

DIETER KLAMANN*) und HELMUTH BERTSCH

S_N-Reaktionen an der Sulfonylgruppe von Arylsulfonsäureverbindungen, II¹⁾

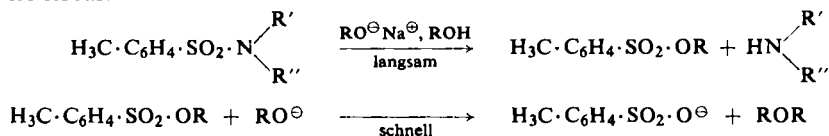
Der Mechanismus der Sulfonamidspaltung durch Alkoholate**)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 22. Januar 1958)

Die Sulfonamidspaltung durch Alkoholate ist eine bimolekulare, nucleophile Austauschreaktion an der Sulfonylgruppe unter primärer Bildung des Sulfonsäure-alkylesters. Die sterische Behinderung dieser Substitution durch das Alkoholat-Ion kann durch begünstigende elektronische Faktoren kompensiert werden. Eine Negativierung des Sulfonamid-Stickstoffs, insbesondere der Übergang in das Anion, hindert die S_N-Reaktion.

Die Isolierung der bei der Spaltung von Sulfonamiden durch Alkalialkoholate¹⁾ erhaltenen Reaktionsprodukte (Amin, Alkalisulfonat und Äther des betreffenden Alkohols) legte nahe, daß es sich um eine Stufenreaktion handelt, bei der das Amid zunächst in den Sulfonsäureester übergeführt wird, der seinerseits sofort mit überschüssigem Alkoholat unter Ätherbildung reagiert. Da die bekannte zweite Reaktion viel schneller als diese Sulfonamidspaltung verläuft, ist die Überführung in den Ester zweifellos geschwindigkeitsbestimmend und der Sulfonsäureester normalerweise nicht isolierbar.



Während die *p*-Toluolsulfonyl-Verbindungen sekundärer aliphatisch-aromatischer oder rein aromatischer Basen leicht gespalten wurden, erwiesen sich diejenigen von rein aliphatischen Aminen weniger reaktionsfreudig: Das Tosylderivat des Dimethylamins wurde quantitativ, dasjenige des Diäthylamins nur noch zu 50% zerlegt; die Sulfonylverbindungen der untersuchten höheren Dialkylamine wurden nicht mehr angegriffen¹⁾.

Da die Ergebnisse auf eine starke Empfindlichkeit dieser von uns gefundenen Substitutionsreaktion am Schwefel der SO₂-Gruppe gegenüber Ortho-Effekten hinwiesen, haben wir das Verhalten der Tosylverbindungen verschiedener Ringamine untersucht, deren Raumspruch geringer ist als derjenige vergleichbarer offenkettiger Dialkylamine.

*) 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) I. Mitteil.: D. KLAMANN und H. BERTSCH, *Chem. Ber.* 91, 212 [1958].

Wie Tab. 1 zeigt, ließen sich die *p*-Toluolsulfonyl-Derivate der cyclischen Basen mit Natriumisoamylat glatt zerlegen. Vom *p*-Toluolsulfonsäure-pyrrolidid nahm die Spaltbarkeit über das Piperidid zum Hexamethylenimid ab, während das Trimethylenimid nach Angaben von C. HOWARD und W. MARCKWALD²⁾ durch Amylat nicht verändert werden soll.

Tab. 1. Spaltung von *p*-Toluolsulfonyl-Verbindungen cyclischer Basen mit Natriumisoamylat (150 ccm 51 gew.-proz. Isoamylatlösung; 6 Std. bei Siedetemperatur unter Rühren)

Ver. Nr.	<i>N</i> -Tosyl-Verbindung des Amins	Amid- Einsatz in mMol	zurückgewonnenes Sulfonamid in %	% d. Th.	Amin Konstanten ^{a)}
1	Pyrrolidin	20	0.0	92.5	—
2	Piperidin	20	10.5	80.7	a) 245°
3	Hexamethylenimin	20	27.7	70.2	—
4	Morpholin	20	3.1	46.5	a) 175°
5	Piperazin (Bis-Verb.)	10	18.5	37.0	—
6	Carbazol	20	0.0	93.3	b) 245°
7	Indolin	20	(11.3)	82.3	a) 222°

^{a)} Schmp. des Hydrochlorids, b) Schmp. des freien Amins. Alle in den Tabellen angegebenen Schmp. sind korrigiert.

