

MATTHIAS SEEFELDER

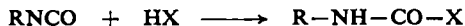
Reaktive Isocyanate

Aus dem Farbenforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG,
Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 28. Juni 1963)

Nucleophile Verbindungen addieren sich leicht an Sulfonylisocyanate. Aliphatische und cyclische tertiäre Amine bilden mit Sulfonylisocyanaten Additionsverbindungen mit Betain-Struktur. Aromatische tertiäre Amine nehmen das Sulfonylisocyanat nur in *p*-Stellung auf zu Aminoaroylsulfonsäureamiden, aus denen durch saure Hydrolyse oder Alkoholyse die entsprechenden aromatischen Aminocarbonsäuren bzw. Aminocarbonsäureester erhalten werden. Pyrrole und Indole reagieren mit Sulfonylisocyanaten in 3-Stellung unter Bildung von *N*-Pyrroyl- und *N*-Indolcarboyl-sulfonsäureamiden. Bei der Umsetzung von Carbazolen mit Sulfonylisocyanaten tritt die Carbonsäureamidgruppe in *p*-Stellung zum Stickstoffatom ein.

Isocyanate sind bewährte Reagenzien, um in zahlreichen nucleophilen Verbindungen bewegliche Wasserstoffatome durch Carbonsäureamidgruppen zu ersetzen.



Geschwindigkeit und Endpunkt dieser Reaktion, die mitunter reversibel ist, hängen nicht nur von der Nucleophilie der Verbindung HX ab, sondern auch von dem Einfluß des Restes R, den C. NAEGELI und Mitarbb.¹⁾ quantitativ untersucht haben.

Die Einführung der Carbonsäureamidgruppe an die Stelle einer C—H-Bindung gelang zuerst bei β -Dicarbonylverbindungen durch Addition an die Isocyanatgruppe²⁾. Später konnten auch andere Verbindungen mit nucleophilen Methylengruppen zur Reaktion gebracht werden, so gewisse Pyridon- und Chinolonmethide³⁾, die FISCHERSche Base⁴⁾ und andere Enamine⁵⁾ sowie basische Diaryläthylene⁶⁾. Damit schienen die Möglichkeiten, mit Hilfe von Isocyanaten Carboxylierungen am Kohlenstoff durchzuführen, erschöpft zu sein. Die tertiären aromatischen Amine, sonst durchaus der elektrophilen Substitution zugänglich, sind offenbar zu wenig nucleophil, um sich mit Alkyl- oder Arylisocyanaten zu stabilen Addukten vereinigen zu können.

Durch Verwendung der besonders reaktiven Sulfonylisocyanate (I) ist es mir gelungen, eine Reihe von tertiären aromatischen Aminen an die Isocyanatgruppe zu addieren. Die elektronenanziehende Wirkung des Sulfonylrestes verstärkt erheblich die Bereitschaft des Isocyanat-C-Atoms, ein Elektronenpaar aufzunehmen. Diese Tendenz

1) C. NAEGELI, A. TYABJI und L. CONRAD, *Helv. chim. Acta* **21**, 1127 [1938].

2) W. DIECKMANN, J. HOPPE und R. STEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 4627 [1904].

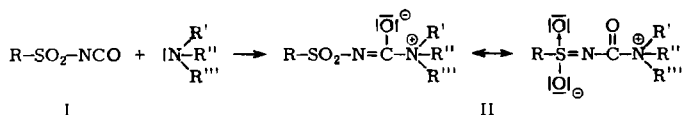
3) W. SCHNEIDER, K. GAERTNER und A. JORDAN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **57**, 522 [1924]; W. SCHNEIDER, *Liebigs Ann. Chem.* **438**, 130 [1924].

4) O. MUMM, H. HINZ und J. DIEDERICHSEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 2107 [1939].

5) S. HÜNIG, K. HÜBNER und E. BENZING, *Chem. Ber.* **95**, 926 [1962].

6) M. COENEN, *Chem. Ber.* **80**, 546 [1947].

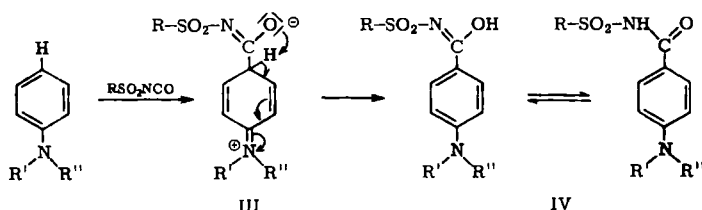
ist so ausgeprägt, daß auch Pyridin, 1,2-Dimethyl-benzimidazol und Triäthylamin an Sulfonylisocyanate addiert werden, wobei in 85–98-proz. Ausbeute kristalline Verbindungen II mit Betain-Charakter entstehen.



Die Stabilität solcher Additionsverbindungen II ist naturgemäß nicht sehr groß. In Wasser, in dem sie löslich sind und das manche begierig anziehen, zerfallen sie mehr oder weniger schnell in tertiäres Amin, Kohlensäure und Sulfonsäureamid.

Auch Äther mit ausgeprägten Acceptoreigenschaften, wie z. B. Dioxan, wirken auf Sulfonylisocyanate ein. Zwar war dabei die Bildung definierter Addukte nicht wahrzunehmen, jedoch findet eine gewisse reaktionsverzögernde Wirkung dieser Lösungsmittel bei Verwendung für Additionsreaktionen von Aminen usw. ihre einfache Erklärung, wenn man eine Blockierung der Isocyanatgruppe durch den Äthersauerstoff annimmt.

