

7. Zur Synthese sulfonierter Derivate von 2-Fluoranilin

von Alfred Courtin

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

(24.XI.82)

Syntheses of Sulfonated Derivatives of 2-Fluoroaniline

Summary

Synthesis of 4-amino-3-fluorobenzenesulfonic acid (**3**) was achieved in two ways: reaction of 2-fluoroaniline (**1**) with amidosulfonic acid and by first conventionally converting 4-nitro-3-fluoroaniline (**8**) to 4-nitro-3-fluorobenzenesulfonyl chloride (**9**) followed subsequently by hydrolysis to 3-fluoro-4-nitrobenzenesulfonic acid (**10**) and reduction. Hydrogenolysis of **3** gave sulfanilic acid (**7**). Both, sulfonation of fluorobenzene (**6**) to 4-fluorobenzenesulfonic acid (**11**) followed by nitration and sulfonation of 1-fluoro-2-nitrobenzene (**12**) led to 4-fluoro-3-nitrobenzenesulfonic acid (**13**). Reduction of **13** gave the isomeric 3-amino-4-fluorobenzenesulfonic acid (**4**), which was also obtained both by sulfonation of **1** and by sulfonation of *o*-fluoroacetanilide (**14**) followed by hydrolysis. Selective hydrogenolyses of 2-amino-5-bromo-3-fluorobenzenesulfonic acid (**15**), prepared by reaction of 4-bromo-2-fluoroaniline (**16**) with amidosulfonic acid, and of 4-amino-2-bromo-5-fluorobenzenesulfonic acid (**20**), obtained by sulfonation of 5-bromo-2-fluoroaniline (**19**) yielded the isomers 2-amino-3-fluorobenzenesulfonic acid (**5**) and **3**, respectively. The fourth isomer, 3-amino-2-fluorobenzenesulfonic acid (**2**), was synthesized by sulfur dioxide treatment of the diazonium chloride derived from 2-fluoro-3-nitroaniline (**21**) to 2-fluoro-3-nitrobenzenesulfonyl chloride (**22**), followed by hydrolysis to 2-fluoro-3-nitrobenzenesulfonic acid (**23**) and final *Béchamp*-reduction.

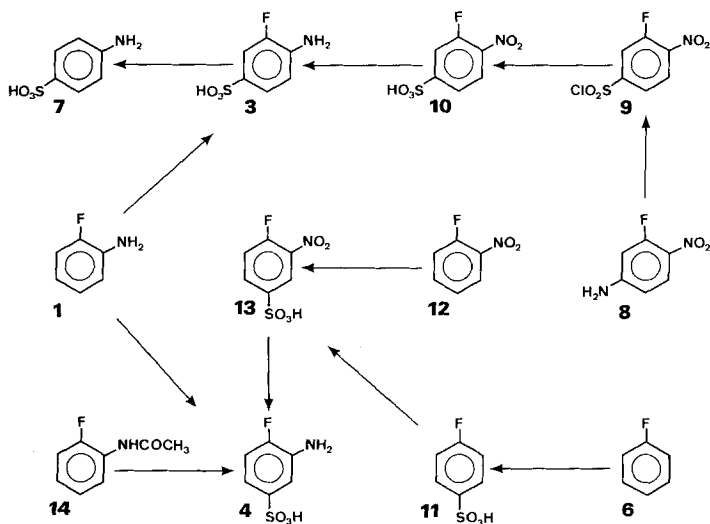
Über Herstellungsmethoden für die von 2-Fluoranilin (**1**) ableitbaren 3-Amino-2-fluorbenzolsulfonsäure (**2**), 4-Amino-3-fluorbenzolsulfonsäure (**3**), 3-Amino-4-fluorbenzolsulfonsäure (**4**) und 2-Amino-3-fluorbenzolsulfonsäure (**5**) ist wenig bekannt; Erhitzen des aus **1** hergestellten Hydrogensulfats auf 190° (Backprozess) soll zu **3** [1], *Turski*-Reaktion mit Fluorbenzol (**6**) zu einem Gemisch von **4** und 5-Amino-2-fluorbenzolsulfonsäure führen [2].

