

DIETER KLAMANN*) und HELMUTH BERTSCH

 S_N -Reaktionen an der Sulfonylgruppe von Arylsulfonsäureverbindungen, I

Sulfonamidspaltung durch Alkoholate**)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 4. November 1957)

Durch Einwirkung von Alkoholaten werden *p*-Toluolsulfonylverbindungen sekundärer *N,N*-aliphatisch-aromatischer oder -diaromatisch substituierter Amine unter Freisetzung der Basen in Alkyl-*p*-toluolsulfonate übergeführt, die unter Bildung von Dialkyläthern und Natrium-*p*-toluolsulfonat weiterreagieren. Das Verfahren eignet sich zur alkalischen Sulfonamid-Spaltung. Sulfonamide primärer Amine sind unter den angewandten Bedingungen nicht spaltbar. Von den Tosylverbindungen sekundärer *N,N*-dialiphatischer Amine werden nur die niedrigsten Vertreter sowie die Cyclohexylderivate angegriffen.

Sulfonamide sind im allgemeinen gegen Alkalien sehr beständig. Benzolsulfonamid oder -anilid wird durch 80-proz. Natronlauge bei 250° nicht verändert¹⁾. Die Einwirkung von Alkoholaten auf Sulfonamide wurde bisher offenbar nie näher untersucht, da C. HOWARD und W. MARCKWALD²⁾ festgestellt hatten, daß *N*-[*p*-Toluolsulfonyl]-trimethylenimin durch siedende Natriumamylat-Lösung in Isoamylalkohol nicht angegriffen wird.

Enthält der Sulfonsäurerest Nitrogruppen, so ist eine alkalische Spaltung des Moleküls möglich. Beim Erhitzen von *o*- oder *p*-Nitrobenzolsulfonamiden mit 80-proz. Natronlauge auf 195–220° wird die C–S-Bindung unter Bildung von Nitrophenol und Sulfinaminsäure gespalten³⁾; in diesem Falle handelt es sich somit nicht um einen nucleophilen Austausch an der SO₂-Gruppe des Sulfonsäurederivats.

Die Entdeckung und Aufklärung von protonenkatalysierten Reaktionen der Sulfonamide⁴⁾ hatte gezeigt, daß die S–N-Bindung durch Protonenanlagerung am Stickstoff so stark polarisiert werden kann, daß am Schwefel durch Anionen oder Moleküle mit einsamen Elektronenpaaren nucleophile Austauschreaktionen vom Typ $S_{NC}A$ ⁵⁾ bewirkt werden.

Es wurde daher vermutet, daß auch rein nucleophile Substitutionen bei Anwendung genügend stark wirksamer Anionen möglich sein sollten. Bestärkt wurde diese Annahme durch die Feststellung, daß gewisse Sulfonamide durch Natriumisoamylat in

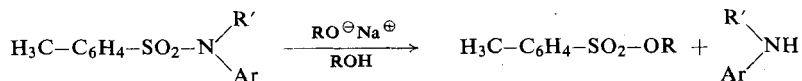
*) Neue Anschrift: Institut für Technische Chemie der Technischen Universität Berlin.

) Auszugsweise vorgetragen auf der Hauptversammlung 1955 der Gesellschaft Deutscher Chemiker in München am 15. 9. 1955; vgl. *Angew. Chem.* **67, 719 [1955].1) R. S. SCHREIBER und R. L. SHRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 114 [1934].2) *Ber. deutsch. chem. Ges.* **32**, 2031 [1899].3) M. PEZOLD, R. S. SCHREIBER und R. L. SHRINER, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 696 [1934], sowie Anm. 1.4) D. KLAMANN und G. HOFBAUER, *Liebigs Ann. Chem.* **581**, 182 [1953]; auch *Mh. Chem.* **84**, 62 [1953].5) Bezeichnung nach C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell Univ. Press, Ithaka, New York 1953, S. 334, 343, 344: S_N -Reaktion der konjugierten Säure (conjugated acid).