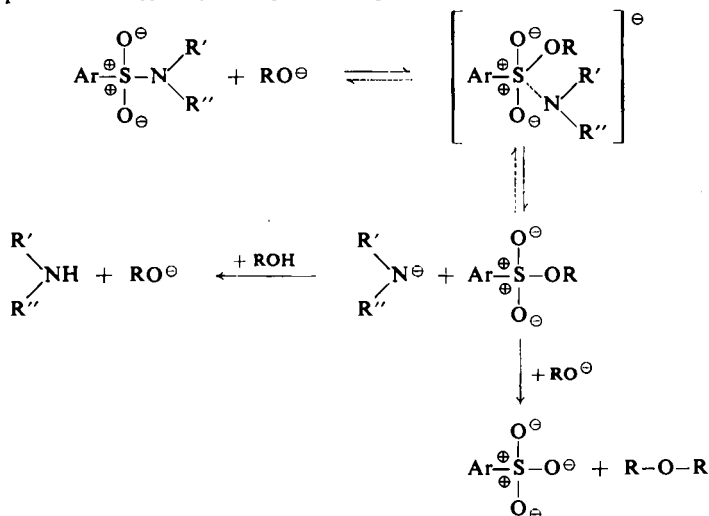
Man darf die Alkoholatspaltung der Sulfonamide als bimolekulare, nucleophile Substitution am Schwefel der Sulfonylgruppe auffassen, die einer starken sterischen Hinderung durch die am Stickstoff haftenden Reste unterliegt und möglicherweise, im Gegensatz zur S_N2 -Substitution am Kohlenstoffatom, eine Zwischenstufe passiert.

Die sterische Hinderung der Reaktion, die auch durch eine bei den Tosylverbindungen der cyclischen Basen beobachtete Gleichläufigkeit bei S_N - und S_NcA -Reaktionen³⁾ betont wird, kann durch die Spaltung begünstigende elektronische Faktoren kompensiert werden. Dementsprechend ließen sich alle am Amid-Stickstoff aromatisch substituierten *p*-Toluolsulfonamide wesentlich leichter mit Alkoholaten umsetzen. Einerseits wird die Polarisierung der S—N-Bindung durch den —I-Effekt des aromatischen Kernes etwas verringert, so daß die Energie des Übergangszustandes herabgesetzt wird, und andererseits erleichtert die bei der Substitution frei werdende Anilin-Mesomerieenergie die Loslösung des Anilidrestes, wobei dieser Vorgang evtl. noch mit dem Übergang eines Protons vom Alkohol zum Arylidanion gekoppelt sein kann. Wie weit eine Mesomerie des einsamen Elektronenpaares am Sulfonamid-Stickstoff mit dem Arylrest eine Rolle spielt, läßt sich bisher nicht entscheiden. Bei alleiniger Substitution des Amid-Stickstoffs durch Alkylreste wird dieser durch den I-Effekt der Alkylreste negativiert und die S—N-Bindung noch stärker in Richtung auf den Schwefel polarisiert. Das Schwefelatom der Sulfonylgruppe ist dann durch

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 2031 [1899].

³⁾ Bezeichnung nach C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell Univ. Press, Ithaca, New York 1953, S. 334, 343, 344: S_N -Reaktion der konjugierten Säure (conjugated acid).

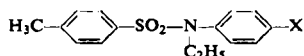
die beiden Sauerstoffatome und auch das Stickstoffatom negativ abgeschirmt, so daß der nucleophile Austausch weiter erschwert wird.



Wie im Falle der kationen-katalysierten Umamidierung der Sulfonamide⁴⁾ ($S_{NC}A$ -Reaktion) mußte es auch bei dem vorstehend dargelegten Mechanismus der nucleophilen Substitution möglich sein, den Umsatz durch *p*-Substituenten am Arylkern von *N*-Alkyl-*p*-toluolsulfaniliden zu beeinflussen. In umgekehrter Reihenfolge zur $S_{NC}A$ -Umamidierung war jedoch für die nucleophile Überführung von Sulfonamiden in Sulfonsäureester eine Ausbeutesteigerung vom *p*-Methoxy- zum *p*-Nitro-Derivat zu erwarten. Wie Tab. 2 zeigt, geht die Spaltbarkeit der *p*-Toluolsulfonamide tatsächlich der Basizität der zugrunde liegenden Amine antiparallel⁵⁾.