Sowohl der erwähnte Backprozess wie auch die (*N*-Methyl-2-pyrrolidon)-katalysierte Reaktion von **1** mit Amidoschwefelsäure in 1,2-Dichlorbenzol (Amidoschwefelsäure-Prozess [3]) ergaben identische, einheitliche und elementaranalytisch den Erwartungen für Amino-fluorbenzolsulfonsäuren entsprechende Präparate. Die Struktur erschien zunächst fraglich, da das 90-MHz-¹H-NMR.-Spektrum einer Lösung in

D₂O und NaOD neben einem Multiplett bei 7,52–7,34 ppm für zwei aromatische Protonen und einem Signal bei 4,77 ppm für austauschbare Protonen ein nicht erwartetes Triplett-Signal bei 6,94 ppm mit einer Kopplung von 8,5 Hz zeigte. Dass tatsächlich **3** vorlag, folgte aus der zu Sulfanilsäure (**7**) führenden hydrogenolytischen Entfluorierung sowie der unabhängigen Synthese von **3** aus 3-Fluor-4-nitroanilin (**8**) [4] über die Stufen 3-Fluor-4-nitrobenzolsulfonylchlorid (**9**) und 3-Fluor-4-nitrobenzolsulfonsäure (**10**) mit abschliessender *Béchamp*-Reduktion. Das unerwartete ¹H-NMR.-Triplett-Signal wurde dem Proton in 5-Stellung von **3** zugeschrieben, wobei die extrem grosse *m*-Kopplungskonstante, hervorgerufen durch den Fluorsubstituent, und die *o*-Kopplungskonstante *J* (5,6) gleich gross sein mussten. Diese beiden Kopplungen waren auch in einem später aufgenommenen 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrum nicht differenzierbar.

Reduktion der bekannten, aus **6** durch Sulfonierung zu 4-Fluorbenzolsulfonsäure (**11**) und nachfolgende Nitrierung [5] [6] oder durch Umsetzung von 1-Fluor-2-nitrobenzol (**12**) mit Oleum (vgl. a. [7]) herstellbaren 4-Fluor-3-nitrobenzolsulfonsäure (**13**) war eine potentielle, in der Literatur jedoch nicht auffindbare Methode zur Synthese von **4**. Bei ersten Versuchen, das rohe Kaliumsalz von **13** mit Eisen nach *Béchamp* oder katalytisch zu reduzieren, wurde mittels Chromatographieren von Proben der resultierenden Lösungen und nachfolgendem Besprühen mit *Ehrlich*-Reagens die Bildung einer Aminobenzolsulfonsäure beobachtet. Ansäuern, Einengen im Vakuum, Aussalzen oder Kombinationen dieser Methoden führten jedoch nur zur Isolierung von anorganischem Material. Einzig nach katalytischer Reduktion des durch Umkristallisation aus Wasser von anorganischen Salzen befreiten Kaliumsalzes von **13** war ein einheitliches, den ¹H-NMR.-spektroskopischen Erwartungen für **4** entsprechendes Produkt isolierbar. Ein gemäss den

Schema 1

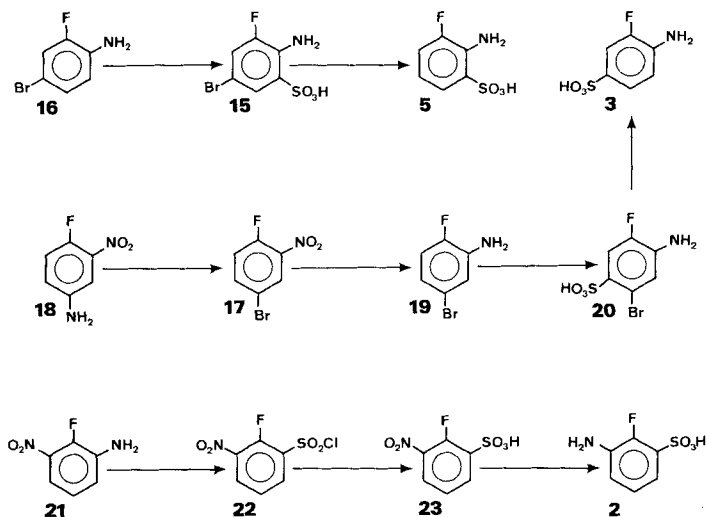


üblichen Kriterien identisches Präparat wurde, der in [8] aufgeführten Synthese von 4-Acetylamino-3-fluorbenzolsulfonylchlorid folgend, auch durch Reaktion von *o*-Fluoracetanilid (**14**) [9] mit 25proz. Oleum und anschliessende Hydrolyse erhalten.

