

Die Sulfonamid-Aminosulfon-Umlagerung

Dieter Hellwinkel* und Martin Supp

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

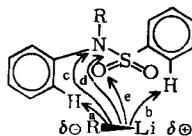
Eingegangen am 18. März 1976

Acyclische *N,N*-Diaryl- oder *N*-Alkyl-*N*-arylbenzolsulfonamide (**2a**, **b**, **9a**) lagern unter der Einwirkung von einem Äquivalent Methyl-, Butyl- oder Phenyllithium zu isomeren 2-(Organyl-amino)diarylsulfonen (**5a**, **b**, **11a**) um. Für cyclische Sulfonamide des 1,2-Benzisothiazoldioxid-Typs (**15**) benötigt man mindestens zwei Äquivalente Lithiumorganyl, um sie zu Dibenzo[*b,f*][1,4]-thiazepindioxid-Systemen (**18**) zu isomerisieren. Einleitender Reaktionsschritt ist die Metallierung einer aromatischen Position *ortho* zur Sulfonylgruppe, die von einer intramolekularen Ummetallierung oder von einer Zweitmetallierung gefolgt wird. Identische Umlagerungsprodukte werden für die acyclischen Sulfonamide unter sauren und rein thermischen Bedingungen beobachtet.

The Sulfonamide Aminosulfone Rearrangement

With one equivalent methyl-, butyl-, or phenyllithium acyclic *N,N*-diaryl- or *N*-alkyl-*N*-arylbenzenesulfonamides (**2a**, **b**, **9a**) rearrange to isomeric 2-(organylamino)diaryl sulfones (**5a**, **b**, **11a**). For cyclic sulfonamides of the 1,2-benzisothiazole dioxide type (**15**) at least two equivalents of lithio-organyl are necessary for the isomerization to dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepine dioxides (**18**). Metalation of an aromatic position *ortho* to the sulfonyl group is the first reaction step, followed by an intramolecular transmetalation or by a second metalation. For the acyclic sulfonamides identical rearrangement products are observed under acidic and purely thermal conditions.

N-Arylarensulfonamide des Typs **1** präsentieren dem carbanionoiden Teil eines angreifenden Lithiumorganyls $R \rightarrow Li$ formal fünf reaktive Positionen: zwei Paare mehr oder weniger acider Wasserstoffe, den Stickstoff, den Schwefel und den Sauerstoff.



1

H–Li-Austausch (a, b in **1**) würde zu carbanionoiden Produkten führen, die ihrerseits zu weiteren Umsetzungen in der Lage sein sollten; ein nucleophiler Angriff auf den Stickstoff (c)^{1, 2} müßte unter Verdrängung des Benzolsulfinat-Anions tertiäres Amin freisetzen, ein ebensolcher Angriff am Schwefel (d) sollte Sulfon und sekundäres Amin liefern²;

¹) Zur Reaktion von Stickstoff-Halogen-Verbindungen mit Metallorganyleen vgl. R. Schröter in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 11/1, S. 807, Thieme Verlag, Stuttgart 1957.

²) Vgl. das Verhalten von Sulfonylchloriden gegenüber Metallorganyleen, H. Gilman und R. F. Fothergill, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 3501 (1929).

Reaktion am Sauerstoff (e) schließlich würde wieder sekundäres Amin, als zweites Produkt jedoch Sulfin säureester ergeben ³⁾.

Untersuchungen mit Benzol- und *p*-Toluolsulfonamiden ^{4a, b)}

Bei der Reaktion jeweils äquivalenter Mengen *N,N*-Diphenylbenzolsulfonamid (**2a**) oder *N,N*-Diphenyl-*p*-toluolsulfonamid (**2b**) mit Methyl-, Butyl- oder Phenyllithium in Äther bzw. Tetrahydrofuran erhält man intensiv gelbe bzw. orange Lösungen, aus denen nach Hydrolyse neben Diphenylamin eine Substanz isoliert wird, die jeweils mit dem Ausgangsmaterial isomer ist (Tab. 1).

