

RODERICH GRAF

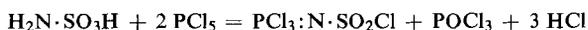
Umsetzungen mit *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid^{1,2)}, IÜber das Sulfamidsäurechlorid³⁾Aus dem Hauptlaboratorium der Farbwerke Hoechst AG., vormals Meister Lucius & Brüning,
Frankfurt a. M.-Höchst

(Eingegangen am 4. November 1958)

Durch partielle Hydrolyse läßt sich *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid in Sulfamidsäurechlorid überführen. Es werden Vorschriften zur laboratoriumsmäßigen Herstellung dieser Verbindung mitgeteilt und einige Umsetzungen damit beschrieben.

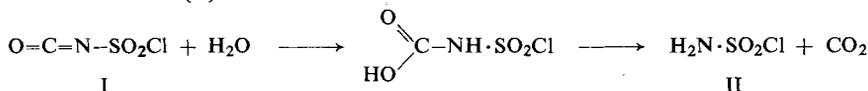
Eine Reihe in jüngster Zeit in rascher Folge erschienener Arbeiten von R. APPEL und Mitarbb.⁴⁻⁸⁾, bei welchen den genannten Autoren *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid (I) und das daraus erhältliche Sulfamidsäurechlorid als Ausgangsbasis diente, veranlaßt Verfasser zur vorliegenden Veröffentlichung seiner Arbeiten über das von ihm 1952 erstmalig erhaltene Sulfamidsäurechlorid³⁾.

F. EPHRAIM und M. GUREWITSCH⁹⁾ beschrieben bereits 1910 ein durch Umsetzung von Sulfamidsäure mit Phosphorpentachlorid erhaltenes Produkt, dem sie die Struktur einer Doppelverbindung von Sulfamidsäurechlorid und Phosphortrichlorid $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl} \cdot \text{PCl}_3$ zuerteilten. Erst in neuerer Zeit zeigte A. W. KIRSANOW¹⁰⁾, daß die Umsetzung von Sulfamidsäure und Phosphorpentachlorid tatsächlich aber im Sinne der Gleichung



erfolgt.

Bereits in seiner letzten Veröffentlichung²⁾ wies Verfasser darauf hin, daß das durch Umsetzung von Chlorcyan mit Schwefeltrioxyd leicht erhältliche *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid (I) bei der Hydrolyse über das instabile Carbamidsäure-*N*-sulfochlorid vor seiner vollständigen Verseifung zu Sulfamidsäure als Zwischenstufe Sulfamidsäurechlorid (II) liefert:



Sulfamidsäurechlorid ist entgegen früheren Erwartungen¹¹⁾ bei Raumtemperatur und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durchaus stabil. Ein Präparat der Verbindung wird bereits seit mehr als sechs Jahren ohne erkennbare Veränderung hinsichtlich

1) Dtsch. Bundes-Pat. 928 896 v. 25. 3. 1952 der FARBWERKE HOECHST AG.; C. 1955, 11687.

2) R. GRAF, Chem. Ber. 89, 1071 [1956].

3) Dtsch. Bundes-Pat. 937 645 v. 25. 9. 1952 der FARBWERKE HOECHST AG.; C. 1956, 9008.

4) Chem. Ber. 91, 1195 [1958].

5) Chem. Ber. 91, 1200 [1958].

7) Angew. Chem. 70, 504 [1958].

8) Angew. Chem. 70, 572 [1958].

9) Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 138 [1910].

10) J. allg. Chem. (russ.) 22, 88 [1952].

11) Literaturübersicht: „Sulfamicacid, sulfamide, and related Aquo-Ammoniumsulfuricacids“, Chem. Reviews 26, 49 u. ff. [1940]; C. 1941 I, 1011.

Schmelzpunkt und Zusammensetzung aufbewahrt. Das erscheint insofern bemerkenswert, als das analoge, seit langem bekannte Carbamidsäurechlorid H_2NCOCl relativ instabil ist und bereits im Verlaufe von Stunden unter Abspaltung von Chlorwasserstoff tiefgreifende Veränderungen erfährt und nur als Doppelverbindung, beispielsweise mit Aluminiumchlorid¹²⁾, beständig ist.