Die als Vorstufe zur Synthese von **5** denkbare 2-Amino-5-brom-3-fluorbenzolsulfonsäure (**15**) konnte mittels Amidoschwefelsäure-Prozess aus 4-Brom-2-fluor-anilin (**16**) [10] hergestellt werden (*Schema 2*). Das in Betaïn-Form isolierte Produkt entsprach den elementaranalytischen Erwartungen; ein reines Kaliumsalz wurde aber nicht erhalten. Da in der Regel Aminobenzolsulfonsäure-Derivate mit der Sulfonsäure-Gruppierung in *o*-Stellung zur Stickstoff-Funktion gut als Natrium- oder Kaliumsalz kristallisierbar sind (vgl. z. B. [11]), wurde vorerst das Eintreten des Sulfonsäure-Rests in die 6-Stellung von **16** in Frage gestellt. Ein 360-MHz-¹H-NMR.-Spektrum bestätigte jedoch das Vorliegen von **15** (vgl. *Exper. Teil*). Die hydrogenolytische Abspaltung des Brom-Substituenten (vgl. [12]) verlief bei Verwendung von Nickel-Katalysatoren ohne Zerstörung der F,C-Bindung, und die angestrebte Säure **5** konnte problemlos isoliert werden.

Potentielle Methoden zur Synthese von **2** waren Hydrogenolyse von 5-Brom-2-fluor-3-nitrobenzolsulfonsäure oder die Entaminierung mit nachfolgender Reduktion von 5-Amino-2-fluor-3-nitrobenzolsulfonsäure. Negativ verliefen aber Versuche, diese beiden Zwischenprodukte durch Sulfonieren oder Nitrieren aus 4-Brom-1-fluor-2-nitrobenzol (**17**) [13] [14], 4-Fluor-3-nitroanilin (**18**) [15] [16], *p*-Fluor-*m*-nitroacetanilid [16] oder 5-Amino-2-fluorbenzolsulfonsäure [17] zu gewinnen. Einzig bei der Sulfonierung des aus **17** durch Reduktion zugänglichen 5-Brom-2-fluor-anilins (**19**) [18] wurde eine Amino-brom-fluorbenzolsulfonsäure erhalten. Das ¹H-NMR.-Spektrum (vgl. *Exper. Teil*) zeigte jedoch, dass nicht die angestrebte 3-Amino-5-brom-2-fluorbenzolsulfonsäure sondern 4-Amino-2-brom-5-fluorbenzol-

Schema 2



sulfonsäure (**20**) entstanden war. Dieser Befund konnte durch hydrogenolytische Entbromierung zu **3** bestätigt werden. Einwandfrei durchführbar war die *Sandmeyer*-artige Umsetzung des aus 2-Fluor-3-nitroanilin (**21**) [6] hergestellten Diazoniumchlorids mit Schwefeldioxid zu 2-Fluor-3-nitrobenzolsulfonylchlorid (**22**). Nachfolgende Hydrolyse zu 2-Fluor-3-nitrobenzolsulfonsäure (**23**) und abschliessende *Béchamp*-Reduktion führten schliesslich zu **2**.

Nachdem **2–5** in reiner Form vorlagen, wurde **1** der Sulfonierung mit Oleum unterworfen. Das beim Ausgiessen auf Eis ausfallende Hauptprodukt war gemäss $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit **4** und auch als rohes Präparat frei von den Isomeren **2**, **3** und **5**. Ein mittels Dünnschichtchromatographie ebenfalls beobachtetes Nebenprodukt, nach *R_f*-Wert und positiver Reaktion mit *Ehrlich*-Reagens möglicherweise eine Amino-fluorbenzoldisulfonsäure, blieb beim Aufarbeiten in Lösung und wurde nicht weiter verfolgt.

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [11] [17].

Herstellung von 3-Fluor-4-nitrobenzolsulfonylchlorid (9). Bei -5° wurden 15,6 g (0,1 mol) 3-Fluor-4-nitroanilin (**8**) [4] durch Suspendieren in 125 ml 36proz. Salzsäure, nachfolgendes Zutropfen einer Lösung von 7,5 g Natriumnitrit innert 30 Min. und abschliessendes Rühren während 120 Min. diazotiert. Eine Lösung von 4 g CuCl_2 in 6 ml Wasser wurde zu 80 ml mit SO_2 gesättigtem Eisessig gegeben, die Diazoniumchlorid-Lösung innert 5 Min. portionenweise zugegossen und das Gemisch 10 Min. bei RT. gerührt. Nach Versetzen mit 200 ml Eis/Wasser und 120 Min. Rühren bei 5° wurde das ausgefallene Produkt (Smp. $37\text{--}40^\circ$) abgenutscht und bei RT. über P_2O_5 i.V. getrocknet: 17,7 g (73,9%). Eine analysenreine Probe (Smp. $43\text{--}44^\circ$) wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 9 ml CCl_4 /Hexan 5:4 erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 8,29 ($d \times d$, $J = 8$ und 6, 1 H); 8,06–7,95 (m , 2 H).