Aromatische tertiäre Amine mit freier *p*-Stellung bilden mit Sulfonylisocyanaten zunächst *p*-Additionsverbindungen III. Diese primären Addukte stabilisieren sich zu *N*-Aminoaroyl-sulfonsäureamiden IV.



Die Reaktivität der Isocyanatgruppe nimmt in der Reihenfolge Alkyl-, Aryl- und Acylisocyanate zu. Jedoch werden die Acyl- noch von den Sulfonylisocyanaten in der Reaktionsbereitschaft übertroffen. Das reaktivste Endglied dieser Reihe ist wohl das von R. GRAF^{7,8)} eingehend untersuchte Chlorsulfonylisocyanat. Für die Reaktion mit tertiären aromatischen Aminen erwiesen sich jedoch die nach H. KRZIKALLA⁹⁾ leicht darstellbaren Arylsulfonylisocyanate als die besten Komponenten. Sie sind wegen ihrer Monofunktionalität dem Chlorsulfonylisocyanat vorzuziehen.

In Übereinstimmung mit dem Befund, daß die verwendeten tertiären aromatischen Amine mit Sulfonylisocyanaten durchweg in *p*-Stellung reagieren, war bei den Aminen mit besetzter *p*-Stellung keine Reaktion zu beobachten. Ein Substituent in *o*-Stellung zur Aminogruppe verzögert die Addition erheblich, vielleicht durch Behinderung der Drehbarkeit der Aminogruppe.

Die Umsetzung von Sulfonylisocyanaten und tertiären aromatischen Aminen ist eine bei Raumtemperatur mit schwacher Wärmeentwicklung ablaufende Reaktion. Wenn man Kohlenwasserstoffe als Lösungsmittel verwendet, scheiden sich die Aminoaroyl-sulfonsäureamide IV nach längerem Rühren kristallin aus.

7) Chem. Ber. 89, 1071 [1956]; 96, 56 [1963].

8) Liebigs Ann. Chem. 661, 111 [1963].

9) BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (H. KRZIKALLA), Dtsch. Bundes-Pat. 817602; C. 1952, 3246.

Tab. 1. Aminoaroyl-sulfonsäureamide IV aus Sulfonylisocyanaten I und tertiären Aminen

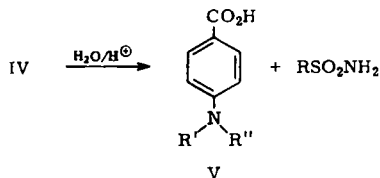
Nr.	I R	tert. Amin	Rohausb. [% d. Th.]	IV Schmp. [°C]
4	CH ₃	<i>N,N</i> -Diäthyl-anilin	65	160–164
5	C ₆ H ₅	<i>N,N</i> -Di- <i>n</i> -butyl-anilin	68	150–152
6	$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \right\} (p)\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4$	<i>N,N</i> -Dimethyl-anilin	92	199–200
7		<i>N,N</i> -Diäthyl-anilin	89	180–180.5
8		<i>N,N</i> -Di- <i>n</i> -butyl-anilin	98	161–163
9		<i>N,N</i> -Dibenzyl-anilin	32 ***)	168–171
10		<i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -äthoxyäthyl-anilin	82	131–133
11		<i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -cyanäthyl-anilin	59	170–172
12		<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>m</i> -toluidin	95	174–176
13		<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>m</i> -anisidin	81	174–176
14		<i>N</i> -Phenyl-pyrrolidin	98	274–275
15		<i>N</i> -[3-Chlor-phenyl]-pyrrolidin	71	178–180
16		<i>N</i> -[<i>o</i> -Tolyl]-pyrrolidin	45	125–127
17		<i>N</i> -Phenyl-morpholin	17 *)	280–284
18		<i>N,N'</i> -Diphenyl-piperazin	54	220–222
19		9-Methyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-carbazol	75	179–181
20	Cl	1-Dimethylamino-naphthalin	73	197–198
21		<i>N</i> -Phenyl-pyrrolidin	94 **)	—

*) neben *p*-Toluolsulfonylmorpholid.

**) als 4-Pyrrolidino-benzoessäure bestimmt.

***) Ausbeute nach Umkristallisieren aus Äthanol.

Es war interessant zu untersuchen, ob sich aus den Aminoaroyl-sulfonsäureamiden IV die entsprechenden aromatischen Aminocarbonsäuren V gewinnen ließen. Mit wäßrigen Alkalien tritt Salzbildung an der sauren Carbonyl-sulfonylimid-Gruppe ein. Ein weiterer Angriff findet auch in der Hitze nicht statt. Mit Säuren kann man die Hydrolyse jedoch so lenken, daß der Sulfonsäureamidrest abgespalten wird (Tab. 2).



Analog habe ich mit methanolischer Salzsäure den Methylester der 4-Diäthyl-amino-benzoessäure aus dem entsprechenden Sulfonsäureamid erhalten.

Wie die aromatischen tertiären Amine, besitzt auch eine Reihe von Heterocyclen eine bemerkenswerte Tendenz zu nucleophilen Additionsreaktionen. Ich habe das Verhalten von Furan, Thiophen und mehreren Verbindungen, die einen Pyrrolring enthalten, gegenüber Sulfonylisocyanaten untersucht.

