mit 30–35 ml 36proz. Salzsäure auf pH 1,6 gestellt und auf 0–5° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 61,7 g 2, Nitrit-Titer 95,6%, Ausbeute 61,8%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 14 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (360 MHz, D₆-DMSO): 9,33 (3 H); 7,52 (*d* × *d*, *J* = 9 und 3, 1H); 7,44–7,35 (*m*, 2 H).

Wurde die nach der Entfärbung und Filtration erhaltene Lösung ohne Ansäuern auf 0° gekühlt, das ausgefallene Material abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet, so lag das Natriumsalz von **2** vor: 48,1 g, Nitrit-Titer 94,5%, Ausbeute 42,7%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 3 g aus 10 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (100 MHz, D₆-DMSO): 7,28 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 3, 1H); 6,84 (*t* × *d*, *J* = 8,5 und 3, 1H); 6,64 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 5, 1H); 5,42 (2 H).

Wurde nach dem «Backen» anstelle von Natriumhydroxid eine Lösung von 36 g Kaliumhydroxid in 250 ml Wasser verwendet und nach der Entfärbung und Filtration mit 15 g Kaliumchlorid versetzt, so lag nach Kühlen auf 10°, Abnutschen des ausgefallenen Materials und Trocknen bei 80° i.V. das Kaliumsalz von **2** vor: 54,4 g, Nitrit-Titer 99,4%, Ausbeute 47,2%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 4 g aus 18 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 7,25 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 3, 1H); 6,89 (*t* × *d*, *J* = 8,5 und 3, 1H); 6,64 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 5, 1H); 5,44 (2 H).

Herstellung von 2 als Kaliumsalz durch Reduktion von 7. Zu einer aus 55 g Eisenpulver, 110 ml Wasser sowie 11 ml 30proz. Salzsäure bestehenden und durch Rühren bei Rückfluss während 30 Min. vorbereiteten *Béchamp*-Suspension wurden portionenweise innert 30 Min. bei 90–93° 25,9 g (0,1 mol) Kaliumsalz von **7** gegeben. Nach 120 Min. Rühren unter Rückfluss wurde mit 8–9 g K₂CO₃ brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert, das Filtrat auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 13,2 g, Nitrit-Titer 99,8%, Ausbeute 57,2%.

Herstellung von 2-Fluor-5-nitrobenzolsulfonylchlorid (9). Analog der Synthese von **6** aus **5** wurden 62,4 g (0,4 mol) 2-Fluor-5-nitroanilin (**8**, [8]; ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 7,63 (*d* × *d*, *J* = 7,5 und 3, 1H); 7,49–7,28 (*m*, 1H); 7,20 (*t*, *J* = 9, 1H); 5,87 (3 H)) in 500 ml 36proz. Salzsäure mit einer Lösung von 29,3 g NaNO₂ in 48 ml Wasser diazotiert und die resultierende Diazoniumchlorid-Lösung zu 320 ml mit SO₂ gesättigtem und mit einer Lösung von 16 g CuCl₂ in 24 ml Wasser versetztem Eisessig gegossen: 97 g **9** als rohes Öl.

Herstellung von 2-Fluor-5-nitrobenzolsulfonsäure (10) als Kaliumsalz durch Hydrolyse von 9. Analog der Synthese von **7** aus **6** wurden die aus 62,4 g (0,4 mol) **8** erhaltenen 97 g rohes **9** bei pH 6,5–7,5 und 50° in 600 ml Wasser/95proz. Äthylalkohol 2:1 innert 30 Min. mit 520–540 ml 20proz. K₂CO₃-Lösung hydrolysiert. Nach Versetzen mit 5 g Filtererde und 10 g Entfärbungskohle wurde auf 90° erwärmt und heiss filtriert, das Filtrat i.RV. auf 300 ml eingeeengt und auf 0–5° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 76,3 g (73,6% bzgl. **8**). Eine analysenreine Probe wurde durch 2malige Umkristallisation einer Probe aus Wasser erhalten (12 ml Wasser pro 3 g Substanz). – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 8,50 (*d* × *d*, *J* = 6 und 3, 1H); 8,36–8,22 (*m*, 1H); 7,48 (*t*, *J* = 8,5, 1H).

Herstellung von 10 als Kaliumsalz durch Sulfonierung von 1-Fluor-4-nitrobenzol (11). Eine Lösung von 56,4 g (0,4 mol) **11** in 140 ml 25proz. Oleum wurde 300 Min. bei 105° gerührt und dann auf 1400 g Eis gegossen. Nach Versetzen mit 240 g KCl und Rühren über Nacht wurde das ausgefallene Produkt isoliert, auf der Nutsche mit 2mal je 150 ml ges. KCl-Lösung gewaschen und bei 80° i.V. getrocknet: 90,5 g (87,4%).

