

104. Notiz zur Synthese von Alkyl-, Cycloalkyl- und Aryl-(4-aminophenyl)-sulfonen

von Alfred Courtin

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

(7.III.83)

Syntheses of Some Alkyl-, Cycloalkyl- and Aryl-(4-aminophenyl)-sulfones

Summary

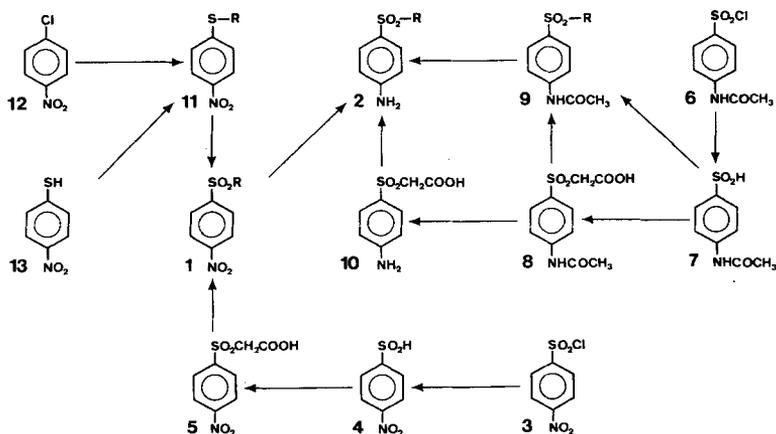
Syntheses of (4-aminophenyl)-alkyl-, -cycloalkyl and -aryl sulfones **2** were achieved both by alkylation of 4-(acetylamino)-benzenesulfinic acid (**7**) to the corresponding acetanilides **9** followed by hydrolysis and by oxidation of the appropriate (4-nitrophenyl)-sulfides **11** to (4-nitrophenyl)-sulfones **1** with subsequent *Béchamp* reduction.

Da die vor einiger Zeit bekannt gemachte Substitution von Bromessigsäure durch das Natriumsalz von 2-Nitrobenzolsulfinsäure mit hohen Ausbeuten direkt zu dem als Zwischenprodukt für die Synthese von (2-Aminophenyl)-methyl-sulfon verwendbaren Methyl-(2-nitrophenyl)-sulfon führte [1] und auch Methyl-(3-nitrophenyl)-sulfon durch Reaktion von 3-Nitrobenzolsulfinat mit Bromessigsäure zu 3-Nitrophenylsulfonylessigsäure sowie nachfolgender, separater Decarboxylierung herstellbar war [2], wurde versucht, Methyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1a**, vgl. [3]) – ein potentielles Zwischenprodukt für die Synthese von (4-Aminophenyl)-methyl-sulfon (**2a**) – nach der gleichen Methode zu synthetisieren. Überraschend reagierte jedoch die durch Reduktion von 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (**3** [4], vgl. auch [5]) herstellbare 4-Nitrobenzolsulfinsäure (**4** [6]) kaum mit Bromessigsäure. Nur wenig **1a** wurde gebildet. Das Auftreten von 4-Nitrophenylsulfonylessigsäure (**5** [7]) wurde nicht beobachtet; unter den gewählten Reaktionsbedingungen (vgl. *Exper. Teil*) wurde **5** also unmittelbar nach der Bildung decarboxyliert. Besser verlief die Reaktion des aus 4-(Acetylamino)benzolsulfonylchlorid (**6**) synthetisierten Natriumsalzes der 4-(Acetylamino)benzolsulfinsäure (**7** [8]) mit Chloressigsäure zu 4-(Acetylamino)phenylsulfonylessigsäure (**8** [9]). Da **8** auch nach längeren Reaktionszeiten nicht vollständig zu 4-(Methylsulfonyl)acetanilid (**9a**) decarboxyliert wurde, war das mittels nachfolgender Hydrolyse hergestellte **2a** durch 4-(Aminophenyl)-sulfonylessigsäure (**10**) verunreinigt. Versuche, **10** zu decarboxylieren, brachten nur wenig **2a**, das bequemer durch die bekannte Methylierung von **7** [10] (vgl. auch [11]) zu **9a** und nachfolgende Hydrolyse [12] hergestellt wurde (vgl. auch [13]).

Durch Umsetzung von **7** mit den entsprechenden Alkylbromiden bzw. Benzylchlorid zu 4-(Äthylsulfonyl)- (**9b**), 4-(Propylsulfonyl)- (**9c** [12] [14]), 4-(Butylsulfonyl)- (**9d** [14] [15]), 4-(Pentylsulfonyl)- (**9e**), 4-(Hexylsulfonyl)- (**9f**), 4-(Isopropylsulfonyl)- (**9g**) sowie 4-(Benzylsulfonyl)acetanilid (**9m** [16]) und nachfolgende Hydrolyse konnten auch 4-(Aminophenyl)-äthyl-sulfon (**2b**), -propyl-sulfon (**2c** [12] [14]), -butyl-sulfon (**2d** [14] [15]), -pentyl-sulfon (**2e**), -hexyl-sulfon (**2f**), -isopropyl-sulfon (**2g**) sowie -benzyl-sulfon (**2m**) hergestellt werden.