Die Addition von Furan und Thiophen an Chlorsulfonylisocyanat ist kürzlich von R. GRAF⁸⁾ beschrieben worden. Ergänzend sei noch mitgeteilt, daß bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonylisocyanat keine Reaktion dieser Heterocyclen zu beobachten war.

Tab. 2. Aromatische Aminocarbonsäuren V aus Aminoaryl-sulfonsäureamiden IV

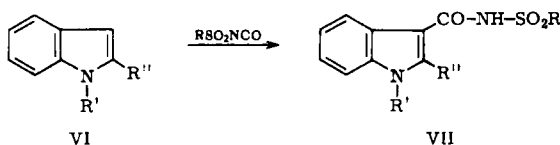
Nr.	Aminocarbonsäure/bzw. -ester	Rohausb. [% d. Th.]	Schmp. [°C]
22	4-Dimethylamino-benzoesäure	68	238—240 (Lit.: 238 ¹⁰); 238—239 ¹¹)
23	4-Diäthylamino-benzoesäure	92 *)	188—191 (Lit.: 188 ¹²); 193 ¹³)
24	4-Di-n-butylamino-benzoesäure	66 *)	111—113 (Lit. ¹⁴): 115)
25	4-Pyrrolidino-benzoesäure	63 *)	285—287 (Lit. ¹⁵): 294—295)
26	9-Methyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-carbazol-carbonsäure-(6)	100	193—195
27	1-Dimethylamino-naphthalin-carbonsäure-(4)	100	164—166 (Lit. ¹⁶): 161)
28	4-Diäthylamino-benzoesäure-methylester	77	46—47 (Lit. ¹⁷): 45—47)

*) bezogen auf Sulfonylisocyanat.

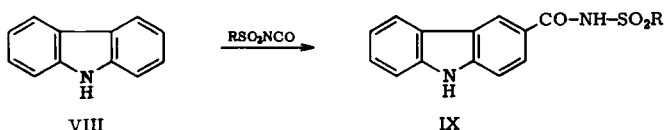
Pyrrrol und Indol reagieren hingegen leicht mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat. Im Gegensatz zur Reaktion von Furan und Thiophen mit Chlorsulfonylisocyanat⁸⁾ wird dabei offenbar nicht die 2-, sondern die 3-Stellung durch die Carbonsäureamidgruppe substituiert.

Eine Reaktion der NH-Gruppe des Pyrrolringes mit Sulfonylisocyanat wird schon durch die Tatsache ausgeschlossen, daß auch *N*-substituierte Pyrrolverbindungen eine unverminderte Reaktionsfähigkeit besitzen. Ferner zeigen die NMR-Spektren der aus 1*H*-Pyrrolen und Sulfonylisocyanaten erhaltenen Verbindungen 2 NH-Gruppen an.

Auch Indole, die am Stickstoff und/oder in 2-Stellung substituiert sind (VI), setzen sich mit Sulfonylisocyanaten zu Indol-carboyl-(3)-sulfonsäureamiden VII um.



Carbazol (VIII) addiert sich ebenfalls an Sulfonylisocyanate. Offenbar erfolgt hier wie bei den aromatischen tertiären Aminen Addition über das zum Stickstoffatom *p*-ständige Kohlenstoffatom zu Carbazol-carboyl-(3)-sulfonsäureamiden (IX).



10) J. HOUBEN und A. SCHOTTMÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 3737 [1909].

11) J. PINNOW, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 1408 [1899].

12) W. MICHLER und A. GRADMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **9**, 1913 [1876].

13) J. HOUBEN und R. FREUND, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 4822 [1909].

14) L. HELLERMANN, C. C. PORTER, H. J. LOWE und H. F. KOSTER, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1892 [1946].

15) W. REPPE und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. **596**, 146 [1955].

16) A. FISCHER, H. M. FOUNTAIN und J. VAUGHAN, J. chem. Soc. [London] **1959**, 1310.

17) J. CYMERMAN und D. WILLIS, J. chem. Soc. [London] **1955**, 4319.

Die große Reaktionsbereitschaft der Pyrrolderivate (Tab. 3) zeigt sich auch darin, daß sich 2-Phenyl-indol noch an das weniger aktive Benzoylisocyanat addiert.

Tab. 3. Aroylsulfonsäureamide aus Isocyanaten (I) und Pyrrolderivaten

Nr.	I R	Pyrrolderivat	Rohausb. [% d. Th.]	Schmp. [°C]
29	CH ₃ (<i>p</i>)CH ₃ ·C ₆ H ₄	2-Phenyl-indol	77	185—186
30		1-Methyl-2-phenyl-indol	68	227—228
31		Pyrrol	86	222—224
32		<i>N</i> -[<i>o</i> -Tolyl]-pyrrol	33	181—182
33		Indol	98	208—210
34		2-Methyl-indol	69	210—212
35		2-Phenyl-indol	95	208—209
36		1-Methyl-2-phenyl-indol	81	198—200
37		1.2.3.4-Tetrahydro-carbazol	49	165—167
38		Carbazol	87	187—188
39	Cl	1-Methyl-2-phenyl-indol	89	121—122
40	Benzoylisocyanat	2-Phenyl-indol	46	236—240

Die Verseifung der aus den aromatischen Sulfonylisocyanaten und Indolderivaten erhaltenen Verbindungen zu Indolcarbonsäuren oder Indolcarbonsäureamiden gelingt nicht ohne weiteres. Das *N*-[1-Methyl-2-phenyl-indol-carboyl-(3)]-chlorsulfonsäureamid war hingegen glatt zum 1-Methyl-2-phenyl-indol-carbonsäure-(3)-amid spaltbar.