Isoamylalkohol unter Bildung von Natriumsulfonat und Amin zerlegt werden⁶⁾. Da wir in der ersten Stufe dieser neuen Sulfonamid-Spaltung die bisher unbekannte nucleophile Überführung der Sulfonamide in Sulfonsäure-alkylester vermuteten, untersuchten wir die Reaktion eingehend.

Die Umsetzung von *p*-Toluolsulfonamiden mit Natriumalkoholaten bei Siedetemperatur der Lösung in dem betreffenden Alkohol verläuft unter Bildung von Amin, Natrium-*p*-toluolsulfonat und Dialkyläther. Das Amin wurde in der üblichen Weise isoliert. Unter geeigneten Bedingungen kristallisierte das Natrium-*p*-toluolsulfonat aus und wurde als solches gewonnen oder die Sulfonsäure als *S*-Benzyl-isothiuroniumsalz nachgewiesen. Zur Erzielung höherer Reaktionstemperaturen wurde bei den Umsetzungen technischer Isoamylalkohol verwendet; nach destillativer Anreicherung konnte der gebildete Diisoamyläther als Antimonpentachlorid-Additionsverbindung⁷⁾ nachgewiesen werden.

Die Bildung des Äthers geht auf eine Folgereaktion des *p*-Toluolsulfonsäureesters zurück; der Primärschritt ist zweifellos die Überführung der Sulfonamide in die betreffenden Sulfonsäureester:



Unter den Reaktionsbedingungen setzt sich der Ester des aliphatischen Alkohols sofort mit einem Molekül Alkoholat zum Äther um und ist daher selbst nicht zu fassen:



Da das Sulfonamid letzten Endes in Amin und Alkalisulfonat übergeführt wird, handelt es sich um eine präparativ brauchbare Methode zur alkalischen Zerlegung von Sulfonamiden.

Tertiäre *p*-Toluolsulfonamide, die am Stickstoff mindestens einen aromatischen Rest besitzen, ließen sich durch Isoamylat außerordentlich leicht in ihre Komponenten zerlegen (vgl. Tab. 1). Entsprechend der Begünstigung der nucleophilen Sub-

Tab. 1. Spaltung von *p*-Toluolsulfonamiden sekundärer aliphatisch-aromatischer und diaromatischer Amine mit Natriumisoamylat (150 ccm 51 gew.-proz. Isoamylatlösung; 6 Stdn. bei Siedetemperatur unter Rühren)

Vers. Nr.	<i>p</i> -Toluolsulfonamid 20 mMol	% zurück- gewonnenes Sulfonamid	Amin % d. Th.	Konstanten*)
1	<i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -toluolsulfanilid	0.0	92.5**)	—
2	<i>N</i> -Äthyl- <i>p</i> -toluolsulfanilid	4.0	87.0	a) 175.5—176°
3	<i>N</i> -[<i>n</i> -Octyl]- <i>p</i> -toluolsulfanilid	10.5	76.3	b) n_D^{20} 1.5145
4	<i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -[β-naphthyl]- <i>p</i> -toluolsulfonamid	0.0	99.9	a) 236°
5	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[α-naphthyl]- <i>p</i> -toluolsulfonamid	24.0	68.3	a) 174°
6	<i>N,N</i> -Diphenyl- <i>p</i> -toluolsulfonamid***)	0.0	92.5	53° (fr. Amin)

* a) Schmp. des Hydrochlorids, b) Brechungsindex des Amins.

** Gleiche Ausbeute auch nach 3 Stdn.

*** 150 ccm 42 gew.-proz. Isoamylatlösung; 3 Stdn. bei Siedetemperatur ohne Rühren.

6) D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Chem. Ber. 86, 1246 [1953].