Herstellung von 3-Fluor-4-nitrobenzolsulfonsäure (10) als Kaliumsalz. Bei 50° und einem durch Zutropfen von 20proz. K_2CO_3 -Lösung zwischen 6,5 und 7,0 gehaltenen pH wurden 24 g (0,1 mol) rohes **9** in 200 ml Wasser/95proz. Äthylalkohol 4:1 innert 30 Min. hydrolysiert. Nach Versetzen mit 5 g Entfärbungskohle sowie 8 g Filtererde wurde 15 Min. bei $50\text{--}60^\circ$ gerührt und heiss filtriert, das Filtrat mit 30proz. Salzsäure auf pH 4,5 gestellt und auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 19,4 g (74,9%). Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1,5 g aus 5 ml Wasser erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 8,13 (t , $J = 8$, 1 H); 7,75–7,60 (m , 2 H).

Herstellung von 4-Fluorbenzolsulfonsäure (11) als Kaliumsalz. Bei max. 60° wurden innert 30 Min. 96 g (1 mol) Fluorbenzol (**6**) zu 220 ml 12,5 proz. Oleum getropft. Nach 14 Std. Rühren bei 60° und Ausgiessen zu einem Gemisch von 500 g Eis, 300 ml Wasser sowie 200 g KCl wurde 60 Min. gerührt, das ausgefallene Material abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 319 g salzhaltiges Produkt. Eine analysenreine Probe wurde durch 2malige Umkristallisation aus Wasser (2,5 ml pro g Substanz) erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, D_2O): 7,85 ($d \times d$, $J = 9$ und 5, 2 H); 7,23 (t , $J = 9$, 2 H).

Herstellung von 4-Fluor-3-nitrobenzolsulfonsäure (13) als Kaliumsalz durch Nitrieren von 11. Zu der gemäss obigem Vorgehen aus **6** erhaltenen, schwefelsauren Lösung von **11** wurden unter Kühlen bei $15\text{--}25^\circ$ 66 ml 98proz. Salpetersäure getropft. Nach vorsichtigem Erwärmen auf 90° , 18 Std. Rühren bei 90°

und Ausgiessen auf ein Gemisch von 500 g Eis, 200 ml Wasser sowie 200 g KCl wurde 30 Min. gerührt, das ausgefallene Material abgenutscht und bei 70° i. V. getrocknet: 338,6 g salzhaltiges Produkt. Eine analysenreine Probe wurde durch 2malige Umkristallisation aus Wasser (7,5 ml pro g Substanz) erhalten. – ¹H-NMR. (360 MHz, D₆-DMSO): 8,29 (*d* × *d*, *J* = 7 und 2, 1 H); 8,05–8,01 (*m*, 1 H); 7,61 (*d* × *d*, *J* = 11 und 8, 1 H).

Herstellung von 13 als Kaliumsalz durch Sulfonieren von 1-Fluor-2-nitrobenzol (12). Innert 15 Min. wurden bei 25–27° 14,1 g (0,1 mol) **12** zu 150 ml 25proz. Oleum getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 50° wurde auf ein Gemisch von 350 g Eis sowie 60 g KCl gegossen und 60 Min. bei 5° gerührt, das ausgefallene Material isoliert, auf der Nutsche mit 50 ml ges. KCl-Lösung gewaschen und bei 80° i. V. getrocknet: 38,2 g salzhaltiges Produkt.

Herstellung von 2-Amino-5-brom-3-fluorbenzolsulfonsäure (15). Ein Gemisch von 47,5 g (0,25 mol) 4-Brom-2-fluoranilin (**16**) [10], 375 ml 1,2-Dichlorbenzol, 75 g Amidoschwefelsäure und 50 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde 30 Min. bei 140° gerührt. Nach Erkalten auf 20° wurde das ausgefallene Material isoliert, auf der Nutsche 2mal mit je 25 ml Aceton gewaschen, gut abgepresst und in 400 ml Wasser bei 50° angerührt. Diese Suspension wurde mit 400 ml 20proz. K₂CO₃-Lösung auf pH 9,0 gestellt, mit 10 g Entfärbungskohle sowie 20 g Filtererde versetzt, auf 90° erwärmt und heiss filtriert. Das Filtrat wurde mit 125 ml 30proz. Salzsäure auf pH 0,7 gestellt und bei 5° über Nacht gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i. V. getrocknet: 47,7 g, Nitrit-Titer 85,1%; Ausbeute 60,1%. – ¹H-NMR. (360 MHz, D₆-DMSO): 8,47 (3 H); 7,46 (*d*, *J* = 2,5, 1 H); 7,39 (*d* × *d*, *J* = 10 und 2,5, 1 H).