Tab. 2. Einfluß von *p*-Substituenten bei der Natriumisoamylat-Spaltung von *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfaniliden

(150 ccm 51 gew.-proz. Isoamylatlösung; 20 mMol Sulfonamid; 6 Stdn. bei Siedetemperatur unter Rühren)



Vers. Nr.	X	Elektronischer Effekt von X	zurückgewonnenes Sulfonamid in %	Amin % d. Th.	Schmp. des Hydrochlorids
8	OCH ₃	+E > -I	36.3	49.4	152°
9	CH ₃	+I	17.6	71.6	160°
10	H		4.0	87.0	—
11	Cl	-I > +E	Spuren	91.6	133–134.5°
12	NO ₂	-I, -E	0.0	(100.0) ⁵⁾	—

⁴⁾ D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Liebigs Ann. Chem. **581**, 182 [1953]; Diplomarbeit E. FABIENKE, Technische Universität Berlin, 1957.

⁵⁾ Der relative Wert für die *p*-Nitro-Verbindung dürfte sicher noch höher liegen, war jedoch unter den angewandten Bedingungen infolge der erreichten Maximalausbeute nicht realisierbar. Das *p*-Nitranilin wurde durch die Amylatlösung weiter verändert.

Die vollkommene Unangreifbarkeit der Sulfonyl-Derivate primärer Amine und des Ammoniaks ist auf die Salzbildung zurückzuführen. Das äußere Feld des im Sulfonamid-Anion als Sitz der negativen Ladung fungierenden Stickstoffs hindert die Annäherung des Alkoholations, und die verstärkte Polarisierung der S—N-Bindung wirkt hemmend auf den nucleophilen Austausch.

Außer den Substituenten am Sulfonamid-Stickstoff zeigten auch die Sulfonsäurereste einen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Austauschreaktion. Bei 3 stdg. Einwirkung von 42 gew.-proz. Natriumisoamylat-Lösung bei Siedetemperatur unter Rühren wurde das Benzolsulfonsäure-*N*-äthyl-anilid zu 84% d. Th., das *p*-Toluolsulfonsäure-*N*-äthyl-anilid dagegen nur zu 64% d. Th. gespalten.

Unter den gleichen Bedingungen durchgeführte Versuche mit den *N*-Äthyl-aniliden der α - und β -Naphthalinsulfonsäure ließen sich nicht vergleichen, da beide Sulfonamide praktisch quantitativ gespalten wurden. Der beim Ansäuern des Reaktionsgemisches auftretende Schwefeldioxydgeruch ließ darauf schließen, daß zu einem beträchtlichen Umfang auch Spaltung der Naphthyl-Schwefel-Bindung erfolgt ist.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁶⁾

Zur Herstellung der Amylat-Lösungen, Arbeitsweise und Aufarbeitung der Reaktionsprodukte vgl. die I. Mittel.¹⁾

Spaltung der p-Toluolsulfonyl-Verbindungen cyclischer Basen mit Natriumisoamylat (Tab. 1)

Die in Tab. 1 angegebenen Sulfonamidmengen wurden unter Feuchtigkeits- und CO₂-Ausschluß jeweils mit 150 ccm 51 gew.-proz. Natriumisoamylat-Lösung 6 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen auf ca. 70° mit 150 ccm Wasser zersetzt. Die alkoholische Phase wurde nach Salzsäurezusatz durch Wasserdampfdestillation vom Isoamylalkohol befreit und danach das Amin durch alkalische Wasserdampfdestillation abgetrennt.

Zur Gewinnung der Hydrochloride wurde das mit Salzsäure versetzte Destillat zur Trockne gedampft. Der Destillationsrückstand lieferte nach Ansäuern, Filtrieren, Waschen und Trocknen (sowie gegebenenfalls Umkristallisieren) das restliche Sulfonamid.