7) S. HILPERT und L. WOLF, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 2218 [1913], Anm. 1.

stitution an der Sulfonylgruppe bei Einführung eines Arylrestes am Stickstoff, erleichtern zwei derartige Reste (z. B. im *N,N*-Diphenyl-*p*-toluolsulfonamid) die Spaltbarkeit in so starkem Maße, daß diese bereits unter relativ milden Bedingungen quantitativ stattfindet. Die *N*-[α -Naphthyl]-Derivate werden von den untersuchten Arylverbindungen offenbar am schwersten angegriffen.

Mit zunehmender Länge des *N*-Alkylrestes war eine geringe Abnahme der Reaktionsfähigkeit zu bemerken, wie dies bisher bei allen Reaktionen der *p*-Toluolsulfonamide festgestellt wurde^{6,8)}. Die präparative Anwendbarkeit der Spaltmethode wird hierdurch jedoch nicht beeinträchtigt, da die Reaktion durch Verschärfung der Bedingungen — starkes Rühren, Verlängerung der Reaktionszeit — leicht quantitativ gestaltet werden kann.

Die Abhängigkeit des Spalteffektes von den Reaktionsbedingungen zeigt Tab. 2. Eine Erhöhung der Amylat-Konzentration von 42 auf 51 Gew.-% bedingte einen etwa gleich großen Anstieg des Spaltungsgrades wie die Verdoppelung der Reaktionszeit von 3 auf 6 Stunden.

Tab. 2. Abhängigkeit des Spalteffektes von den Reaktionsbedingungen bei der Natriumisoamylat-Spaltung von *p*-Toluolsulfonamiden (150 ccm Isoamylatlösung; Siedetemperatur)

<i>p</i> -Toluolsulfonamid	Amid-Einsatz in Mol	Rk.-Zeit Stdn.	Amylat-Konz. Gew.-%	Rühren	Amin % d. Th.	rückgew. Sulfonamid % d. Eins.
<i>N</i> -Äthyl- <i>p</i> -toluolsulfanilid	0.02	3	42	—	39.4	46.4
		3	42	+	63.3	33.9
		3	51	—	57.8	25.8
		3	51	+	68.3	15.1
		6	51	+	87.0	4.0
<i>N</i> -[<i>n</i> -Octyl]- <i>p</i> -toluolsulfanilid	0.02	3	42	—	34.2	51.2
		6	42	—	46.0	37.5
		6	51	+	76.2	10.5

*) 75 ccm Isoamylatlösung.

Die *N,N*-dialkylsubstituierten tertiären *p*-Toluolsulfonamide erwiesen sich gegenüber Natriumisoamylat als ziemlich resistent. Unter den angewandten scharfen Bedingungen — 51 Gew.-% Isoamylat bei 6 stdg. Kochen unter Rühren; eine höhere Konzentration kann nicht erreicht werden — wurden nur die niedrigsten Homologen gespalten (vgl. Tab. 3). *N,N*-Dimethyl-*p*-toluolsulfonamid wurde quantitativ zerlegt, das *N,N*-Diäthylderivat nur zu knapp 50%. Alle weiteren untersuchten Tosylverbindungen höherer sekundärer aliphatischer Amine blieben vollständig unverändert. Die Anwesenheit eines oder zweier Cyclohexylreste bewirkte dagegen eine bedeutende Erhöhung der Spaltbarkeit der S—N-Bindung.

Alle Sulfonamide, die am Stickstoff mindestens ein Wasserstoffatom tragen, wie z. B. das *p*-Toluolsulfonamid selbst sowie die Tosylverbindungen primärer aliphatischer, cycloaliphatischer oder aromatischer Amine, wurden durch Natriumisoamylat

8) D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Mh. Chem. 84, 62 [1953].

nicht angegriffen, sondern quantitativ und unverändert wiedergewonnen. Die große Resistenz dieser Verbindungen ist zweifellos auf deren Salzbildung zurückzuführen.