Herstellung von 4-Brom-1-fluor-2-nitrobenzol (17). Die besten Ergebnisse wurden nach Modifikation der in [13] aufgeführten *Sandmeyer*-Reaktion mit 4-Fluor-3-nitroanilin (**18**) [15] [16] erhalten: Zu einer während 120 Min. gerührten Suspension von 78 g (0,5 mol) **18** in 800 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure wurde innert 40 Min. bei 0° eine Lösung von 36 g NaNO₂ in 50 ml Wasser getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 0° und anschliessender Zugabe von 5 g Kupferpulver wurde die innert 15 Min. exotherm ablaufende Reaktion mittels Kühlen bei 20° gehalten und dann das Gemisch der Wasserdampf-Destillation unterworfen. Die ca. 3000 ml Destillat wurden 3mal mit je 300 ml Diäthyläther extrahiert, die vereinigten Extrakte mit 150 ml Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Abdampfen des Äthers wurde **17** (Sdp. 118–119°/10 Torr) mittels Destillation gereinigt: 89,4 g (81,3%). – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 8,20 (*d* × *d*, *J* = 6,5 und 2,5, 1 H); 7,86–7,68 (*m*, 1 H); 7,22 (*d* × *d*, *J* = 11 und 9, 1 H).

Herstellung von 5-Brom-2-fluoranilin (19). Zu einer aus 80 g Eisenpulver, 16 g NH₄Cl sowie 400 ml Wasser bestehenden und durch Erhitzen zum Rückfluss während 30 Min. vorbereiteten *Béchamp*-Suspension wurden bei 100° innert 45 Min. 88 g (0,4 mol) **17** getropft. Nach 300 Min. Rühren bei Rückfluss wurde das Gemisch der Wasserdampf-Destillation unterworfen. Die ca. 2000 ml Destillat wurden 3mal mit je 250 ml Diäthyläther extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Abdampfen des Äthers wurde **19** (Sdp. 105°/12 Torr) durch Destillation gereinigt: 43,6 g (57,4%). – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,91–7,72 (*m*, 3 H); 3,74 (2 H).

Herstellung von 4-Amino-2-brom-5-fluorbenzolsulfonsäure (20). Zu 100 ml 100proz. Schwefelsäure wurden zunächst bei max. 50° innert 10 Min. 19 g (0,1 mol) **19** und dann innert 20 Min. bei max. 70° 20 ml 65proz. Oleum getropft. Nach 240 Min. Rühren bei 90° wurde auf 250 g Eis gegossen und 240 Min. bei 5° gerührt, das ausgefallene Rohprodukt abgenutscht und in 190 ml Wasser durch Zutropfen von 30 ml 20proz. Na₂CO₃-Lösung gelöst. Nach Versetzen mit 5 g Entfärbungskohle und 5 Min. Rühren wurde filtriert, das Filtrat mit 40 ml 36proz. Salzsäure angesäuert und 120 Min. gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i. V. getrocknet: 14,4 g (51,9%). Eine analysenreine Probe wurde mittels Anrühren von 3 g in 50 ml Wasser, Lösen durch Zutropfen von 20proz. Na₂CO₃-Lösung, Klärfiltration und Wiederausfällen mit 30proz. Salzsäure erhalten. – ¹H-NMR. (100 MHz, D₆-DMSO): 8,42 (3 H); 7,60 (*d*, *J* = 11,5, 1 H); 7,26 (*d*, *J* = 7, 1 H).