Tab. 1. Ausbeuten bei der Umlagerung der Sulfonamide **2a, b** zu den Anilinosulfonen **5a, b**

Substrat	Metallorganyl	Temp. (°C)	Solvens	Reaktionszeit (h)	Ausb. (%)		
					Umlagerungsprodukt	(C ₆ H ₅) ₂ NH	
2a	C ₄ H ₉ Li	0	THF	2	5a	55	3
	CH ₃ Li	0	Äther	5		26	3
	C ₆ H ₅ Li	0	Äther	5		57	4
	C ₄ H ₉ Li	0	Äther	5		58	3
	C ₆ H ₅ Li	0	THF	2		61	6
2b	C ₄ H ₉ Li	0	THF	2	5b	50	+
	C ₆ H ₅ Li	0	THF	2		55	+
	C ₆ H ₅ Li	34	Äther	3		48	25
	C ₄ H ₉ Li	34	Äther	3		42	+
	C ₄ H ₉ Li	60	THF	3		37	11

Die Umlagerungsprodukte fluoreszieren im UV-Licht (254 nm) blau und zeigen im IR-Spektrum eine NH-Valenzschwingungsbande bei 3345 bzw. 3348 cm⁻¹, sind aber in wäßrigen Alkalien unlöslich. Daß die carbanionisch induzierte Umlagerung zu den Anilinosulfonen **5a, b** geführt hat, wurde durch Vergleich mit den identischen Produkten der schon lange bekannten sauer katalysierten Umlagerung ⁵⁾ der gleichen Ausgangsprodukte **2a, b** bewiesen. Die Konstitution von **5a** wurde auch durch Vergleich mit einem auf unabhängigem Wege aus 1,2-Bis(phenylsulfonyl)benzol (**6**) und Kaliumanilid synthetisiertes Präparat ⁶⁾ abgesichert.

Das bei allen Ansätzen auftretende Diphenylamin kommt wohl von einem reduzierenden Angriff auf den Sauerstoff, da in den wäßrigen Phasen durch eine Farbreaktion mit Schwefelsäure ⁷⁾ das Vorliegen von Benzolsulfin säure wahrscheinlich gemacht werden konnte. Diese Nebenreaktion

³⁾ Zur reduktiven Spaltung von Sulfonamiden siehe *T. Cwigny und M. Larcheveque, J. Organomet. Chem.* **64**, 315 (1974); *P. Wriede, Sungchul Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank und W. D. Closson, J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 5311 (1967); *W. D. Closson, Sungchul Ji und S. Schulenberg, ebenda* **92**, 650 (1970).

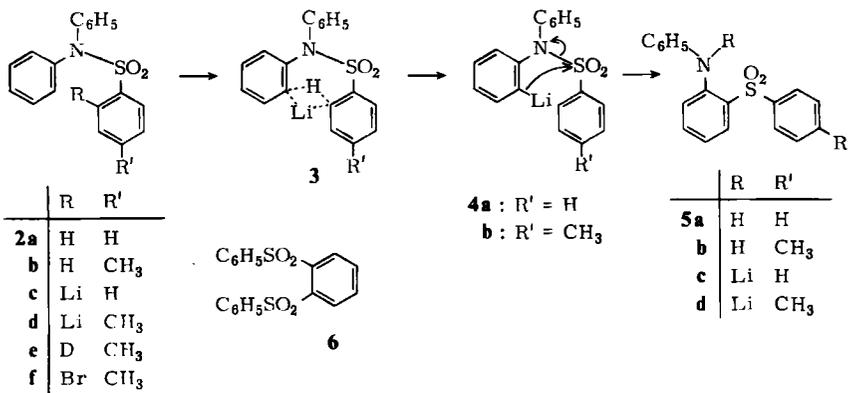
⁴⁾ Kurzmitteilungen: ^{4a)} *D. Hellwinkel und M. Supp, Angew. Chem.* **86**, 273 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 270 (1974). — ^{4b)} *Tetrahedron Letters* **1975**, 1499.

⁵⁾ *J. Halberkann, Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **54**, 1665, 1833 (1921); **55**, 3074 (1922). Vgl. auch *S. Searles und S. Nukina, Chem. Rev.* **59**, 1077 (1959), sowie *H. J. Shine, Aromatic Rearrangements*, S. 262, Elsevier, Amsterdam 1967.

⁶⁾ *G. Köbrich, Chem. Ber.* **92**, 2981 (1959). Dieses Präparat wurde uns seinerzeit freundlicherweise von Herrn Prof. Köbrich zur Verfügung gestellt.

⁷⁾ Siehe *F. Muth in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Bd. 9, S. 337, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

wird bei der Umsetzung von **2b** mit Lithium-diisopropylamid zur Hauptreaktion. Man isoliert 80% Diphenylamin und aus der wäßrigen Phase, nach Oxidation mit Hydroperoxid⁸⁾, 65% *p*-Toluolsulfonsäure als Bariumsalz. Ob hier ein direkter nucleophiler Angriff auf den Sauerstoff oder eine Einelektronenübertragung zugrunde liegt, sei dahingestellt⁹⁾.