Tab. 3. Einwirkung von Natriumisoamylat auf *p*-Toluolsulfonamide sekundärer aliphatischer und cycloaliphatischer Amine
(150 ccm 51 gew.-proz. Isoamylatlösung; 6 Stdn. bei Siedetemperatur unter Rühren)

Vers. Nr.	<i>p</i> -Toluolsulfonamid	Sulfonamid-Einsatz in mMol	% zurückgewonnenes Sulfonamid	% d. Th.	Amin Schmp. des Hydrochlorids*)
7	<i>N,N</i> -Dimethyl-	20	0.0	80–85	170°
8	<i>N,N</i> -Diäthyl-	20	54.5	29.2	215°
9	<i>N,N</i> -Di-[<i>n</i> -butyl]-	20	82.3	0.0	—
10	<i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -[<i>n</i> -octyl]-	20	84.7	0.0	—
11	<i>N,N</i> -Di-[<i>n</i> -dodecyl]-	10	100.0	0.0	—
12	<i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -cyclohexyl-	16**)	45.8	53.4	184°
13	<i>N,N</i> -Dicyclohexyl-	20	33.0	67.0	340°

*) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

***) 118 ccm 51 gew.-proz. Isoamylatlösung

Bei analoger Reaktion von Phenolaten mit Sulfonamiden müßte der jeweilige Phenolester der Sulfonsäure entstehen und sich in Substanz isolieren lassen, da er durch überschüssiges Phenolat nicht verändert wird (die mögliche Umesterung liefert den gleichen Ester).

Die Einwirkung von ca. 28 gew.-proz. Natriumphenolat-Lösung in Amylalkohol bei 135–145° oder ca. 31 gew.-proz. Lösung in Phenol auf *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonamid lieferte nur geringe Mengen Amin neben etwa 95% unverändertem Sulfonamid. Im heterogenen Reaktionsgemisch ohne Lösungsmittel wurden nach 6 stdg. Erhitzen auf 184–186° über 90% des *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonamids zurückgewonnen. Auch das durch Alkoholat leicht angreifbare *N,N*-Diphenyl-*p*-toluolsulfonamid wurde durch eine ca. 36-proz. Lösung von Natriumphenolat in Amylalkohol bei 6 stdg. Kochen unter Rühren nicht gespalten. Neben 96.7% Diphenylsulfonamid wurden lediglich 3% d. Th. Diphenylamin isoliert; Phenylester konnte in keinem der genannten Fälle gefaßt werden. Allerdings wurde bisher — auf Grund der relativ schweren Löslichkeit des Natriumphenolats im Vergleich mit Natriumisoamylat — nur mit Phenolatkonzentrationen gearbeitet, die unter denen der glatt spaltend wirkenden Amylatlösungen lagen; dementsprechend waren auch die Reaktionstemperaturen geringer.

Herrn Professor Dr. F. NERDEL danken wir für sein Interesse an unseren Untersuchungen. Der eine von uns (H. B.) dankt dem DEUTSCHEN AKADEMISCHEN AUSTAUSCHDIENST für die Gewährung eines Stipendiums.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁹⁾

Herstellung der Natriumisoamylat-Lösungen

42 gew.-proz. Lösung: In einem 500-ccm-Rundkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer wurden 140 ccm Isoamylalkohol mit 11.5 g (0.5 Grammatomen) Natrium unter Feuchtigkeits- und CO₂-Ausschluß zunächst portionsweise versetzt und unter Rühren bis zur vollständigen Lösung gekocht, dann das Sulfonamid zugesetzt und mit 10 ccm Isoamylalkohol nachgespült.

⁹⁾ Teile der Dissertat. H. BERTSCH, Technische Universität Berlin, 1955.

51 gew.-proz. Lösung: Entsprechendes Lösen von 14.3 g Natrium in 145 ccm Isoamylalkohol führte bei Nachspülen mit 5 ccm zu einer 51.5 gew.-proz. Lösung.