Herstellung von 2-Fluor-3-nitroanilin (21). Nachdem die in [6] beschriebenen, selektiven Reduktionen von 2,6-Dinitro-1-fluorbenzol [19] zu unbefriedigenden Resultaten geführt hatten, wurde nach der in [20] für die Synthese anderer Nitroanilin-Derivate aus Dinitroaromaten erwähnten Methode gearbeitet: Zu einer bei Rückfluss gerührten Lösung von 37,2 g (0,2 mol) 2,6-Dinitro-1-fluorbenzol [¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 8,38 (*d* × *d*, *J* = 8 und 6, 2 H); 7,56 (*t* × *d*, *J* = 8 und 1,5, 1 H)] in 500 ml Eisessig wurden innert 60 Min. portionenweise 33,6 g Eisenpulver gegeben. Nach weiteren 90 Min. Rühren bei

Rückfluss wurde auf 3000 ml Eis/Wasser gegossen und dann 4mal mit 700 ml Benzol/Diäthyläther 6:1 extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, filtriert und i. RV. auf 200 ml eingengt. Nach Versetzen des Konzentrats mit 150 ml Ligroin und Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht wurde das Rohprodukt (Smp. 98–104°) abgenutscht und bei RT. i. V. getrocknet, aus Benzol (7,5 ml pro g) unter Zuhilfenahme von Entfärbungskohle umkristallisiert und erneut bei RT. i. V. getrocknet: 12,2 g (39,1%), Smp. 114–115°. – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 7,45–7,26 (*m*, 1 H); 7,08–6,97 (*m*, 2 H); 4,05 (2 H).

Herstellung von 2-Fluor-3-nitrobenzolsulfonylchlorid (22). Zu einer Suspension von 15,6 g (0,1 mol) **21** in 200 ml 36proz. Salzsäure wurde bei 0° innert 30 Min. eine Lösung von 8,3 g NaNO₂ in 30 ml Wasser getropft und das Gemisch 30 Min. gerührt. Eine Lösung von 3,6 g CuCl₂ in 4 ml Wasser wurde zu 200 ml mit SO₂ gesättigtem Eisessig gegeben und dann die Diazoniumchlorid-Suspension bei RT. zugepumpt. Nach Abklingen der N₂-Entwicklung (*ca.* 30 Min.) wurde auf 550 ml Eis/Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt (Smp. 60–62°) abgenutscht und bei RT. über P₂O₅ i. V. getrocknet: 16,2 g (67,6%). Eine analysenreine Probe (Smp. 73°) wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 2,5 ml CCl₄ erhalten. – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 8,57–8,22 (*m*, 2 H); 7,61 (*t* × *d*, *J* = 8 und 2, 1 H).

Herstellung von 2-Fluor-3-nitrobenzolsulfonsäure (23) als Kaliumsalz. Analog der Synthese von **10** aus **9** wurden 24 g (0,1 mol) **22** hydrolysiert. Das nach der Klärfiltration mit 30proz. Salzsäure auf pH 4,5 gestellte Filtrat wurde i. RV. auf 100 ml eingengt und auf 0° gekühlt, das auskristallisierte Produkt abgenutscht und bei 80° i. V. getrocknet: 20,9 g (80,7%). Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 8,26–8,00 (*m*, 2 H); 7,43 (*t* × *d*, *J* = 8 und 1,5, 1 H).

Herstellung von 4-Amino-3-fluorbenzolsulfonsäure (3) mittels «Amidoschwefelsäure-Prozess». Ein Gemisch von 55,5 g (0,5 mol) 2-Fluoranilin (**1**), 750 ml 1,2-Dichlorbenzol, 100 ml *N*-Methylpyrrolidon sowie 150 g Amidoschwefelsäure wurde 8 Std. bei 145° gerührt. Nach Erkalten auf RT. wurde das ausgefallene Material isoliert, auf der Nutsche mit 125 ml Aceton gewaschen, gut abgepresst und in 750 ml 20proz. Na₂CO₃-Lösung angerührt. Nach Erwärmen auf 80° und Versetzen mit 20 g Entfärbungskohle sowie 30 g Filtererde wurde heiss filtriert, das Filtrat mit 150 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt, i. RV. auf 300 ml eingengt und auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i. V. getrocknet: 34,5 g, Nitrit-Titer 80,8%; Ausbeute 29,2% (bei der Synthese von **3** aus **1** mittels «Backprozess» (s. [1] betrug die Ausbeute 93,9%). Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 20 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (360 MHz, D₂O und NaOD): 7,48 (*d* × *d*, *J* = 11 und 2,5, 1 H); 7,43 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 2,5, 1 H); 6,97 (*t*, *J* = 8,5, 1 H); 4,75 (3 H).