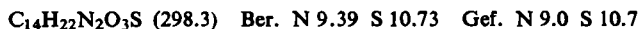
Die zahlreichen Analogien im chemischen Verhalten der tertiären aromatischen Amine und der Vinyläther setzen sich bei der Reaktion mit Sulfonylisocyanaten fort. Auch in Vinyläther können in ähnlicher Weise Carbonsäureamidgruppen eingeführt werden. Schließlich gelingt auch die Übertragung der Reaktion auf Phenoläther. Darüber soll demnächst ausführlich berichtet werden.

Herrn Dr. W. BRÜGEL, Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, danke ich für die Aufnahme und Diskussion zahlreicher Kernresonanzspektren.

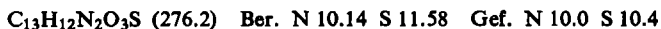
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Additionsverbindungen II aus *p*-Toluolsulfonylisocyanat und tertiären Aminen

1. *Additionsverbindung aus p-Toluolsulfonylisocyanat und Triäthylamin*: Zu 10.1 g (100 mMol) Triäthylamin in 200 ccm Dioxan werden bei 20—30° 19.7 g (100 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat getropft. Nach 20 Min. wird die Additionsverbindung rasch abgesaugt und im Exsikkator i. Vak. vom restlichen Lösungsmittel befreit. Ausb. 27.0 g (90% d. Th.) farblose, sehr hygroskopische Kristalle, Schmp. 75—83°.



2. *Additionsverbindung aus p-Toluolsulfonylisocyanat und Pyridin*: Einer Lösung von 8.0 g (101 mMol) Pyridin in 20 ccm Benzol werden bei 20—30° 19.7 g (100 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat zugetropft. Nach 30 Min. wird abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Rohausb. 27.0 g (98% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 45—51°; 63—70° (Dioxan).



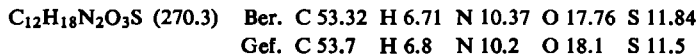
Die Verbindung ist weniger hygroskopisch als die unter 1. beschriebene. Beim Lösen in Wasser entwickelt sich langsam Kohlendioxyd, und nach einiger Zeit kristallisiert *p*-Toluolsulfonylsäureamid aus.

3. *Additionsverbindung aus p-Toluolsulfonylisocyanat und 1.2-Dimethyl-benzimidazol*: 7.0 g (480 mMol) *1.2-Dimethyl-benzimidazol* werden mit 10.0 g (508 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* in 30 ccm Benzol umgesetzt, wie unter 2. beschrieben. Ausb. 14.0 g (85% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 160—165°.



B. *N-Aminoaroyl-sulfonsäureamide IV aus Sulfonylisocyanaten und tertiären Aminen* (s. Tab. I)

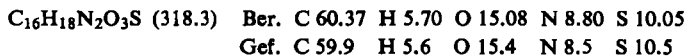
4. *N-[4-Diäthylamino-benzoyl]-methansulfonsäureamid*: Zu einem Gemisch von 15.0 g (101 mMol) *N,N-Diäthyl-anilin* und 20 ccm Benzol werden bei 20—30° 11.0 g (91 mMol) *Methansulfonylisocyanat* getropft. Nach 10stdg. Rühren werden 16.0 g (65% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 155—158°, abgesaugt; aus Äthanol Schmp. 160—164°.



5. *N-[4-Di-n-butylamino-benzoyl]-benzolsulfonsäureamid*: Zu einem Gemisch von 20.0 g (98 mMol) *N,N-Di-n-butyl-anilin* und 20 ccm Benzol gibt man 18.0 g (98 mMol) *Benzolsulfonylisocyanat*. Nach 12 Stdn. saugt man 25.0 g (68% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 140 bis 142° ab; aus Benzol Schmp. 150—152°.



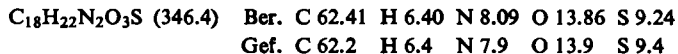
6. *N-[4-Dimethylamino-benzoyl]-p-toluolsulfonsäureamid*: Zu 20.0 g (101 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* in 25 ccm Benzol werden bei 20° 12.0 g (99 mMol) *N,N-Dimethyl-anilin* gegeben. Die Temperatur steigt bis etwa 35°. Nach 24 Stdn. werden 29.0 g (92% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 170—175° abgesaugt; aus Äthanol Schmp. 199—200°.



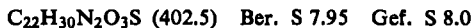
Die Verbindung löst sich in verd. Natronlauge. Bei starkem Laugenüberschuß scheidet sich das *Natriumsalz* in farblosen Kristallen ab, Schmp. 345—349°(Pyridin).



7. *N-[4-Diäthylamino-benzoyl]-p-toluolsulfonsäureamid*: 15.0 g (101 mMol) *N,N-Diäthyl-anilin* werden mit 20.0 g (101 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat*, wie unter 6. beschrieben, zu 31.0 g (89% d. Th.) farblosen Kristallen, Schmp. 160—168°, umgesetzt; 180.0—180.5° (Äthanol).



8. *N-[4-Di-n-butylamino-benzoyl]-p-toluolsulfonsäureamid*: Aus 20.0 g (98 mMol) *N,N-Di-n-butyl-anilin* werden mit 20.0 g (101 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* wie unter 6. 38.5 g (98% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 161—163° (Äthanol) gewonnen.