Die 51-proz. Lösung siedet bei etwa 185°. Wurden beim Ansetzen der konzentrierten Lösung nur 140 ccm Isoamylalkohol vorgelegt, so fiel bei Zugabe der letzten Natriumanteile das Amylat teilweise aus; der Bodenkörper war dann nur durch tagelanges Erhitzen wieder in Lösung zu bringen. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich in einer Solvatisierung des Na-Isoamylats mit einem Molekül Isoamylalkohol begründet. Bei einem Einsatz von 0.621 Gramm atomen Natrium wären daher theoretisch 1.24 Mol Isoamylalkohol notwendig, d. s. (bei d_4^{25} 0.806) ca. 137 ccm.

Es sei erwähnt, daß größere Sulfonamidmengen als in der vorliegenden Arbeit mit 150 ccm Isoamylatlösung spaltbar sind. Aus Gründen der Einheitlichkeit und Vergleichbarkeit wurden jedoch stets gleiche Bedingungen eingehalten.

Nachweis des Diisoamyläthers

Beim Aufarbeiten der Reaktionsprodukte wurde der Isoamylalkohol durch Wasserdampfdestillation und Extraktion zurückgewonnen. Etwa 1 l wiedergewonnenen Alkohols wurde mit NaOH längere Zeit geschüttelt, die wäßrige Phase abgetrennt, der Alkohol weiter mit K_2CO_3 getrocknet, über eine Füllkörperkolonne destilliert und in Fraktionen mit je 2° Siedintervall zerlegt; jede einzelne Fraktion wurde nach HILPERT und WOLF⁷⁾ auf Diisoamyläther geprüft. 2 ccm Destillat wurden mit einer Lösung von Antimonpentachlorid in Tetrachlorkohlenstoff versetzt und stehengelassen. Bereits in den letzten Fraktionen wurde die charakteristische Färbung der Diisoamyläther-SbCl₅-Additionsverbindung erhalten; beim Aufbewahren setzte sich ein braunrotes Harz ab. Die intensiv nach Diisoamyläther riechenden, bei Normaldruck zwischen 168 und 175° siedenden Anteile des Rückstandes gaben bei analoger Überprüfung sofort ein tiefrotes Harz, das allmählich braun wurde. Der zur Spaltung verwendete Isoamylalkohol zeigte mit SbCl₅ keine Rotfärbung.

Einwirkung von Natriumisoamylat auf p-Toluolsulfonamide

Vers. 1-5 (Tab. 1): Die p-Toluolsulfonamide (20 mMol) wurden unter starkem Rühren 6 Stdn. mit 150 ccm der oben beschriebenen 51-proz. Natriumisoamylat-Lösung unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen auf ca. 70° mit 150 ccm Wasser versetzt und kaltgerührt. Nach dem Trennen der Schichten wurde die Amylalkoholphase mit Salzsäure versetzt und der Alkohol mit Wasserdampf abdestilliert, danach der Rückstand alkalisch gemacht und erneut mit Wasserdampf destilliert. Dieses Destillat wurde mit Natronlauge versetzt und mit Petroläther extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingengt. Der Rückstand lieferte nach dem Eindampfen mit Salzsäure die betreffenden Aminhydrochloride. Aus dem Rückstand der alkalischen Wasserdampfdestillation wurden nach dem Ansäuern die ungespaltenen Sulfonamide abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Vers. 6 (Tab. 1): Sobald sich das Wasserdampfdestillat nach Übertreiben des größten Teils des Isoamylalkohols trübte, wurde die Dampfdestillation unterbrochen, der Rückstand alkalisch gemacht und das Amin mit Wasserdampf abdestilliert. Aus dem Destillat wurden die nach 12 Stdn. abgeschiedenen Kristalle des Diphenylamins abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Vers. 7 und 8 (Tab. 3): Während der Spaltung war dem Rückflußkühler eine Waschflasche mit verd. Salzsäure nachgeschaltet. Nach Abkühlen auf 100° wurde Stickstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet, um das gebildete Amin in die Waschflasche zu spülen. Die Alkoholphase wurde nach Salzsäure-Zusatz mit Wasserdampf destilliert, der wäßr. Rückstand mit Kochsalz gesättigt und zur Gewinnung restlichen Sulfonamids ausgeäthert. Durch Eindampfen des Waschflascheninhalts wurden die Aminhydrochloride erhalten.