Für die Synthesen der (4-Aminophenyl)-sulfone mit verzweigtem Alkyl- (ausgenommen **2g**), Cycloalkyl- oder Phenylrest wurde von den entsprechenden (4-Nitrophenyl)-sulfiden ausgegangen, da z. B. Versuche, **7** mit Cyclopentyl- oder Cyclohexylbromid umzusetzen, nicht zu den angestrebten Alkylierungen führten. Neopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11i**) wurde durch Reaktion von Neopentylmercaptan (vgl. [1]) mit 1-Chlor-4-nitrobenzol (**12**) hergestellt; Umsetzungen von 4-Nitrothiophenol (**13** [17]) mit Cyclopentyl- oder Cyclohexylbromid brachten Cyclopentyl- (**11j**) bzw. Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11k**, vgl. [18]). Oxidation von **11i**, **11j**, **11k**, (*t*-Butyl)-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11h** [19], vgl. auch [20]) oder (4-Nitrophenyl)-phenyl-sulfid (**11l** [21]) ergab *t*-Butyl- (**1h**), Neopentyl- (**1i**), Cyclopentyl- (**1j**) und Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1k**) sowie (4-Nitrophenyl)-phenyl-sulfon (**1l**), die mit Ausnahme von **1k** problemlos mit Eisen zu (4-Aminophenyl)-(*t*-butyl)-sulfon (**2h**), -neopentyl-sulfon (**2i**), -cyclopentyl-sulfon (**2j**) und -phenyl-sulfon (**2l**) reduziert werden konnten. Bei der *Béchamp*-Reduktion von **1k** hingegen entstand ein nicht weiter untersuchtes Gemisch; katalytische Hydrierung führte zu einem einheitlichen Produkt, das bzgl. Elementaranalyse und ¹H-NMR.-Spektrum den für (4-Aminophenyl)-cyclohexyl-sulfon (**2k**) gestellten Erwartungen

Schema



- a R = CH₃
 b R = CH₂CH₃
 c R = (CH₂)₂CH₃
 d R = (CH₂)₃CH₃

- e R = (CH₂)₄CH₃
 f R = (CH₂)₅CH₃
 g R = CH(CH₃)₂

- h R = C(CH₃)₃
 i R = CH₂C(CH₃)₃
 j R = CH(CH₂)₄

- k R = CH(CH₂)₅
 l R = C₆H₅
 m R = CH₂C₆H₅

genügte. Diese Methode war für die Synthese von **21** der Reaktion von Benzolsulfinsäure mit **12** zu **11** [22] oder der durch Aluminiumchlorid katalysierten Umsetzung von **6** mit Benzol zu 4-(Phenylsulfonyl)acetanilid (**91**) mit nachfolgender Hydrolyse [23] bzgl. Ausbeute und Qualität überlegen (vgl. auch [24]).

Mein Dank für tatkräftige Mithilfe gebührt Fräulein *Carmen Rueda*, Frau *Therese Zardin* ($^1\text{H-NMR.}$) sowie den Herren *Markus Blättler*, *Peter Bolliger*, *Gilbert Fahrni*, Prof. *Emilio Moriconi* und *Walter Pfirter* (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Für Angaben über Smp., $^1\text{H-NMR.}$ -Spektren und Elementaranalysen, vgl. [1].

Herstellung von 4-(Acetylamino)benzolsulfinsäure (7). Zu einem Gemisch von 145 g Na_2SO_3 und 350 ml Wasser wurde innert 45 Min. portionenweise die 233,5 g (1 mol) reinem 4-(Acetylamino)benzolsulfonylchlorid (**6**) entsprechende Menge technisches Material gegeben, wobei die Temp. durch leichte Kühlung bei 45–50° und der pH-Wert durch Zudosierung von 30proz. NaOH-Lösung bei 8,5–9,0 gehalten wurde. Die nach 120 Min. Rühren bei 50° und pH 9,0 erhaltene Lösung wurde direkt für die nachfolgenden Umsetzungen verwendet. Analysenreines Material (Smp. 145°, Zersetzung) wurde durch Ansäuern einer klärfiltrierten Probe auf pH 0,8–1,0 und Abnutschen des ausgefallenen Produkts, Umkristallisation aus Essigsäureäthylester/abs. denaturiertem EtOH 4:3 und Trocknung bei 60° i.V. erhalten. – $^1\text{H-NMR.}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 10,18 (1 H); 10,08 (1 H); 7,83 (*d*, $J=8,5$, 2 H); 7,60 (*d*, $J=8,5$, 2 H); 2,11 (*s*, 3 H).