9. *N-[4-Dibenzylamino-benzoyl]-p-toluolsulfonsäureamid*: Ein Gemisch von 27.0 g (99 mMol) *N,N-Dibenzyl-anilin*, 20.0 g (101 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* und 50 ccm Benzol wird

1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der sirupöse Rückstand kristallisiert nach mehreren Tagen. Man preßt das Rohprodukt auf Ton ab und erhält aus Äthanol 15.0 g (32% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 168—171°.

$C_{28}H_{26}N_2O_3S$ (470.5) Ber. C 71.47 H 5.57 N 5.95 O 10.20 S 6.80
Gef. C 71.5 H 5.6 N 5.4 O 10.4 S 7.0

10. *N*-[4-(Äthyl-äthoxyäthyl-amino)-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Ein Gemisch von 19.5 g (101 mMol) *N*-Äthyl-*N*-äthoxyäthyl-anilin, 19.7 g (100 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat und 20 ccm Benzol wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Sulfonsäureamid scheidet sich nach und nach ab. Rohausb. 32.0 g (82% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 125—129°; 131 bis 133° (Benzol).

$C_{20}H_{26}N_2O_4S$ (390.4) Ber. C 61.52 H 6.71 N 7.18 O 16.39 S 8.20
Gef. C 61.7 H 6.4 N 7.0 O 17.0 S 8.0

11. *N*-[4-(Äthyl-cyanäthyl-amino)-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 17.5 g (100 mMol) *N*-Äthyl-*N*-cyanäthyl-anilin werden mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 30 ccm Benzol wie unter 6. umgesetzt. Rohausb. 16.0 g (43% d. Th.), Schmp. 156—158°. Aus der Mutterlauge erhält man weitere 6.0 g (16% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 170—172° (Äthanol).

$C_{19}H_{21}N_3O_3S$ (371.4) Ber. N 11.32 S 8.62 Gef. N 11.2 S 8.8

12. *N*-[4-Dimethylamino-2-methyl-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Aus 14.0 g (104 mMol) *N,N*-Dimethyl-*m*-toluidin und 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat erhält man wie unter 6. 32.0 g (95% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 174—176° (Äthanol).

$C_{17}H_{20}N_2O_3S$ (332.3) Ber. 61.43 H 6.07 N 8.43 O 14.44 S 9.63
Gef. 61.3 H 6.0 N 8.7 O 14.3 S 9.9

13. *N*-[4-Dimethylamino-2-methoxy-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 15.0 g (99 mMol) *N,N*-Dimethyl-*m*-anisidin liefern mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat wie unter 6. 28.0 g (81% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 174—176° (Dioxan).

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$ (348.3) Ber. C 58.61 H 5.79 N 8.04 O 18.37 S 9.19
Gef. C 58.7 H 6.0 N 7.3 O 18.9 S 9.3

14. *N*-[4-Pyrrolidino-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 40.0 g (272 mMol) *N*-Phenyl-pyrrolidin und 59.0 g (300 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat werden in 80 ccm Benzol wie unter 6. umgesetzt zu 92.0 g (98% d. Th.) farblosen Kristallen, Schmp. 265—270°; 274—275° (Eisessig).

$C_{18}H_{20}N_2O_3S$ (344.4) Ber. C 62.78 H 5.85 N 8.14 O 13.94 S 9.29
Gef. C 62.9 H 5.8 N 8.0 O 14.3 S 9.2

15. *N*-[2-Chlor-4-pyrrolidino-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 18.1 g (100 mMol) *N*-[3-Chlor-phenyl]-pyrrolidin geben mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat wie unter 6. 27.0 g (71% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 178—180° (Äthanol).

$C_{18}H_{19}ClN_2O_3S$ (378.9) Ber. Cl 9.36 S 8.46 Gef. Cl 9.2 S 8.6

16. *N*-[4-Pyrrolidino-3-methyl-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 16.0 g (99 mMol) *N*-[*o*-Tolyl]-pyrrolidin und 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 40 ccm Benzol wie unter 6. umgesetzt, liefern 16.0 g (45% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 118—121°; 125—127° (Benzol).

$C_{19}H_{22}N_2O_3S$ (358.4) Ber. N 7.82 S 8.93 Gef. N 7.3 S 8.5

17. *N*-[4-Morpholino-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 16.3 g (100 mMol) *N*-Phenyl-morpholin und 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat werden in 40 ccm Benzol wie unter 6.

umgesetzt. Nach 3 Tagen werden 3.0 g (8.5% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 253–258° abgessaugt; aus Eisessig Schmp. 280–284°.

$C_{18}H_{20}N_2O_4S$ (360.4) Ber. C 59.99 H 5.59 N 7.77 O 17.76 S 8.88
Gef. C 60.4 H 5.8 N 7.7 O 17.0 S 9.3

Aus dem Filtrat werden neben öligen Substanzen weitere 3.0 g (8.5% d. Th.) der Additionsverbindung erhalten. Schmp. 270–273° (Eisessig).

18. *N*-[4-Phenyl-piperazino]-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Ein Gemisch von 24.0 g (101 mMol) *N,N'*-Diphenyl-piperazin, 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat und 50 ccm Benzol wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach einigen Stdn. werden 24.0 g (54% d. Th.) farblose Kristalle abgessaugt, Schmp. 175–180°; 220–222° (Eisessig).

$C_{24}H_{25}N_3O_3S$ (435.5) Ber. N 9.65 S 7.35 Gef. N 9.2 S 7.5

19. *N*-[9-Methyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-carbazol-carboyl-(6)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Aus 30.0 g (201 mMol) 9-Methyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-carbazol und 40.0 g (203 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat erhält man wie unter 6. 58.0 g (75% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 165–172°; aus Äthanol Schmp. 179–181°.