Vers. 4: Bei mehreren Wiederholungen wurden nie mehr als 46.5% d. Th. Morpholin isoliert, aber auch nicht mehr als 2–3% Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Vers. 5: Das Reaktionsgemisch blieb bis zum Ende der Umsetzung zweiphasig, wenn auch die Menge des Suspendierten abnahm.

Vers. 7: Als Rückstand der alkalischen Wasserdampfdestillation wurden nach Ansäuern 0.62 g rotbraune Harze gewonnen, die auch nach Behandeln mit Aktiv-Kohle nicht kristallisierten. Berechnet als Ausgangsmaterial, würde das Harz 11.3% des eingesetzten Sulfonamids ausmachen.

⁶⁾ Teile der Dissertat. H. BERTSCH, Technische Universität Berlin 1955. — Über die Darstellung der *p*-Toluolsulfonamide vgl. D. KLAMANN und H. BERTSCH, Chem. Ber. 89, 2007 [1956].

*Einfluß von p-Substituenten bei der Spaltung von
N-Äthyl-p-toluolsulfaniliden (Tab. 2)*

Jeweils 20 mMol des betreffenden *p*-Toluolsulfonamids wurden unter stets gleichen Bedingungen 6 Stdn. unter Rühren mit 150 ccm 51-gew.-proz. Isoamylatlösung zum Sieden erhitzt und das Reaktionsgemisch wie üblich aufgearbeitet¹⁾. Die Amylalkoholphase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen und der Alkohol nach Salzsäure-Zusatz mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand lieferte bei erneuter alkalischer Wasserdampfdestillation ein Destillat, das stark alkalisch mit Petroläther extrahiert wurde. Aus diesem Extrakt ließen sich nach Salzsäure-Zugabe und Einengen die Hydrochloride der Amine isolieren. Der Rückstand der alkalischen Destillation ergab nach Kristallisation aus Äthanol das nicht gespaltene Sulfanilid.

Vers. 12: Bei Umsetzung des *p*-Toluolsulfonsäure-[*N*-äthyl-*p*-nitranilids] wurde das Reaktionsgemisch sofort nach Zugabe des Anilids dunkelbraun und inhomogen; die suspendierten braunen Flocken lösten sich jedoch während der Reaktion. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend. Die erhaltenen 1.18 g wasserdampfvlüchtiger, säurelöslicher und die 2.14 g nicht wasserdampfvlüchtiger, aber säurelöslicher Produkte konnten nicht zur Kristallisation gebracht werden; beide lieferten kein definiertes Hydrochlorid eines Amins. Es ist auf Grund der Säurelöslichkeit und der Tatsache, daß kein Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde, anzunehmen, daß es sich um Kondensationsprodukte des *p*-Nitranilins handelte. Die 3.32 g entsprechen einem Umsatz von 99.9 % d. Th. (berechnet als *p*-Nitranilin).

Einfluß von Sulfonsäureresten bei der Spaltung von N-Äthyl-sulfonsäure-aniliden

20 mMol des betreffenden *N*-Äthyl-sulfanilids wurden unter konstanten Bedingungen mit 150 ccm 42 gew.-proz. Natriumisoamylat-Lösung 3 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben.

Das *N*-Äthyl- α -naphthalinsulfonsäure-anilid wurde bei dieser Behandlung praktisch quantitativ gespalten. Beim Ansäuern des mit 150 ccm Wasser versetzten Reaktionsgemisches trat deutlicher Schwefeldioxydgeruch auf. Nach Entfernen des Amylalkohols durch Wasserdampfdestillation wurde das Äthylanilin aus der wieder alkalisierten Lösung auf die gleiche Art abdestilliert. Es hinterblieb ein dünnflüssiges Öl, aus dem keine krist. Substanz isoliert werden konnte. Das alkalische Wasserdampfdestillat lieferte mit *Tosylchlorid* in Gegenwart von Natronlauge 5.27 g *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid vom Schmp. 87°, d. s. 95.7 % d. Th., bez. auf eingesetztes Äthylanilid der α -Naphthalinsulfonsäure.

Das *N*-Äthyl- β -naphthalinsulfonsäure-anilid verhielt sich bei gleicher Behandlung und Aufarbeitung wie das α -Derivat. Bei der Tosylierung des Amins wurden 4.97 g *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid (Schmp. 87°) gewonnen, d. s. 90.4 % d. Th.