Bei höherer Temperatur indes zerfällt Sulfamidsäurechlorid — merklich rasch bereits bei etwa 100° — unter Abspaltung von Chlorwasserstoff in nicht einheitlicher Reaktion unter Bildung eines nicht destillierbaren Rückstandes bzw. einer flüchtigen, gegen Wasser beständigeren, stechend riechenden, öligen Verbindung bisher unbekannter Zusammensetzung. Es gelingt daher, Sulfamidsäurechlorid, auch im Vakuum, nur rasch und in kleiner Menge zu destillieren.

Die Herstellung beliebig großer Mengen der Verbindung in praktisch quantitativer Ausbeute bereitet jedoch keine Schwierigkeiten, wenn man die partielle Hydrolyse des *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorids (I) in einem Lösungsmittel durchführt und das Wasser als verdünnte Lösung oder dampfförmig zur Umsetzung bringt. Man verwendet deshalb für weitere Umsetzungen — ohne vorherige Isolierung des Sulfamidsäurechlorids (II) — die leichter erhältlichen Lösungen, deren Herstellung im experimentellen Teil beschrieben ist.

Die Umsetzung von Sulfamidsäurechlorid mit Ammoniak führt nicht in glatter Reaktion zu Sulfamid $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$, sondern geht größtenteils unter Bildung höherkondensierter Produkte weiter¹³⁾. Auch die Umsetzung mit Methylamin führt nicht einfach zu dem bereits von A. W. KIRSANOW und Y. H. SOLOW¹⁴⁾ beschriebenen Monomethylsulfamid. Dagegen lassen sich mit den weniger basischen aromatischen Aminen, sogar mit Diphenylamin, die entsprechenden einseitig substituierten Sulfamide in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten¹⁵⁾. Bei der Umsetzung mit Hydrazin erhielt R. APPEL unter gewissen Bedingungen Hydrazodisulfamid⁶⁾. Der gleiche Autor beschrieb auch bereits kurz einige einfache Ester⁷⁾ und das Fluorid^{8,16)} der Sulfamidsäure.

Sulfamidsäurechlorid reagiert als Doppelverbindung mit Aluminiumchlorid mit aromatischen Kohlenwasserstoffen nach Friedel-Crafts glatt unter Bildung von Sulfonsäureamiden¹⁷⁾. Damit ist eine neue Synthese von Arylsulfamiden, analog der bekannten Synthese von Carbonsäureamiden aus aromatischen Kohlenwasserstoffen und Carbamidsäurechlorid nach Gattermann, verwirklicht.

N-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid selbst, die Stammsubstanz des Sulfamidsäurechlorids, reagiert dagegen mit aromatischen Kohlenwasserstoffen in Gegenwart von Aluminiumchlorid mit der reaktionsfähigeren Isocyanatgruppe, und man erhält nach Hydrolyse der Reaktionsprodukte ausschließlich Carbonsäureamide¹⁸⁾.

12) H. HOPFF und H. OHLINGER, *Angew. Chem.* **61**, 183 [1949].

13) Dissertat. H. OERTEL, „Umsetzung von Sulfurylchlorid und Sulfaminsäurechlorid mit Ammoniak und Hydrazin“, Univ. Erlangen 1957.

14) *J. allg. Chem. (russ.)* **22**, 151 [1952]; *C.* **1955**, 1242.

15) *Dtsch. Bundes-Pat.* 947554 v. 17. 9. 1953 der FARBWERKE HOECHST AG.

16) H. JONAS und D. VOIGT, *Angew. Chem.* **70**, 572 [1958].

17) *Dtsch. Bundes-Pat.* 1002331 v. 16. 9. 1955 der FARBWERKE HOECHST AG.; *C.* **1957**, 10336.