Die kräftigen gelben bis orangen Farben der ursprünglichen Reaktionslösungen verschwinden bei der Hydrolyse momentan, können aber durch Reaktion der Umlagerungsprodukte **5a, b** mit Butyllithium regeneriert werden. Es liegt daher nahe, für sie die resonanzstabilisierten Stickstoff-Anionen **5c, d** verantwortlich zu machen, die damit die vorletzte Stufe der Umlagerungsreaktionsfolge darstellen. Deren Bildung wiederum aus den carbanionoiden Produkten **4** sollte den eigentlichen gerüstumlagernden Reaktions-schritt ausmachen.

Eine direkte Primär-Lithiierung des am Stickstoff befindlichen Phenylrestes (kurz: Amid-Phenyl) von **2a, b** erscheint zumindest in diesen Fällen sehr zweifelhaft, da die *o*-Protonen der an der Sulfonylgruppe befindlichen Phenylgruppe (kurz: Sulfonyl-Phenyl) sicherlich viel acider sind. Solche Positionen werden bekanntermaßen schon bei tiefen Temperaturen glatt metalliert⁹⁾. Man muß demnach an den Beginn der Reaktionssequenz unbedingt eine kinetisch kontrollierte Primär-Metallierung von **2a, b** zu **2c, d** stellen, die dann von einer Ummetallierung zu **4a, b** gefolgt wird. Die günstigen räumlichen Verhältnisse legen es nahe, hierfür einen intramolekularen Prozeß mit dem cyclischen Übergangszustand **3** zu postulieren; auf diese Frage werden wir später zurückkommen.

Argumente für die damit vorgeschlagene zeitliche Abfolge der Reaktionsstufen haben wir wie folgt erarbeitet. Metalliert man *N,N*-Diphenyl-*p*-toluolsulfonamid (**2b**) mit einem Äquivalent Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -70°C und hydrolysiert dann unterhalb -30°C mit D_2O , so erhält man *kein* Umlagerungsprodukt, sondern Ausgangsprodukt, in dem ein Deuteron *ortho* zur Sulfonylgruppe eingebaut ist. Da die der Sulfonylgruppe benachbarten aromatischen Protonen stark entschirmt sind, hebt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ihr Duplett bei $\delta = 7.50$ ppm ($J = 8$ Hz) deutlich vom Multiplett der übrigen Aromatenprotonen ab und kann somit leicht quantitativ erfaßt werden. Bei tiefen Tempe-

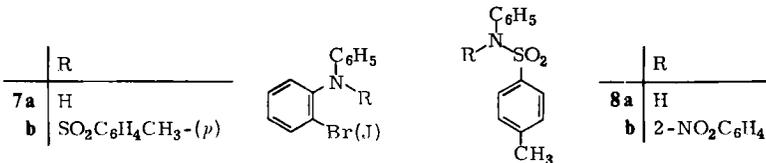
⁸⁾ W. E. Truce und J. F. Lyons, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 126 (1951).

⁹⁾ J. M. Mallan und R. L. Bebb, Chem. Rev. **69**, 693 (1969); D. W. Slocum und P. L. Gierer, J. Org. Chem. **38**, 4189 (1973); vgl. auch V. N. Drozd und T. R. Saks, Zh. Org. Khim. **9**, 2544 (1973) [C. A. **80**, 70470d (1974)].

turen liegt also zweifellos das ursprüngliche Sulfonamidgerüst noch unverändert vor. Erst beim Erwärmen der fast farblosen Lösungen des Anions **2d** auf etwa -20°C tritt eine kräftige orange Farbe auf, und man kann nach Hydrolyse nur umgelagertes Produkt **5b** isolieren. Die gleichen Ergebnisse erzielt man, wenn man analoge Umsetzungen mit dem an der relevanten Stelle bromierten Sulfonamid **2f** durchführt, welches durch Halogen-Metall-Austausch in das Anion **2d** übergeführt werden kann. Mit Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -70°C erhält man wieder eine schwach gelbliche Lösung, deren Farbe sich ab etwa -20°C nach Orange vertieft. Hydrolyse nach mehrstündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur liefert 79% Umlagerungsprodukt **5b** neben 10% bromfreiem Ausgangs-Sulfonamid **2b**.