Herstellung von (4-Acetylamino)phenylsulfonylessigsäure (8). Die durch Reduktion von 233,5 g (1 mol) **6** erhaltene Lösung von **7** (s. oben) wurde mit 109 g (1,15 mol) Chloressigsäure versetzt und das Gemisch mit Na_2CO_3 auf pH 4,0–4,2 gestellt. Nach 180 Min. Rühren bei 84–85° wurde auf 5° gekühlt, mit 36proz. HCl auf pH 0,3 angesäuert, das ausgefallene Produkt (Smp. 204–207°) abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 243,5 g (94,7%). Eine analysenreine Probe (Smp. 215°) wurde durch zweimalige Umkristallisation von 10 g aus 75 ml bzw. 50 ml Wasser erhalten. – $^1\text{H-NMR.}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 11,25 (1 H); 10,46 (1 H); 7,88 (*s*, 4 H); 4,43 (*s*, 2 H); 2,13 (*s*, 3 H).

Herstellung von (4-Aminophenyl)sulfonylessigsäure (10). Ein Gemisch von 128,5 g (0,5 mol) **8**, 300 ml Wasser sowie 300 ml 36proz. HCl wurde 75 Min. bei Rückfluss gerührt, bei 90° mit 7 g Entfärbungskohle versetzt und bei 40° filtriert. Das Filtrat wurde im RV. auf 200–220 ml eingengt und auf 0–5° gekühlt, das als Hydrochlorid ausgefallene Rohprodukt abgenutscht und bei 40° i.V. getrocknet: 117,8 g, Nitrit-Titer 78,2%; Ausbeute 85,7%.

Für die Herstellung der freien Base wurde eine Lösung von 8 g NaOH in 40 ml Wasser innert 5 Min. zu einer Lösung von 55 g (0,2 mol) des rohen Hydrochlorids in 50 ml siedendem Wasser getropft. Nach Kühlen auf 0° wurde das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 158–161°) abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 36,2 g (84,2%). Analysenreines Produkt (Smp. 161–163°) wurde durch Umkristallisation von 32 g aus einem Gemisch von 100 ml Wasser und 3 ml 36proz. HCl erhalten. – $^1\text{H-NMR.}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 8,07 (3 H); 7,43 (*d*, $J=8,5$, 2 H); 6,58 (*d*, $J=8,5$, 2 H); 4,13 (*s*, 2 H).

Herstellung von 4-(Methylsulfonyl)acetanilid (9a). Die durch Reduktion von 233,5 g (1 mol) **6** erhaltene Lösung von **7** (s. oben) wurde mit 127 g Dimethylsulfat versetzt und die leicht exotherme Reaktion durch portionenweise Zugabe von 60–70 g NaHCO_3 bei pH 6,5–7,5 gehalten. Nach Rühren über Nacht wurde das ausgefallene Produkt (Smp. 186–188°) abgenutscht und bei 65° i.V. getrocknet: 167,0 g (78,4%). Eine analysenreine Probe (Smp. 187–188°) wurde durch Umkristallisation aus wässrigem EtOH erhalten. – $^1\text{H-NMR.}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 10,28 (1 H); 7,83 (*s*, 4 H); 3,13 (*s*, 3 H); 2,12 (*s*, 3 H).

Umsetzung von 7 mit Alkylhalogeniden. Die durch Reduktion von 233,5 g (1 mol) **6** erhaltene Lösung von **7** (s. oben) wurde mit 500 ml 95proz. EtOH und 1,15 mol des entsprechenden Alkylbromids bzw. 158 g (1,25 mol) Benzylchlorid versetzt. Nach Rühren während 24 Std. bei schwachem Rückfluss und pH 6,0–8,2 (gelegentliches Zutropfen von 30proz. NaOH-Lösung) wurde auf 3000 ml Eiswasser gegossen und 120 Min. bei 0–5° gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und dem Smp. adäquat getrocknet:

4-(*Äthylsulfonyl*)acetanilid (**9b**). Ausbeute: 165,2 g (72,8%); Smp. 115–116°; analysenreine Probe (Smp. 117°) durch Umkristallisation von 1 g aus 4 ml 50proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,92 (1 H); 7,80 (s, 4 H); 3,13 (qa, *J* = 7,5, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 1,26 (t, *J* = 7,5, 3 H).

4-(*Propylsulfonyl*)acetanilid (**9c**). Ausbeute: 164,3 g (68,2%); Smp. 127–128°; analysenreine Probe (Smp. 129°) durch Umkristallisation von 1 g aus 4 ml 50proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,95 (1 H); 7,82 (s, 4 H); 3,23–2,98 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 2,08–1,43 (m, 2 H); 1,00 (t, *J* = 7, 3 H).