Herstellung von 3 durch Reduktion von 10. Zu einer aus 18 g Eisenpulver, 140 ml Wasser sowie 3 ml 30proz. Salzsäure bestehenden und durch Rühren unter Rückfluss während 30 Min. vorbereiteten *Bechamp*-Suspension wurden bei 95° 7,8 g (0,03 mol) Kaliumsalz von **10** gegeben. Nach 120 Min. Rühren bei Rückfluss wurde bei 80° mit 1,5 g Na₂CO₃ brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert, das Filtrat mit 3 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,0 gestellt, auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i. V. getrocknet: 2,9 g, Nitrit-Titer 98,2%; Ausbeute 49,7%.

Herstellung von 3 durch Hydrogenolyse von 20. Eine Lösung von 5,4 g (0,02 mol) **20** in 100 ml 4proz. NaOH-Lösung wurde mit 2 g *Raney*-Nickel versetzt und bei RT. und Normaldruck erschöpfend hydriert (H₂-Verbrauch: 485 ml). Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat i. RV. auf 40 ml eingengt und mit 10 ml 36proz. Salzsäure versetzt, das ausgefallene Produkt nach 60 Min. Rühren bei 5° abgenutscht und bei 100° i. V. getrocknet: 2,5 g (65,4%).

Herstellung von 3-Amino-4-fluorbenzolsulfonsäure (4) durch Reduktion von 13. Eine Suspension von 39,9 g (0,15 mol) durch 2malige Umkristallisation gereinigtem Kaliumsalz von **13** und 10 g *Raney*-Nickel in 500 ml Wasser wurde bei RT. und Normaldruck unter Verbrauch von 11,3 l H₂ hydriert. Die resultierende, vom Katalysator befreite Lösung wurde i. RV. auf 100 ml eingengt. Nach Versetzen mit 100 ml 36proz. Salzsäure wurde 120 Min. bei 0° gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i. V. getrocknet: 24,8 g, Nitrit-Titer 96,5%; Ausbeute 83,5%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation aus 15proz. Salzsäure und nachfolgend aus Wasser (jeweils 5 ml pro g Substanz) erhalten. – ¹H-NMR. (100 MHz, D₆-DMSO): 8,07 (3 H); 7,69 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, 1 H); 7,61–7,45 (*m*, 1 H); 7,24 (*d* × *d*, *J* = 10,5 und 8,5, 1 H).

Herstellung von 4 durch Sulfonierung von o-Fluoracetanilid (14) mit nachfolgender Hydrolyse. Innert 30 Min. wurden bei max. 40° 38,3 g (0,25 mol) **14** [9] portionenweise zu 75 ml 25proz. Oleum gegeben. Nach 90 Min. Rühren wurde auf 600 g Eis gegossen, das resultierende Gemisch 120 Min. bei 95° gerührt und dann auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i. V. getrocknet: 30,6 g, Nitrit-Titer 94,0%; Ausbeute 60,2%.

Herstellung von 4 durch Sulfonierung von 1. Innert 60 Min. wurden bei max. 50° 27,8 g (0,25 mol) **1** zu 125 ml 25proz. Oleum getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 50° wurde auf 1000 g Eis gegossen und 120 Min. bei 0° gerührt, das ausgefallene Produkt isoliert, auf der Nutsche 3mal mit je 100 ml CHCl₃ gewaschen und bei 80° i. V. getrocknet: 26,4 g, Nitrit-Titer 97,6%; Ausbeute 54,0%.

Herstellung von 2-Amino-3-fluorbenzolsulfonsäure (5). Eine Suspension der 27,0 g (0,1 mol) reiner Säure **15** entsprechenden Menge Titermaterial in 500 ml 3proz. NaOH-Lösung wurde mit 10 g Raney-Nickel versetzt und bei RT. unter Normaldruck hydriert (H₂-Verbrauch: 2,6 l). Nach Erwärmen auf 60° wurde vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat i. RV. auf 150 ml eingengt, mit 150 ml 30proz. Salzsäure versetzt, auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i. V. getrocknet: 17,3 g, Nitrit-Titer 94,1%; Ausbeute 85,2%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 9,50 (3 H); 7,53–6,96 (m, 3 H).

Herstellung von 3-Amino-2-fluorbenzolsulfonsäure (2). Analog der Synthese von **3** durch Reduktion von **10** wurden 7,8 g (0,03 mol) Kaliumsalz von **23** reduziert. Nach dem Klären wurde das Filtrat i. RV. auf 50 ml eingengt, auf 0° gekühlt und mit 30proz. Salzsäure auf pH 1,0 gestellt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i. V. getrocknet: 4,2 g, Nitrit-Titer 91,2%; Ausbeute 66,8%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 10 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (90 MHz, D₆-DMSO): 9,48 (3 H); 7,56–6,99 (m, 3 H).