$C_{21}H_{22}N_3O_3S$ (382.4) Ber. C 65.95 H 5.80 N 7.33 O 12.55 S 8.36
Gef. C 65.8 H 6.2 N 6.8 O 13.4 S 7.8

20. *N*-[4-Dimethylamino-naphthoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 17.1 g (100 mMol) 1-Dimethylamino-naphthalin liefern mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat nach 6. 27.0 g (73% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 183–184° (Zers.); 197–198° (Zers.) (Essigester).

$C_{20}H_{20}N_2O_3S$ (368.4) Ber. C 65.21 H 5.47 N 7.61 O 13.03 S 8.69
Gef. C 65.1 H 5.7 N 8.0 O 13.2 S 8.2

21. a) *N*-[4-Pyrrolidino-benzoyl]-chlorsulfonsäureamid: Zu 15.0 g (102 mMol) *N*-Phenylpyrrolidin in 20 ccm Benzol läßt man bei 20° 14.2 g (100 mMol) Chlorsulfonylisocyanat in 10 ccm Benzol tropfen. Die Temperatur steigt bis etwa 50°. Nach 12stdg. Rühren hat sich das Reaktionsgemisch in 2 Phasen getrennt. Der unteren Phase des *N*-[4-Pyrrolidino-benzoyl]-chlorsulfonsäureamids wird eine Probe zur Analyse entnommen.

$C_{11}H_{13}ClN_2O_3S$ (288.7) Ber. C 45.75 H 4.54 Cl 12.28 N 9.70 O 16.62 S 11.10
Gef. C 46.6 H 4.4 Cl 9.4 N 8.9 O 19.5 S 11.4

b) 4-Pyrrolidino-benzoesäure: Das unter a) erhaltene Gemisch wird mit 100 ccm konz. Salzsäure versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird die Benzolschicht abgetrennt, die wäßr. Phase mit Wasser verdünnt und das abgeschiedene Rohprodukt abgessaugt (15.0 g). Aus dem Filtrat erhält man durch Abstumpfen mit Natronlauge noch weitere 3.0 g 4-Pyrrolidino-benzoesäure. Rohausb. 18.0 g (94% d. Th.). Farblose Kristalle. Schmp. 233 bis 235°; 291–293° (Zers.) (Dimethylformamid). Misch-Schmp. mit authent. Substanz 291–293° (Zers.).

C. Aromatische Aminocarbonsäuren V aus Aminoaroyl--sulfonsäureamiden IV (s. Tab. 2)

22. 4-Dimethylamino-benzoesäure: Ein Gemisch von 90.0 g (283 mMol) *N*-[4-Dimethylamino-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid, 50 ccm konz. Salzsäure und 150 ccm Wasser wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird das abgeschiedene *p*-Toluolsulfonsäureamid (50.0 g, Schmp. 119–124°) abgessaugt, das Filtrat mit Natronlauge abgestumpft und die ausgefallene 4-Dimethylamino-benzoesäure abfiltriert. Ausb. 32.0 g (68% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 238–240° (Äthylenglykol-monomethyläther).

$C_9H_{11}NO_2$ (165.2) Ber. C 65.44 H 6.71 N 8.48 O 19.37
Gef. C 65.0 H 6.6 N 8.3 O 20.3

23. *4-Diäthylamino-benzoesäure*: Das Reaktionsgemisch aus 49.0 g (249 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* und 37.0 g (248 mMol) *N,N-Diäthyl-anilin* in 40 ccm Benzol nach 6. wird mit 200 ccm 18-proz. Salzsäure versetzt. Die Benzolschicht wird abgetrennt und zweimal mit Salzsäure extrahiert. Die sauren Extrakte werden vereinigt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird vom ausgefallenen *p-Toluolsulfonsäureamid* (31.0 g) abgesaugt. Das Filtrat wird mit Natriumacetatlösung abgestumpft und 44.0 g (92% d. Th.) *4-Diäthylamino-benzoesäure*, Schmp. 183—187°, werden abgesaugt; 188—191° (Äthanol).

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.2) Ber. N 7.25 Gef. N 7.0

24. *4-Di-n-butylamino-benzoesäure*: Das aus 48.0 g (244 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* und 50.0 g (244 mMol) *N,N-Di-n-butyl-anilin* in 40 ccm Benzol nach 6. erhaltene Reaktionsgemisch versetzt man mit 300 ccm 18-proz. Salzsäure und erhitzt es 4 Stdn., wobei das Benzol abdestilliert wird. Von dem noch heißen Gemisch wird die Salzsäureschicht dekantiert und das zurückbleibende Öl 5 mal mit Wasser ausgekocht. Aus der wäßr. Phase kristallisiert beim Abkühlen *p-Toluolsulfonsäureamid* (26.0 g). Das Öl (40.0 g) wird in heißem Methanol gelöst, woraus sich beim Erkalten 16.0 g (26% d. Th.) *4-Di-n-butylamino-benzoesäure* als farblose Kristalle abscheiden. Schmp. 111—113°.

$C_{15}H_{23}NO_2$ (249.3) Ber. C 72.25 H 9.30 N 5.62 O 12.83
Gef. C 72.0 H 8.9 N 6.0 O 13.2

Aus der Mutterlauge werden weitere 22.0 g (36% d. Th.) erhalten. Schmp. 99—101°.