4-(*Butylsulfonyl*)acetanilid (**9d**). Ausbeute: 184,6 g (72,4%); Smp. 98°; analysenreine Probe (smp. 100°) durch Umkristallisation von 1 g aus 4 ml 50proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,69 (1 H); 7,81 (s, 4 H); 3,25–2,98 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 1,97–1,03 (m, 4 H); 0,88 (3 H).

4-(*Pentylsulfonyl*)acetanilid (**9e**). Ausbeute: 215,6 g (80,1%); Smp. 86–89°; analysenreine Probe (Smp. 88–89°) durch Umkristallisation von 1 g aus 14 ml 50proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,81 (1 H); 7,91 (s, 4 H); 3,26–3,00 (m, 2 H); 2,20 (s, 3 H); 1,84–1,10 (m, 6 H); 0,84 (3 H).

4-(*Hexylsulfonyl*)acetanilid (**9f**). Ausbeute: 271,4 g (95,9%); Smp. 93–95°; analysenreine Probe (Smp. 101°) durch Umkristallisation von 1 g aus 6 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,75 (1 H); 7,83 (s, 4 H); 3,24–2,99 (m, 2 H); 2,19 (s, 3 H); 1,90–1,03 (m, 8 H); 0,86 (3 H).

4-(*Isopropylsulfonyl*)acetanilid (**9g**). Ausbeute: 105,5 g (43,8%); Smp. 149–155°; analysenreine Probe (Smp. 157–158°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml 80proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 9,15 (1 H); 7,96 (m, 4 H); 3,29 (sept, *J* = 7, 1 H); 2,26 (s, 3 H); 1,32 (d, *J* = 7, 6 H).

4-(*Benzylsulfonyl*)acetanilid (**9m**). Ausbeute: 259,8 g (89,9%); Smp. 175–178°; analysenreine Probe (Smp. 186°) durch zweimalige Umkristallisation von 8 g aus 60 ml 80proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 9,83 (1 H); 7,68 (d, *J* = 9, 2 H); 7,41 (d, *J* = 9, 2 H); 7,25–6,92 (m, 5 H); 4,25 (s, 2 H); 2,12 (s, 3 H).

Herstellung von Neopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (11i). Zu einem Gemisch von 225 ml MeOH, 47,25 g (0,3 mol) 1-Chlor-4-nitrobenzol (**12**) und der 35,2 g (0,34 mol) reinem Neopentylmercaptan [1] entsprechenden Menge Rohmaterial wurde unter N₂ bei –2° bis –2° innert 40 Min. eine Lösung von 19 g (0,34 mol) KOH in 125 ml MeOH sowie 9 ml Wasser getropft und dann zum Sieden erhitzt. Nach 90 Min. Rühren bei Rückfluss wurde auf 2000 ml Eis/Wasser gegossen und 45 Min. gerührt, das ausgefallene Produkt (Smp. 47°) abgenutscht und bei RT. über P₂O₅ i.V. getrocknet: 66,1 g (97,9%). Eine analysenreine Probe (Smp. 58°) wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml 95proz. EtOH erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,09 (d, *J* = 9, 2 H); 7,34 (d, *J* = 9, 2 H); 2,97 (s, 2 H); 1,08 (s, 9 H).

Umsetzung von 4-Nitrothiophenol (13) mit Cycloalkylbromiden. Zu einem Gemisch von 44 g (1,1 mol) NaOH, 155 g (1 mol) **13** und 400 ml abs. denaturiertem EtOH wurden innert 30 Min. 1,2 mol Cycloalkylbromid getropft. Nach Erhitzen zum Sieden wurde 15 Std. bei Rückfluss gerührt und dann auf 1000 ml Eiswasser gegossen, das sich abscheidende Öl abgetrennt und die wässrige Phase 2mal mit je 200 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 500 ml Wasser gewaschen und i. RV. von allen flüchtigen Anteilen befreit. Als rohe, nicht kristallisierbare Öle wurden erhalten:

Cyclopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (11j). Ausbeute: 199,1 g (89,3%).

Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (11k). Ausbeute: 212,6 g (89,7%). – Gemäss [18] ist **11k** eine kristalline Verbindung mit Smp. 56–57°.

Herstellung von 4-Nitrobenzolsulfinsäure (4). Zu einer Lösung von 140 g Na₂SO₃ in 800 ml Wasser wurde bei 20° innert 60 Min. portionenweise die 222 g (1 mol) reinem 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (**3**) entsprechende Menge feuchtes, gemäss [4] hergestelltes Material (Titer: nicht ionogenes Chlor) gegeben und ein pH von 6,5–7,5 mittels Zutropfen von 30proz. NaOH-Lösung gehalten. Nach 120 Min. Rühren unter Einhaltung der pH-Bedingung bei 80°, Kühlen auf 10° und Ansäuern mit 70–80 ml 36proz. HCl auf pH 1,0 wurde das ausgefallene Rohprodukt (sintert bei 135°) abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 130,4 g (69,7%). Analysenreines Produkt (Smp. 130°; Zersetzung 155°) wurde durch Umkristallisation einer Probe aus Wasser und dann aus 50proz. wässrigem EtOH erhalten. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 12,94 (1 H); 8,29 (d, *J* = 9, 2 H); 7,84 (d, *J* = 9, 2 H).