Hydrogenolyse von 3. Ein Gemisch von 19,1 g (0,1 mol) durch Umkristallisation aus Wasser gereinigtes **3**, 240 ml Wasser, 23,5 g Na₂CO₃ sowie 15 g 10proz. Pd/C wurde 16 Std. bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde bei 60° abfiltriert und das Filtrat i. RV. auf 150 ml eingengt. Nach Ansäuern auf pH 1,8 mit 42 ml 30proz. Salzsäure und Kühlen auf 10° wurde die ausgefallene Sulfanilsäure (**7**) abgenutscht und bei 80° i. V. getrocknet: 14,2 g (82,1%). Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 20 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (90 MHz, D₂O und NaOD): 7,60 (d, J = 9, 2 H); 6,84 (d, J = 9, 2 H); 4,80 (3 H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Kraft & F. Dengel, Chem. Ber. 85, 577 (1952).
- [2] W. Biernacki, Roczniki Chem. 46, 623 (1972).
- [3] DOS. 2312728 (1972).
- [4] H. H. Hodgson & D. E. Nicholson, J. Chem. Soc. 1941, 766; T. L. Fletcher, M. J. Namkung, W. H. Wetzel & H. L. Pan, J. Org. Chem. 25, 1342 (1960); B. M. Lynch, C. M. Chen & Y. Y. Wigfield, Can. J. Chem. 46, 1141 (1968).
- [5] W. Lenz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 10, 1135 (1877); *idem*, *ibid.* 12, 580 (1879); M. Holleman, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 24, 26 (1905); H. Zahn & H. Zuber, Chem. Ber. 86, 172 (1953); F. Micheel, K. Weichbrodt & J. Plenikowski, Justus Liebigs Ann. Chem. 581, 238 (1953); H. Zahn & K. H. Lebkücher, Biochem. Z. 334, 133 (1961).
- [6] J. M. Blunck, P. E. Hughes & J. G. Scroggie, J. Med. Chem. 12, 195 (1969); M. Hudlicky & H. M. Bell, J. Fluorine Chem. 4, 19 (1974).
- [7] FP. 1412060 (1963).
- [8] DOS. 2630060 (1976).
- [9] A. F. Holleman, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 25, 330 (1906); G. Schiemann & H. G. Baumgarten, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 70, 1416 (1937); Brit. P. 1214109 (1968); FP. 2081563 (1970); B. Liedholm, Acta Chem. Scand. B30, 141 (1976).
- [10] USP. 3958976 (1975); DOS. 2851379 (1977).

- [11] *A. Courtin & H.-R. von Tobel*, *Helv. Chim. Acta* 60, 1994 (1977).
- [12] *A. R. Pinder*, *Synthesis* 1980, 425.
- [13] *T. van Hove*, *Bull. Acad. Roy. Belgique* 12, 801 (1927); *C. W. L. Bevan*, *J. Chem. Soc.* 1953, 655.
- [14] *J. F. Bunnett, T. Kato & N. S. Nudelman*, *J. Org. Chem.* 34, 785 (1969); *J. Kavalek & V. Sterba*, *Collect. Czech. Commun.* 38, 884 (1973); *R. B. Moodie, K. Schofield & J. B. Weston*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1976, 1089.
- [15] *A. F. Holleman & J. W. Beekman*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 23, 225 (1904); *F. Swarts*, *ibid.* 35, 131 (1916); *H. L. Bradlow & C. A. VanderWerf*, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 654 (1948); *O. Neunhoeffer & W. Ruske*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 610, 143 (1957); *DAS* 1768890 (1968).
- [16] *J. J. Blanksma, W. J. van den Broek & D. Hoegen*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 65, 329 (1946).
- [17] *A. Courtin*, *Helv. Chim. Acta* 65, 546 (1982).
- [18] *A. Roe, J. A. Montgomery, W. A. Yarnall & V. A. Hoyle*, *J. Org. Chem.* 21, 28 (1956).
- [19] *R. E. Parker & T. O. Read*, *J. Chem. Soc.* 1962, 3149; *J. F. K. Wilshire*, *Aust. J. Chem.* 20, 2809 (1967); *C. M. Hall*, *J. Med. Chem.* 20, 1337 (1977).
- [20] *D. S. Wulfsberg & C. F. Cooper*, *Synthesis* 1978, 924.