Damit ist bewiesen, daß bei den obigen Reaktionen primär tatsächlich das bei tiefen Temperaturen haltbare Carbanion **2d** auftritt, das erst beim Erwärmen über -20°C zunächst in das Carbanion **4b** übergeht, welches dann offensichtlich rasch den eigentlichen Umlagerungsschritt zu **5d** eingeht. Wenn es auch bei den beschriebenen Experimenten nicht möglich war, das intermediäre Ummetallierungsprodukt **4b** direkt nachzuweisen, so würde doch die nähere Charakterisierung auch dieser Stufe eine wesentliche Stütze für die vorgeschlagene Reaktionsfolge darstellen.

Wir beabsichtigten daher, ebenso wie wir das primäre Metallierungsprodukt **2d** unabhängig über Halogen-Metall-Austausch an **2f** in das Reaktionsgeschehen eingeführt hatten, auch das ummetallierte Derivat **4b** auf unabhängigem Wege zu generieren. Leider war es nicht möglich, die dazu notwendigen Vorstufen **7b** auf dem üblichen Wege aus **7a** herzustellen. Auch ein Umweg über das Nitroderivat **8b** scheiterte, da die Zweit-Arylierung des *N*-Phenyl-*p*-toluolsulfonamids (**8a**) mit 1-Jod-2-nitrobenzol nicht realisierbar war¹⁰⁾.



Das sterisch weniger anspruchsvolle *N*-Methyl-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamid (**9a**) erlaubte es, *beide* carbanionoiden Zwischenprodukte auch auf unabhängigem Wege in die Umlagerungsreaktionsfolge einzubringen. Das *N*-Methyl-*N*-phenylamid **9a** läßt sich wie die *N,N*-Diphenylamide **2a, b** mit Butyllithium in Äther oder Tetrahydrofuran zum Sulfon **11a** umlagern, wobei allerdings längere Reaktionszeiten bzw. schlechtere Ausbeuten in Kauf genommen werden müssen (Tab. 2).

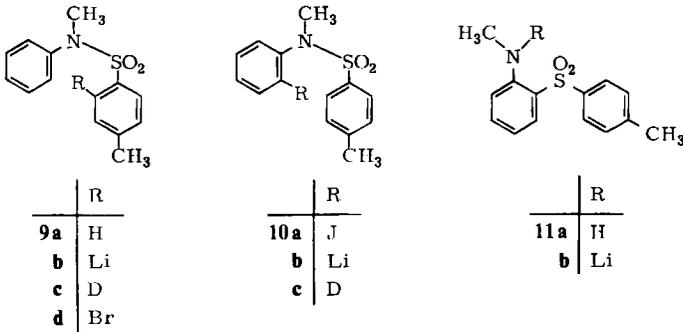
Tab. 2. Ausb. an **11a** bei der Umlagerung des Sulfonamids **9a**

Solvens	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Zeit (h)	% 11a (NMR-Ausb.)
THF	Raumtemp.	20	78
Äther	34	20	30
THF	0	4	33
Äther	0	4	0.5

¹⁰⁾ Vgl. F. Ullmann und O. Fodor, Liebigs Ann. Chem. **380**, 317 (1911).

Das Auftreten von *N*-Methylanilin zeigt, daß auch hier eine reduzierende Spaltreaktion³⁾ in Konkurrenz tritt. Die säulenchromatographische Trennung von Ausgangs- und Umlagerungsprodukt verläuft nur unbefriedigend, kann jedoch umgangen werden, da die hinreichend verschiedenen und charakteristischen ¹H-NMR-Spektren der beiden Substanzen eine direkte Verhältnisanalyse der Reaktionsmischung erlauben. Das gleiche Umlagerungsprodukt **11a** wird im übrigen wieder bei der Behandlung von **9a** mit konz. Schwefelsäure erhalten^{5,11)}.

Die die Umlagerung initiiierende Primärmetallierung des Sulfonyl-Phenyls in **9a** zu **9b** bei -70°C wurde wie gewohnt durch Deuterolyse zu **9c** bewiesen. Ebenso analog gestalteten sich unabhängige Synthese und Nachweis dieses Anions aus 2-Brom-*N*-methyl-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamid (**9d**) durch Halogen-Metall-Austausch. Im vorliegenden Falle konnte nun aber auch das Produkt des nächsten Reaktionsschritts, das durch (intramolekulare) Ummetallierung aus **9b** entstehende Lithiumderivat **10b**, über *N*-(2-Jodphenyl)-*N*-methyl-*p*-toluolsulfonamid (**10a**) auf unabhängigem Wege generiert werden.