Herstellung von Methyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (1a). Zu einem auf 80° erwärmten Gemisch von 18,7 g (0,1 mol) **4**, 27,8 g (0,2 mol) Bromessigsäure und 200 ml Wasser wurde innert 60 Min. eine Lösung von 12 g (0,3 mol) NaOH in 100 ml Wasser getropft. Nach 19 Std. Rühren bei Rückfluss wurde auf 10° gekühlt, das ausgefallene Produkt (Smp. 137–141°) abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 5,6 g (27,9%). Eine analysenreine Probe (Smp. 140–141°) wurde durch Umkristallisation aus 95proz. EtOH erhalten. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 8,61 (d, *J* = 9, 2 H); 8,33 (d, *J* = 9, 2 H); 3,37 (s, 3 H).

Oxidation der Alkyl- und Cycloalkyl-(4-nitrophenyl)-sulfide (11). Zu einer anfänglich auf 55° erwärmten Lösung von 211 g (1 mol) *t*-Butyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11h**) [19], 225 g (1 mol) Neopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11i**), 223 g (1 mol) Cyclopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11j**) oder 237 g (1 mol) Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-sulfid (**11k**) in 1200 ml Eisessig wurden innert 90 Min. bei max. 85° 320 ml 40proz. H₂O₂ getropft (exotherme Reaktion, zeitweilige Kühlung, konstantes Beobachten!). Nach Abklingen der Exothermie wurde langsam innert 120 Min. unter ständiger Beobachtung zum Sieden erhitzt, 90 Min. bei Rückfluss gerührt, auf 2000 ml Eis/Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgenutscht und dem Smp. adäquat getrocknet:

(*t*-Butyl)-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1h**). Ausbeute: 233,1 g (95,9%); Smp. 164–166°; analysenreine Probe (Smp. 168–169°) durch Umkristallisation von 1 g aus 6 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,54 (*d*, *J* = 9, 2 H); 8,23 (*d*, *J* = 9, 2 H); 1,39 (*s*, 9 H).

Neopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1i**). Ausbeute: 221,2 g (86,1%); Smp. 125–127°; analysenreine Probe (Smp. 131°) durch Umkristallisation von 1 g aus 10 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,45 (*d*, *J* = 9, 2 H); 8,17 (*d*, *J* = 9, 2 H); 3,13 (*s*, 2 H); 1,22 (*s*, 9 H).

Cyclopentyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1j**). Ausbeute: 169,8 g (66,6%); Smp. 88–90°; analysenreine Probe (Smp. 94°) durch zweimalige Umkristallisation aus 80proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,40 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 8,11 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 2,59 (*qi*, *J* = 7,5, 1 H); 2,22–1,58 (*m*, 8 H).

Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1k**). Ausbeute: 161,8 g (60,1%); Smp. 102–103°; analysenreine Probe (Smp. 111°) durch Umkristallisation von 1 g aus 10 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,47 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 8,11 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 3,01 (*m*, 1 H); 2,23–1,03 (*m*, 10 H).

Herstellung von (4-Nitrophenyl)-phenyl-sulfon (1l). Zu einer Suspension von 231 g (1 mol) (4-Nitrophenyl)-phenyl-sulfid (**11l** [21]) in 240 ml Eisessig wurde innert 30 Min. bei 35–40° eine Lösung von 380 ml 40proz. H₂O₂ in 560 ml Eisessig getropft. Nach 180 Min. Rühren bei 60° und 120 Min. Rühren bei 80° wurde auf 2500 ml Eis/Wasser gegossen und das ausgefallene Produkt (Smp. 142–143°) abgenutscht, auf der Nutsche mit 1000 ml 3proz. Natriumthiosulfat-Lösung sowie 1500 ml Wasser gewaschen und bei 80° i.V. getrocknet: 258,4 g (98,3%). Eine analysenreine Probe (Smp. 143°) wurde durch Umkristallisation von 5 g aus 25 ml abs. denaturiertem EtOH/Aceton 4:1 erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,30 (*d*, *J* = 9, 2 H); 8,10 (*d*, *J* = 9, 2 H); 7,98–7,89 (*m*, 2 H); 7,59–7,51 (*m*, 3 H).