Vers. 12 und 13 (Tab. 3): Der Rückstand der Wasserdampfdestillation der mit Salzsäure angesäuerten Amylalkoholphase wurde alkalisch gemacht, wieder mit Wasserdampf destilliert und das Destillat in Salzsäure aufgefangen. Daraus wurden die Amin-hydrochloride nach Umkristallisieren aus Wasser rein gewonnen. Der Rückstand der alkalischen Wasserdampfdestillation lieferte nach Ansäuern, Filtrieren und Umkristallisieren des festen Anteils aus Äthanol die nicht umgesetzten *p*-Toluolsulfonamide.

FRANZ FEHER und GÜNTER WINKHAUS

Beiträge zur Chemie des Schwefels, 48¹⁾

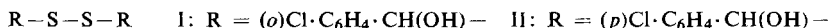
Über die Reaktion von Sulfanen mit Chloral²⁾

Aus der Anorganischen Abteilung des Chemischen Instituts der Universität Köln
(Eingegangen am 5. November 1957)

Durch Addition von Sulfanen H_2S_n an Chloral wurden in einfacher Reaktion kristalline disubstituierte Derivate höherer Schwefelwasserstoffe der allgemeinen Form $Cl_3C-CH(OH)-S_n-(HO)HC-CCl_3$ ($n = 2, 3, 4, 5$) erhalten und ebenso wie das schon bekannte entsprechende Monosulfid physikalisch-chemisch charakterisiert. — Ferner wurde Disulfan mit *o*- und *p*-Chlorbenzaldehyd umgesetzt.

Die Reaktion *aromatischer* Aldehyde (Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Anisaldehyd und Zimtaldehyd) mit H_2S_2 und H_2S_3 wurde bereits von I. BLOCH, F. HÖHN und G. BUGGE³⁾ untersucht; für die erhaltenen Additionsprodukte wurde in Analogie zu entsprechenden Peroxyden die Konstitution $R \cdot CH(OH)-S_n-(HO)HC \cdot R$ angenommen. Dagegen führten frühere Versuche^{3,4)} mit Ketonen und *aliphatischen* Aldehyden zu keinen definierten Verbindungen, sondern zur Zersetzung der Sulfane unter Schwefelabscheidung.

In der vorliegenden Arbeit konnten zunächst die Angaben von BLOCH und Mitarbb.³⁾ über die Additionsprodukte des Benzaldehyds mit H_2S_2 und H_2S_3 bestätigt werden. Durch analoge Reaktion des H_2S_2 mit *o*-Chlor- und *p*-Chlor-benzaldehyd wurden die Verbindungen I und II dargestellt.



Ferner sollte in dieser Arbeit versucht werden, die Reaktion auch auf aliphatische Aldehyde zu übertragen. Als speziell geeignet zur Bildung stabiler Additionsprodukte erschien das Chloral, dessen besondere Eigenschaften (Stabilität des Hydrats, der

¹⁾ 47. Mitteil.: F. FEHÉR und R. SCHULZE, Z. anorg. allg. Chem., im Druck.

²⁾ G. WINKHAUS, Dissertat. Univ. Köln 1956.

³⁾ J. prakt. Chem. [2] **82**, 473 [1910].

⁴⁾ H. BRUNNER und V. VUILLEUMIER, Schweiz. Wschr. f. Chem. u. Pharm. **46**, 436 [1908]; C. **1908** II, 588.