25. *4-Pyrrolidino-benzoesäure*: Das aus 98.0 g (497 mMol) *p-Toluolsulfonylisocyanat* und 74.0 g (503 mMol) *N-Phenyl-pyrrolidin* in 150 ccm Benzol nach 6. erhaltene Reaktionsgemisch wird mit 400 ccm konz. Salzsäure versetzt. Die Benzolschicht wird abgetrennt und die wäßr. Schicht 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten saugt man das *p-Toluolsulfonsäureamid* (45.0 g) ab. Das Filtrat wird mit Natriumacetatlösung abgestumpft, wobei sich 60.0 g (63% d. Th.) farblose Kristalle der *4-Pyrrolidino-benzoesäure*, Schmp. 263—264° (Zers.) abscheiden; 285—287° (Zers.) (aus Dimethylformamid; im zugeschmolzenen Röhrchen).

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 O 16.73
Gef. C 69.4 H 7.0 N 7.5 O 16.1

26. *9-Methyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-carbazol-carbonsäure-(6)*: Ein Gemisch von 38.0 g (100 mMol) *N-[9-Methyl-1.2.3.4.10.11-hexahydro-carbazol-carboyl-(6)]-p-toluolsulfonsäureamid* und 150 ccm konz. Salzsäure wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat fällt beim Abkühlen ein kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Natronlauge durch Zusatz von Essigsäure umgefällt wird. Rohausb. 23.0 g. Schmp. 163 bis 166°; 193—195° (verd. Äthanol). Ausb. 14.0 g (61% d. Th.).

$C_{14}H_{15}NO_2$ (229.3) Ber. N 6.11 Gef. N 5.9

27. *1-Dimethylamino-naphthalin-carbonsäure-(4)*: Ein Gemisch von 41.0 g (111 mMol) *N-[4-Dimethylamino-naphthoyl]-p-toluolsulfonsäureamid* und 150 ccm konz. Salzsäure wird in einem Glasautoklaven 6 Stdn. auf 125° erhitzt. Das beim Erkalten ausfallende *p-Toluolsulfonsäureamid* (12.0 g) wird abgesaugt. Aus dem Filtrat scheiden sich bei weiterem Stehenlassen 24.0 g *1-Dimethylamino-naphthalin-carbonsäure-(4)* vom Schmp. 162° (Zers.) ab; aus verd. Methanol 12.0 g (50% d. Th.), Schmp. 164—166° (Zers.).

Aus der eingedampften Mutterlauge werden durch Extraktion mit Natronlauge, Waschen des Natronlaugeextraktes mit Äther und Fällen mit Essigsäure weitere 6.0 g (25% d. Th.) erhalten. Schmp. 163—164°.

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215.2) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 O 14.87
Gef. C 72.3 H 6.0 N 6.4 O 14.9

28. *4-Diäthylamino-benzoesäure-methylester*: Ein Gemisch von 35.0 g (101 mMol) *N*-[4-Diäthylamino-benzoyl]-*p*-toluolsulfonsäureamid und 400 ccm *Methanol* wird unter Einleiten von Chlorwasserstoff 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Ein Teil des Methanols wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen und das ausgefallene *p*-Toluolsulfonsäureamid (15.0 g) abgesaugt. Das Filtrat wird mit eiskalter Natronlauge versetzt und 5 mal mit Methylchlorid extrahiert. Die Extrakte liefern nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 16.0 g (77% d. Th.) *4-Diäthylamino-benzoesäure-methylester*, Schmp. 43–45°. Nach Destillieren Sdp._{0.8} 134°, Schmp. 46–47°.

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 O 15.44
Gef. C 69.3 H 8.2 N 7.0 O 15.6

D. *N*-Aroylsulfonsäureamide aus Sulfonylisocyanaten I und Pyrrolderivaten (s. Tab. 3)

29. *N*-[2-Phenyl-indol-carboyl-(3)]-methansulfonsäureamid: Ein Gemisch von 20.0 g (104 mMol) 2-Phenyl-indol, 12.0 g (99 mMol) Methansulfonylisocyanat und 20 ccm Benzol wird 4 Stdn. bei 20° gerührt und das abgeschiedene Sulfonsäureamid abgesaugt. Rohausb. 24.0 g (77% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 175–178°; 185–186° (Äthanol).

$C_{16}H_{14}N_2O_3S$ (314.3) Ber. N 8.91 S 10.18 Gef. N 9.0 S 10.9

30. *N*-[1-Methyl-2-phenyl-indol-carboyl-(3)]-methansulfonsäureamid: 21.0 g (101 mMol) 1-Methyl-2-phenyl-indol werden mit 12.0 g (99 mMol) Methansulfonylisocyanat in 40 ccm Benzol, wie unter 29. beschrieben, umgesetzt zu 22.0 g (68% d. Th.) farblosen Kristallen, Schmp. 214–217°; 227–228° (aus Äthylenglykol-monomethyläther).

$C_{17}H_{16}N_2O_3S$ (328.3) Ber. N 8.53 S 9.75 Gef. N 8.3 S 10.0

31. *N*-[Pyrroyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Zu 7.0 g (104 mMol) Pyrrol in 20 ccm Dioxan werden 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat getropft, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 35° gehalten wird. Man läßt das Gemisch noch mehrere Stdn. stehen und saugt 23.0 g (86% d. Th.) farblose Kristalle des Sulfonsäureamids, Schmp. 222–224° (Äthanol), ab.