Hydrolyse der 4-(Alkylsulfonyl)acetanilide (9). Ein Gemisch von 1 mol **9**, 350 ml 30proz. HCl sowie 350 ml Wasser wurde 240 Min. bei Rückfluss gerührt und dann bei 80° durch Zutropfen von 410–420 ml 30proz. NaOH-Lösung auf pH 5,5–6,0 gestellt. Nach Kühlen auf 5° wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht und dem Smp. adäquat getrocknet:

(4-Aminophenyl)-methyl-sulfon (**2a**). Ausbeute: 162,7 g (95,1%); Smp. 133–135°; analysenreine Probe (Smp. 134°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 7,54 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,68 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 5,97 (2 H); 3,02 (*s*, 3 H).

(4-Aminophenyl)-äthyl-sulfon (**2b**). Ausbeute: 179,8 g (97,2%); Smp. 88–89°; analysenreine Probe (Smp. 90°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,61 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,70 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,49 (2 H); 3,05 (*qa*, *J* = 7,5, 2 H); 1,23 (*t*, *J* = 7,5, 3 H).

(4-Aminophenyl)-propyl-sulfon (**2c**). Ausbeute: 159,1 g (79,9%); Smp. 97°; analysenreine Probe (Smp. 99–100°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,69 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,70 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,47 (2 H); 3,15–2,89 (*m*, 2 H); 2,06–1,41 (*m*, 2 H); 0,97 (*t*, *J* = 7,5, 3 H).

(4-Aminophenyl)-butyl-sulfon (**2d**). Ausbeute: 163,7 g (76,9%); Smp. 107–109°; analysenreine Probe (Smp. 109°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,63 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,72 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,62 (2 H); 3,18–2,92 (*m*, 2 H); 1,90–1,08 (*m*, 4 H); 0,84 (3 H).

(4-Aminophenyl)-pentyl-sulfon (**2e**). Ausbeute: 213,7 g (94,1%); Smp. 120–122°; analysenreine Probe (Smp. 123–124°) durch Umkristallisation von 1 g aus 6 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,60 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,68 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,45 (2 H); 3,15–2,89 (*m*, 2 H); 2,03–1,08 (*m*, 6 H); 0,84 (3 H).

(4-Aminophenyl)-hexyl-sulfon (**2f**). Ausbeute: 208,9 g (86,7%); Smp. 95–97°; analysenreine Probe (Smp. 98°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml 95proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,69 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,75 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,31 (2 H); 3,17–2,92 (*m*, 2 H); 1,97–1,10 (*m*, 8 H); 0,85 (3 H).

(4-Aminophenyl)-isopropyl-sulfon (**2g**). Ausbeute: 192,8 g (96,9%); Smp. 121–122°; analysenreine Probe (Smp. 122,5°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml 70proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,49 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,63 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,45 (2 H); 3,08 (*sept*, *J* = 6,7, 1 H); 1,23 (*d*, *J* = 6,7, 6 H).

Die Hydrolyse von **9m** erfolgte analog in einem Gemisch von 900 ml 95proz. EtOH, 900 ml 30proz. HCl und 450 ml Wasser. Nach Kühlen auf 0° wurde das ausgefallene Hydrochlorid abgenutscht und in 1000 ml Wasser erneut angerührt, das Gemisch durch Zutropfen von 100–110 ml 25proz. Ammoniak auf pH 8,1 gestellt und 60 Min. gerührt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet:

(4-Aminophenyl)-benzyl-sulfon (**2m**). Ausbeute: 195,3 g (79,1%); Smp. 215–217°; analysenreine Probe (Smp. 218°) durch Umkristallisation von 1 g aus 40 ml Äthyl-methyl-keton/abs. denaturiertem EtOH 1:1. – ¹H-NMR. (D₆-DMSO): 7,28–7,02 (*m*, 7 H); 6,52 (*d*, *J* = 7,5, 2 H); 5,95 (2 H); 4,33 (*s*, 2 H).

Herstellung von 2a durch Decarboxylierung von 8 mit nachfolgender Hydrolyse. Ein Gemisch von 51,4 g (0,2 mol) **8** und 100 ml Wasser wurde durch Zutropfen von NaOH-Lösung auf pH 7,3 gestellt, 30 Std. bei Rückfluss gerührt, dann bei 50° mit 90 ml 36proz. HCl angesäuert, erneut 120 Min. bei Rückfluss gerührt und nach Kühlen auf 0–5° mit 120 ml 20proz. Na₂CO₃-Lösung auf pH 7,0 gestellt. Das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 124–127°) wurde abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 23,2 g, durch **10** leicht verunreinigt; vgl. allgemeiner Teil.

Herstellung von 2a durch Decarboxylierung von 10. Ein mittels 30proz. NaOH-Lösung auf pH 6,5 gestelltes Gemisch von 43 g (0,2 mol) **10** und 120 ml Wasser wurde 50 Std. bei Rückfluss gerührt. Nach Kühlen auf 5° wurde das ausgefallene Produkt (Smp. 130–132°) abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 8,5 g (26,4%).