18) *Dtsch. Bundes-Pat.* 1010958 v. 16. 9. 1955 der FARBWERKE HOECHST AG.; *C.* **1958**, 2569,

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung von Sulfamidsäurechlorid (II)

a) *Als Reinsubstanz:* 14.2 g (0.1 Mol) *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid (I)¹⁹⁾ kühlt man mit einer Kohlensäure-Kältemischung auf etwa -40° und läßt insgesamt 2.4 ccm konz. Salzsäure langsam unter Rühren zutropfen. Mit dem Abklingen der anfangs heftigen Reaktion läßt man die Temperatur auf 0° , zuletzt bis etwa 40° ansteigen. Es entweicht Kohlendioxid zusammen mit den. aus der Salzsäure freier werdenden Chlorwasserstoff. Das Reaktionsgemisch bildet eine trübe Schmelze, die beim Abkühlen krist. erstarrt. Destilliert man das Reaktionsprodukt rasch aus einem kleinen Kölbchen mit angeschmolzener Schwertvorlage, so erhält man bei 0.2 Torr und etwa 80° ein farbloses Destillat, das zu einer grobkrist. Masse erstarrt und dann zwischen 40 und 41° schmilzt. Ausb. ca. 5 g, ber. 11.5 g.

H_2ClNO_2S (115.5) Ber. H 1.74 Cl 30.70 N 12.12 S 27.75

Gef. H 1.96 Cl 30.66 N 12.26 S 27.79

Sulfamidsäurechlorid (II) ist in Benzol, Toluol, Methylenchlorid und Äther leicht löslich, wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff, sehr wenig in Cyclohexan. Die Verbindung scheidet sich aus ihrer bei 25° gesätt. Lösung in Methylenchlorid bei langsamem Abkühlen bis 0° in farblosen derben Kristallen aus. Sulfamidsäurechlorid reagiert mit Wasser ziemlich heftig und liefert dabei Chlorwasserstoff und Sulfamidsäure.

Wenn man die Destillation des Sulfamidsäurechlorids nur zögernd durchführt oder größere Mengen anwendet, so erhält man schlechtere Ausbeuten. So erhaltene Produkte kristallisieren schlecht und enthalten eine ölige, weniger leicht hydrolysierbare Beimengung bisher nicht untersuchter Zusammensetzung.

Schaltet man zwischen Pumpe und Destillationsapparatur, wobei man enge Rohrverbindungen und Hähne vermeidet, eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kältefalle, so daß sich gebildeter Chlorwasserstoff fast tensionslos kondensieren kann, so lassen sich auch etwas größere Ansätze von Sulfamidsäurechlorid bei 0.1 bis 0.2 Torr bei etwa $75-80^{\circ}$ destillieren. Man stellt dazu Sulfamidsäurechlorid zweckmäßig in äther. Lösung, beispielsweise wie folgt, dar. Einer Lösung von 28.3 g (0.2 Mol) *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid (I) in 50 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren bei etwa -40° eine Lösung von 3.6 ccm Wasser in Äther zutropfen. Das zunächst gebildete Carbamidsäure-*N*-sulfochlorid bleibt in Äther gelöst. Gegen Ende der Umsetzung läßt man auf 0° ansteigen und rührt kurz bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, zuletzt an der Wasserstrahlpumpe, und der Rückstand, wie vorher beschrieben, destilliert. Ausb. bis zu 20 g *Sulfamidsäurechlorid*.

b) *In Lösung:* Über eine in einem Dreihalskolben befindliche Lösung von 141.5 g *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid (I) in 1000 ccm Benzol läßt man unter intensivem Rühren bei 0° einen kräftigen mit Feuchtigkeit gesätt. Luftstrom (ca. 200 l/Stde.) streichen. Dabei scheidet sich an den Kolbenwänden und in der Flüssigkeit das in Benzol wenig lösliche *Carbamidsäure-N-sulfochlorid* in weißen Krusten bzw. als schweres Kristallpulver aus.

Beim Versuch der Isolierung dieses Zwischenproduktes erfolgt, sobald man die Verbindung durch Absaugen in geschlossenem System und Befreien vom Lösungsmittel i. Vak. bereits in Händen zu haben glaubt, bei spurenweisem Zutritt von Luftfeuchtigkeit, die hier offenbar

¹⁹⁾ Durch kurzes Unterkühlen in flüssigem Stickstoff kristallisierte *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid zu einer strahlig kristallinen Masse, was in fester Kohlensäure bisher nicht gelang, und schmolz dann zwischen -44 und -43° (Haltepunkt des Thermometers in der Schmelze).

katalytisch wirkt, unvermittelt unter Verflüssigung und Aufschäumen plötzlicher Zerfall in Kohlendioxyd und Sulfamidssäurechlorid.