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$ (264.2) Ber. C 54.54 H 4.58 N 10.60 O 18.17 S 12.11
Gef. C 54.4 H 4.4 N 10.4 O 18.8 S 12.0

32. *N*-[1-(*o*-Tolyl)-pyrroyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 16.0 g (102 mMol) *N*-[*o*-Tolyl]-pyrrol liefern mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 20 ccm Benzol, wie unter 31. beschrieben, 12.0 g (33% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 181–182° (Benzol).

$C_{19}H_{18}N_2O_3S$ (354.4) Ber. C 64.40 H 5.12 N 7.91 O 13.55 S 9.03
Gef. C 64.2 H 5.0 N 7.8 O 13.5 S 9.4

33. *N*-[Indol-carboyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Aus 12.0 g (102 mMol) Indol erhält man mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 20 ccm Benzol wie unter 31. 31.0 g (98% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 208–210° (Dioxan).

$C_{16}H_{14}N_2O_3S$ (314.3) Ber. C 61.14 H 4.49 N 8.91 O 15.27 S 10.18
Gef. C 60.5 H 5.3 N 7.7 O 17.5 S 8.9

34. *N*-[2-Methyl-indol-carboyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Man gewinnt aus 13.1 g (100 mMol) 2-Methyl-indol und 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 20 ccm Benzol nach 31. 22.5 g (69% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 210–212° (Dioxan).

$C_{17}H_{16}N_2O_3S$ (328.3) Ber. C 62.19 H 4.91 N 8.53 O 14.62 S 9.75
Gef. C 60.9 H 5.4 N 7.4 O 17.5 S 8.7

35. *N*-[2-Phenyl-indol-carboyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 10.0 g (52 mMol) 2-Phenyl-indol werden mit 10.0 g (51 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 50 ccm Benzol wie unter 31. umgesetzt. 16.0 g Sulfonsäureamid (Schmp. 193–196°) scheiden sich aus dem Umsetzungsge-

misch ab, weitere 3.0 g (Schmp. 175–178°) werden aus dem Filtrat gewonnen, zusammen 19.0 g (95% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 208–209° (Zers.) (Essigester).

$C_{22}H_{18}N_2O_3S$ (390.4) Ber. C 67.68 H 4.65 N 7.18 O 12.29 S 8.20
Gef. C 67.6 H 4.3 N 6.8 O 13.0 S 8.3

36. *N*-[1-Methyl-2-phenyl-indol-carboyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 21.0 g (101 mMol) 1-Methyl-2-phenyl-indol mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 40 ccm Benzol nach 31. umgesetzt, liefern 33.0 g (81% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 198–200° (Zers.) (Dioxan oder Benzol).

$C_{23}H_{20}N_2O_3S$ (404.4) Ber. C 68.30 H 4.99 N 6.93 O 11.87 S 7.91
Gef. C 68.1 H 5.0 N 6.8 O 12.3 S 7.9

37. *N*-[1.2.3.4-Tetrahydro-carbazol-carboyl-(6)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: 17.1 g (100 mMol) 1.2.3.4-Tetrahydro-carbazol geben mit 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat in 70 ccm Benzol nach 31. 18.0 g (49% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 165–167° (Benzol).

$C_{20}H_{20}N_2O_3S$ (368.4) Ber. N 7.61 S 8.69 Gef. N 7.2 S 8.2

38. *N*-[Carbazol-carboyl-(3)]-*p*-toluolsulfonsäureamid: Ein Gemisch von 20.0 g (101 mMol) *p*-Toluolsulfonylisocyanat, 17.0 g (102 mMol) Carbazol und 50 ccm Benzol wird unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten saugt man 32.0 g (87% d. Th.) Sulfonsäureamid in farblosen Kristallen vom Schmp. 187–188° (Essigester) ab.

$C_{20}H_{16}N_2O_3S$ (364.3) Ber. N 7.69 S 8.78 Gef. N 7.8 S 8.1

39. a) *N*-[1-Methyl-2-phenyl-indol-carboyl-(3)]-chlorsulfonsäureamid: Zu 21.0 g (101 mMol) 1-Methyl-2-phenyl-indol in 30 ccm Benzol werden bei 20° 14.2 g (100 mMol) Chlorsulfonylisocyanat getropft. Nach 10 Min. saugt man das Sulfonsäureamid ab. Ausb. 31.0 g (89% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 121–122° (Zers.).

$C_{16}H_{13}ClN_2O_3S$ (348.8) Ber. Cl 10.17 Gef. Cl 10.0

b) 1-Methyl-2-phenyl-indol-carbonsäure-(3)-amid: 30.0 g (86 mMol) *N*-[1-Methyl-2-phenyl-indol-carboyl-(3)]-chlorsulfonsäureamid werden mit Wasser versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten werden 18.0 g (84% d. Th.) farblose Kristalle des Carbonsäureamids abgesaugt, Schmp. 178–180°; 195–197° (Äthanol).

40. *N*-[2-Phenyl-indol-carboyl-(3)]-benzamid: 16.0 g (83 mMol) 2-Phenyl-indol, 13.0 g (88 mMol) Benzoylisocyanat und 40 ccm Benzol werden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten erhält man 13.0 g (46% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 228–236°; 236–240° (Äthylenglykol-monomethyläther).

$C_{22}H_{16}N_2O_2$ (340.4) Ber. C 77.63 H 4.74 N 8.23 O 9.40
Gef. C 78.1 H 4.7 N 8.0 O 9.5