Béchamp-Reduktion der 4-Nitrophenylsulfone 1. In eine aus 250 g Eisenpulver, 1000 ml 95proz. EtOH, 250 ml Wasser sowie 50 ml 30proz. HCl bestehende und durch Erhitzen zum Rückfluss während 30 Min. vorbereitete Béchamp-Suspension wurden innert 30 Min. bei 75–77° 243 g (1 mol) **1h**, 257 g (1 mol) **1i**, 255 g (1 mol) **1j** oder 263 g (1 mol) **1l** eingetragen. Nach 240 Min. Rühren bei Rückfluss wurde mit 40–50 g Na₂CO₃ brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert, der Rückstand mit 200 ml siedendem 95proz. EtOH nachgewaschen und das Filtrat auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und dem Smp. adäquat getrocknet:

4-Aminophenyl-(*t*-butyl)-sulfon (**2h**). Ausbeute: 157,2 g (73,8%); Smp. 190°; analysenreine Probe (Smp. 190,5°) durch Umkristallisation von 1 g aus 7 ml 95proz. EtOH/Aceton 15:2. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,60 (*d*, *J* = 9, 2 H); 6,69 (*d*, *J* = 9, 2 H); 4,37 (2 H); 1,30 (*s*, 9 H).

(4-Aminophenyl)-neopentyl-sulfon (**2i**). Ausbeute: 189,4 g (83,4%); Smp. 119–120°; analysenreine Probe (Smp. 120°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml abs. denaturiertem EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,61 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,65 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,20 (2 H); 2,96 (*s*, 2 H); 1,13 (*s*, 9 H).

(4-Aminophenyl)-cyclopentyl-sulfon (**2j**). Ausbeute (nach Versetzen des Filtrats mit 1000 ml Wasser): 207,8 g (92,4%); Smp. 112,5–113°; analysenreine Probe (Smp. 114°) durch Umkristallisation von 1 g aus 5,5 ml 70proz. EtOH. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,63 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 6,69 (*d*, *J* = 8,5, 2 H); 4,33 (2 H); 3,45 (*m*, 1 H); 2,08–1,52 (*m*, 8 H).

(4-Aminophenyl)-phenyl-sulfon (**2l**). Ausbeute: 202,4 g (86,9%); Smp. 173°; analysenreine Probe (Smp. 174,5°) durch Umkristallisation von 1 g aus 9 ml 95proz. EtOH/Aceton 8:1. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,86–7,77 (*m*, 2 H); 7,57 (*d*, *J* = 9, 2 H); 7,47–7,40 (*m*, 3 H); 6,64 (*d*, *J* = 9, 2 H); 5,35 (2 H).