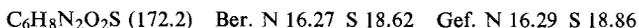
Die Umsetzung ist beendet, wenn die an der Kolbenwandung haftenden Krusten und das suspendierte Kristallmehl von Carbamidsäure-*N*-sulfochlorid auf einmal rasch und scheinbar unvermittelt unter Kohlendioxydentwicklung in Lösung gehen. Übersieht man dieses Reaktionsstadium und behandelt man die klargewordene Lösung mit feuchter Luft weiter, so erfolgt wieder Trübung, und es entsteht unter Chlorwasserstoffabspaltung durch weitergehende Hydrolyse Sulfamidssäure. Es gelingt in dieser Weise, *N*-Carbonyl-sulfamidssäure-chlorid (I) zu 95–98% d. Th. in Sulfamidssäurechlorid überzuführen. Der Gehalt der erhaltenen Lösung läßt sich nach Hydrolyse durch Titration ermitteln.

Statt das Wasser dem Reaktionsgemisch mit einem Luftstrom zuzuführen, kann man das Wasser zur Lösung von I in Benzol oder Methylenchlorid auch sehr zweckmäßig in Form einer Lösung in Äther, Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran unter Rühren und unter Kühlung bei -10° bis $+10^{\circ}$ zusetzen und erwärmt das Reaktionsgemisch zur Spaltung restlichen Carbamidsäure-*N*-sulfochlorids bis zur Beendigung der Entwicklung von Kohlendioxyd.

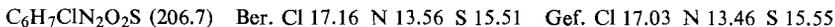
Als weitere Möglichkeit ergab sich, das Wasser aus einem Zweiphasengemisch, beispielsweise Benzol/Wasser, bei vermindertem Druck unter Rühren einzudestillieren oder durch Zusatz kristallwasserhaltiger Salze, wie z. B. Natriumsulfat-dekahydrat, einzudosieren; indes zeigen diese Modifikationen des Verfahrens für die laboratoriumsmäßige Herstellung der Verbindung keine Vorteile.

R. APPEL fand wasserfreie Ameisensäure als Wasserdonator besonders geeignet⁵⁾. Unter Berücksichtigung ihres Wassergehaltes kann man nach eigenen Erfahrungen dazu ebensogut die handelsübliche 85-proz. Säure verwenden, wenn man das *N*-Carbonyl-sulfamidssäurechlorid mit etwas Methylenchlorid verdünnt und anfangs stärker kühlt (-20 bis -10°).

Sulfamidssäure-anilid: Einer Lösung von 11.6 g *Sulfamidssäurechlorid* in etwa 100 ccm Benzol läßt man unter Rühren und Kühlung 19 g *Anilin* zutropfen. Dann verrührt man mit 40 ccm 5 n NaOH, trennt die wäßr. Unterlage ab und fällt daraus mit Salzsäure *Sulfamidssäure-anilid*, das, aus wenig heißem Wasser umkristallisiert, farblose Blättchen vom Schmp. $102-103^{\circ}$ bildet. Die Verbindung ist in Methanol, heißem Wasser und verd. Natronlauge leicht löslich, ziemlich löslich in kaltem Wasser.



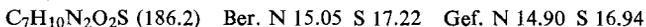
Sulfamidssäure-p-chloranilid: Die Verbindung wird analog wie das Anilid erhalten und bildet, aus heißem Wasser umkristallisiert, weniger leicht lösliche farblose Blättchen vom Schmp. $132-133^{\circ}$.



Sulfamidssäure-p-phenetidid: Analog wie das Anilid erhalten oder durch gleichzeitiges Zulaufen einer Lösung von 0.1 Mol *Sulfamidssäurechlorid* in 50 ccm Benzol und einer Lösung von 0.2 Mol Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser zu einer Mischung aus 0.1 Mol *p-Phenetidin*, 20 ccm Benzol und 20 ccm Wasser unter Rühren und Kühlung. Aus der abgetrennten alkalischen Unterlage fällt man das Reaktionsprodukt mittels Salzsäure. Aus heißem Wasser farblose Nadelchen vom Schmp. $133-134^{\circ}$. Weniger leicht löslich in Wasser als das Anilid, leicht löslich in verd. Natronlauge.



Sulfamidssäure-benzylamid: Wird wie das Anilid erhalten und bildet aus heißem Wasser farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. $106-107^{\circ}$.