Herstellung von 5-Amino-2-fluorbenzolsulfonsäure (3) durch Sulfonierung von p-Fluoracetanilid (4) und nachfolgende Hydrolyse. Innert 15 Min. wurden bei 25–40° portionenweise 114,8 g (0,75 mol) **4** [7] [8] zu 225 ml 25proz. Oleum gegeben. Das Gemisch wurde 240 Min. bei 60–65° gerührt. Nach Ausgiessen auf 800 g Eis wurde 120 Min. bei 95° gerührt und dann auf 10° gekühlt, das ausgefallene Produkt isoliert, auf der Nutsche 3mal mit je 200 ml 10proz. Salzsäure gewaschen und bei 100° i.V. getrocknet: 121,5 g **3**, Nitrit-Titer 97,8%, Ausbeute 83,0%. Eine analysenreine Probe wurde mittels Anrührens von 5 g in 50 ml Wasser, Lösen durch Zutropfen von 20proz. Na₂CO₃-Lösung und Wiederausfällen mit 10proz. Salzsäure erhalten. – ¹H-NMR. (360 MHz, D₆-DMSO): 8,86 (3 H); 7,71 (*d* × *d*, *J* = 6 und 2,5, 1H); 7,48–7,29 (*m*, 1H); 7,26 (*t*, *J* = 8, 1H).

Herstellung von 3 durch Reduktion von 10. Zu einer aus 200 g Eisenpulver, 500 ml Wasser sowie 44 ml 30proz. Salzsäure bestehenden und durch Rühren unter Rückfluss während 30 Min. vorbereiteten *Béchamp*-Suspension wurden portionenweise bei 90–95° innert 30 Min. 103,6 g (0,4 mol) Kaliumsalz von **10** gegeben. Nach 120 Min. Rühren unter Rückfluss wurde bei 80° mit 23–26 g K₂CO₃ brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und der Rückstand mit 100 ml siedendem Wasser ge-

waschen. Das Filtrat wurde auf 0° gekühlt und mit 50–54 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,0 gestellt, das ausgefallene Produkt nach 30 Min. Rühren bei 0° abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 62,6 g **3**, Nitrit-Titer 97,5%, Ausbeute 79,9%.

Herstellung von 3 durch Sulfonierung von 4-Fluoranilin (1). Bei max. 50° wurden 111 g (1 mol) **1** innert 20 Min. zu 500 ml 25proz. Oleum getropft. Nach 60 Min. Rühren bei 50° wurde auf 4 kg Eis gegossen und 60 Min. bei 0° gerührt, das ausgefallene Rohprodukt isoliert, auf der Nutsche 3mal mit je 300 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und bei 80° i.V. getrocknet: 146,9 g **3**, Nitrit-Titer 84,0%, Ausbeute 64,6%, Vgl. allgemeiner Teil.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. M. Suter & A. W. Weston, J. Am. Chem. Soc. 62, 604 (1940).
- [2] W. Biernacki, Roczniki Chem. 46, 623 (1972).
- [3] DOS. 2312728 (1972).
- [4] a) A. Courtin & H.-R. von Tobel, Helv. Chim. Acta 60, 1994 (1977); b) A. Courtin, *ibid.* 63, 2280 (1980); c) *idem*, *ibid.* 64, 572 (1981).
- [5] H. H. Hodgson & D. E. Nicholson, J. Chem. Soc. 1941, 766.
- [6] B. M. Lynch, C. M. Chen & J.-J. Wigfield, Can. J. Chem. 46, 1141 (1968); USP. 4091101 (1977).
- [7] O. Wallach & F. Heusler, Justus Liebigs Ann. Chem. 243, 219 (1888); A. F. Holleman, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 25, 330 (1906); A. Sveinbjornsson, H. L. Bradlow, S. Oae & C. A. Vanderwerf, J. Org. Chem. 16, 1450 (1951); B. Liedholm, Acta Chem. Scand. B30, 141 (1976).
- [8] M. Bil, Chem. and Ind. 1969, 198.
- [9] F. Swarts, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 35, 131 (1916); J.-J. Blanksma, W. J. van den Broek & D. Hoegen, *ibid.* 65, 329 (1946); A. R. Lawrence & L. N. Ferguson, J. Org. Chem. 25, 1220 (1960).
- [10] T. de Crauw, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 1061 (1929); E. D. Bergmann & M. Bentov, J. Org. Chem. 26, 1480 (1961); Brit. P. 1214109 (1968); FP. 2081563 (1970).