Herstellung von (4-Aminophenyl)-cyclohexyl-sulfon (2k). Eine Lösung von 80,7 g (0,3 mol) Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-sulfon (**1k**) in 800 ml 95proz. EtOH wurde in Gegenwart von 10 g 10proz. Pd/C innert 240 Min. bei 20–50°/Normaldruck erschöpfend hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat mit 1800 ml Wasser versetzt und über Nacht gerührt, das ausgefallene Produkt (Smp. 123°) abgenutscht und bei 60° i.V. getrocknet: 60,2 g (84,0%). Eine analysenreine Probe (Smp. 131°) wurde durch zweimalige Umkristallisation aus 80proz. EtOH erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,54 (*d*, *J* = 9, 2 H); 6,67 (*d*, *J* = 9, 2 H); 4,46 (2 H); 2,83 (*m*, 1 H); 2,12–1,08 (*m*, 10 H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Courtin, H.-R. von Tobel & G. Auerbach*, *Helv. Chim. Acta* 63, 1412 (1980).
[2] *A. Courtin*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1849 (1981).
[3] *W.R. Waldron & E.E. Reid*, *J. Am. Chem. Soc.* 45, 2399 (1923); *W.A. Baldwin & R. Robinson*, *J. Chem. Soc.* 1932, 1445; *P. Oxley, M.W. Partridge, T.D. Robson & W.F. Short*, *ibid.* 1946, 763; *F.E. Johnson & C.S. Hamilton*, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 74 (1949); *K.B. Shaw & R.K. Miller*, *Can. J. Chem.* 48, 1394 (1970).
[4] DAS. 2308262 (1973).
[5] *J.J. Blanksma*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 20, 121 (1901); *A. Ekbohm*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 35, 651 (1902); *F. Bell*, *J. Chem. Soc.* 1928, 2770; DBP. 859461 (1942); *Brit. P.* 602597 (1944); USP. 2465951 (1946); *Brit. P.* 623774 (1946); *H. de Vries & T.A. Zuidhof*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 70, 696 (1951); *K. Raman & M. Raghavan*, *J. Indian Chem. Soc.* 30, 539 (1953).
[6] *T. Zinke*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 400, 1 (1913); *M.S. Kharasch & L. Chalkley*, *J. Am. Chem. Soc.* 43, 607 (1921); USP. 2316825 (1937); *P.R. Carter & D.H. Hey*, *J. Chem. Soc.* 1948, 147; *B. Lindberg*, *Acta Chem. Scand.* 17, 377 (1963).
[7] *G. Kresze, W. Schramm & G. Cleve*, *Chem. Ber.* 94, 2060 (1961); *W.J. Kenney, J.A. Walsh & D.A. Davenport*, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4019 (1961); *E. Riesz, W. Wolf & H. Alvarez*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 1057; *D. Walker & J. Leib*, *J. Org. Chem.* 28, 3077 (1963).
[8] *C.M. Bere & S. Smiles*, *J. Chem. Soc.* 125, 2359 (1924); *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 7 (1941).
[9] *Brit. P.* 563558 (1942); *A.A. Goldberg & D.M. Besly*, *J. Chem. Soc.* 1945, 566; *J. Walker*, *ibid.* 1945, 630; *B.R. Baker & M.V. Querry*, *J. Org. Chem.* 15, 417 (1950).
[10] *R. Child & S. Smiles*, *J. Chem. Soc.* 1926, 2696; *A.T. Fuller, I.M. Tonkin & J. Walker*, *ibid.* 1945, 633; *H. Gilman & E.A. Lindblad*, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 982 (1946).
[11] *Buu-Hoi & J. Lecoq*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1946, 139; *Y. Mizuno & K. Adachi*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 72, 739 (1952); *L.M. Yagupolsky & M.S. Marenets*, *J. Gen. Chem.* 27, 1477 (1957).
[12] *B.R. Baker & M.V. Querry*, *J. Org. Chem.* 15, 413 (1950).
[13] FP. 829926 (1938); SP. 199651 (1938); SP. 199653 (1938).
[14] *B.C. Jain, B.H. Iyer & P.C. Guha*, *J. Indian Chem. Soc.* 24, 223 (1947).
[15] *Z. Budesinsky & J. Solin*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 14, 267 (1949).
[16] *G.A.H. Buttle, T. Dewing, G.E. Foster, W.H. Gray, S. Smith & D. Stephenson*, *Biochem. J.* 32, 1101 (1938); *J. Sikdar*, *J. Indian Chem. Soc.* 23, 203 (1946).
[17] *C. Willgerodt*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 18, 331 (1885); *E. Fromm & J. Wittmann*, *ibid.* 41, 2264 (1908); DRP. 228868 (1908); *F. Mayer*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 42, 3046 (1909); *L. Gattermann*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 393, 215 (1912); *K. Brand & A. Wirsing*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 46, 820 (1913); *H.S. Holt & E.E. Reid*, *J. Am. Chem. Soc.* 46, 2329 (1924); *G.M. Bennett & W.A. Berry*, *J. Chem. Soc.* 1927, 1666; *C.C. Price & G.W. Stacy*, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 498 (1946); *H. Baganz & H. Peissker*, *Arch. Pharm.* 289, 262 (1956); *L.E. Overman, J. Smoot & J.D. Overman*, *Synthesis* 1974, 59.
[18] *D.G. Foster & E.E. Reid*, *J. Am. Chem. Soc.* 46, 1936 (1924).
[19] USP. 2938042 (1956); *J.R. Shelton & K.E. Davis*, *Int. J. Sulfur Chem.* 8, 197 (1973).
[20] *J. Brokken-Zijp & H. Bogaert*, *Tetrahedron* 29, 4169 (1973); DOS. 2409686 (1973); USP. 3931203 (1974).
[21] *F. Kehrman & E. Bauer*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 29, 2362 (1896); *E. Bourgeois & P. Huber*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 9, 944 (1911); *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 31, 33 (1912); *C. Willgerodt & M. Klinger*, *J. Prakt. Chem.* 85, 189 (1912); *H.H. Hodgson & R. Smith*, *J. Chem. Soc.* 1937, 1634; *H. Gilman & H.S. Broadbent*, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2053 (1947); DOS. 2620791 (1975); *N. Kornblum, L. Cheng, R.C. Kerber, M.M. Kestner, B.N. Newton, H.W. Pinnick, R.G. Smith & P.A. Wade*, *J. Org. Chem.* 41, 1560 (1976).
[22] *F. Ullmann & G. Pasdermajian*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 34, 1150 (1901); *J.D. Loudon*, *J. Chem. Soc.* 1936, 218; *M.E. Heppenstall & S. Smiles*, *ibid.* 1938, 899; *R.O. Roblin, J.H. Williams & G.W. Anderson*, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 1930 (1941).
[23] *E. Knüsli*, *Gazz. Chim. Ital.* 79, 621 (1949).
[24] DRP. 701954 (1938); *E.E. Gilbert*, *Synthesis* 1971, 372; *F. Effenberger & K. Huhnmacher*, *Chem. Ber.* 109, 2315 (1976).