Sulfamidsäure-[4-(β -diäthylamino-carbäthoxy)-anilid]: 0.1 Mol *Sulfamidsäurechlorid* und 0.1 Mol *4-Amino-benzoesäure-[β -(diäthylamino)-äthylester]* (Novocainbase) werden in Benzollösung zum Hydrochlorid des Kondensationsproduktes umgesetzt, das man dem Reaktionsgemisch mit Wasser entzieht. Beim Versetzen der wäßr. Lösung mit Lauge fällt ein Öl aus, das bald krist. erstarrt. Beim Verreiben des Kristallkuchens mit Methylchlorid löst sich etwas unveränderte Novocainbase. Der methylenchloridunlösliche Anteil wird in Methanol gelöst, und durch Versetzen mit Wasser werden farblose Nadelchen vom Schmp. 140 bis 142° ausgeschieden. Die Verbindung besitzt amphoterer Charakter und ist sowohl in verd. Natronlauge als auch in verd. Salzsäure löslich.

$C_{13}H_{21}N_3O_4S$ (315.4) Ber. N 13.33 S 10.17 Gef. N 12.90 S 9.64

Sulfamidsäure-diphenylamid: Zu einer Lösung von 25 g *Sulfamidsäurechlorid* in 200 ccm Benzol läßt man unter Rühren bei 20° eine Mischung aus 34 g *Diphenylamin*, 50 ccm Benzol und 16 g Pyridin zufließen. Man setzt dann 200 ccm *n* NaOH zu, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit Benzol, danach mit Wasser. Man erhält 42 g eines fast farblosen körnigen Produktes, das aus Methanol derbe Prismen vom Schmp. 140–142° bildet. Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton und heißem Methanol, weniger leicht in kaltem Methanol, etwas löslich in heißem Benzol, sehr wenig löslich in kaltem Benzol und Wasser. Die Verbindung verfärbt sich beim Aufbewahren unter Bildung eines in Methanol löslichen blauen Farbstoffes.

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248.3) Ber. N 11.28 S 12.91 Gef. N 11.24 S 12.98

Benzolsulfamid aus Sulfamidsäurechlorid und Benzol: Zu einer Lösung von 11.6 g *Sulfamidsäurechlorid* in 100 ccm Benzol setzt man unter Kühlung 14 g Aluminiumchlorid zu, das beim Rühren unter Bildung einer benzollöslichen Komplexverbindung in Lösung geht. Beim Erwärmen auf 40° erfolgt Chlorwasserstoffabspaltung, und man hält noch $\frac{1}{2}$ Stde. bei 50°. Die Menge des abgespaltenen Chlorwasserstoffs entspricht dann etwa 98% d. Th. Man versetzt nach dem Erkalten mit Eis und treibt das Benzol mit Wasserdampf über. Die farblose wäßr. Lösung, etwa 300 ccm, scheidet beim Erkalten 11.5 g (ber. 15.7 g) einer in farblosen Blättchen kristallisierenden Verbindung vom Schmp. 150–151° ab, die sich durch Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt eindeutig als *Benzolsulfamid* erweist.

Toluolsulfamid aus Sulfamidsäurechlorid und Toluol: Führt man den vorigen Versuch anstelle von Benzol mit Toluol durch, so erhält man 12.5 g eines Rohgemisches isomerer Toluolsulfamide. Durch fraktioniertes Fällern der natronalkalischen Lösung mit Salzsäure und Umkristallisieren aus verd. Methanol erhält man neben dem vorwiegend gebildeten *p*-Toluolsulfamid 2 g *o*-Toluolsulfamid vom Schmp. 153–154°.

Benzamid aus N-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid und Benzol: In eine Mischung aus 80 g Benzol und 14.2 g *N*-Carbonyl-sulfamidsäure-chlorid (I) trägt man unter Rühren bei 20–30° anteilweise 28 g Aluminiumchlorid ein, das sich in der Reaktionsmischung löst. Man erwärmt langsam bis 55° und hält noch 1 Stde. bei dieser Temperatur. Dann gießt man auf Eis und treibt das Benzol mit Wasserdampf über. Aus der farblosen wäßr. Lösung scheiden sich beim Erkalten 8–10 g *Benzamid* als farblose Blättchen vom Schmp. 125–126° ab.