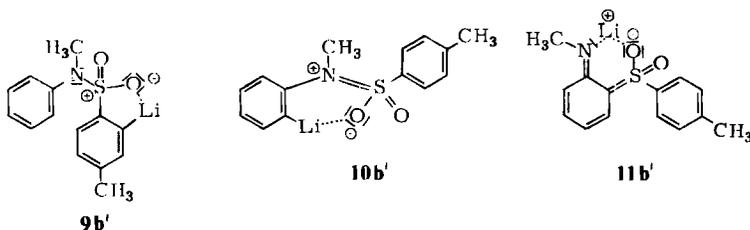
Besonders aufschlußreich waren die relativen Umlagerungsgeschwindigkeiten der Lithiumderivate **9b** und **10b** in Äther unter standardisierten Bedingungen (Tab. 3). Das aus **9a** oder **d** gebildete primäre Reaktionsprodukt liefert selbst bei 0°C und nach mehreren Stunden unumgelagertes Sulfonamid **9a** zurück, und vermag erst bei höheren Temperaturen zum Endprodukt **11a** zu reagieren (vgl. Tab. 2). Das den entscheidenden Umlagerungsschritt vollziehende Lithiumderivat **10b** jedoch tut dies so rasch (merklich schon bei -70°C), daß es innerhalb der eigentlichen Umlagerungssequenz nicht direkt charakterisiert werden kann. Sein Mitwirken läßt sich daher nur mittelbar, über die Gewinnung aus **10a**, wahrscheinlich machen. Damit kann man aber ein vollständiges Bild der relativen Geschwindigkeiten der Teilschritte der Reaktionsfolge **9a** bzw. **9d** \rightarrow **9b** \rightarrow **10b** \rightarrow **11b** \rightarrow **11a** geben. Gemäß Tab. 3 ist der langsamste Schritt zweifellos die Ummetallierung **9b** \rightarrow **10b**. Eine thermodynamische Bevorzugung des Lithiumderivates **9b** kann aus der sehr schnellen ausschließlichen Primärmetallierung des Sulfonyl-Phenyls natürlich nicht hergeleitet werden, da diese sicherlich einer kinetischen Steuerung – z. B. über die Sauerstoffe der Sulfonylgruppe – unterliegt. Vielmehr könnten die Lithiumderivate **9b** und

¹¹⁾ O. N. Witt und D. Uerményi, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 302 (1913); vgl. auch O. N. Witt und H. Truttwin, ebenda **47**, 2786 (1914).

10b durchaus ähnliche Stabilitäten aufweisen, da für beide analoge intramolekulare Komplexierungen sowie vergleichbare induktive Stabilisierungen vermittels benachbarter positiver Schlüsselatome (vgl. **9b'**, **10b'**) formulierbar sind.

Tab. 3. Standardisierte Umlagerungen der Substrate **9a**, **d** und **10a** in Äther

Substrat $\xrightarrow{+BuLi}$ Li-Derivat	Temp. (°C)	Reaktionszeit (h)	NMR-Ausbeuten an 11a (%)
9a → 9b	-70	4	0
	0	4	0.5
9d → 9b	-70	4	0
	0	4	0.5
10a → 10b	-70	4	4
	0	4	95



Im darauffolgenden definitiven Umlagerungsschritt wird dann das *N*-Lithioderivat **11b** gebildet, das zufolge seiner Resonanzmöglichkeiten gemäß **11b'** einen entscheidenden Energiegewinn gegenüber den lediglich induktiv stabilisierten *C*-Lithioderivaten **9b** und **10b** realisieren und somit diesen letzten Prozeß weitgehend irreversibel gestalten sollte.

Selbstverständlich ist die oben angegebene Reaktionsfolge **9a**, **d** → **11a** gleichermaßen repräsentativ für die entsprechenden Umlagerungen der *N,N*-Diphenylsulfonamide **2a** und **b**, nur setzt in diesen Fällen die geschwindigkeitsbestimmende Ummetallierung **2c**, **d** → **[3]*** → **4a**, **b** schon bei wesentlich tieferen Temperaturen, nämlich ab etwa -30°C ein. Dies ist sicherlich nicht allein auf den statistischen Effekt des zweiten metallierbaren Amid-Phenyls in **2c**, **d** zurückzuführen, sondern wird auch nachhaltig von dessen induktiver und mesomerer Begünstigung des Ummetallierungs-Übergangszustandes **[3]*** beeinflusst sein.

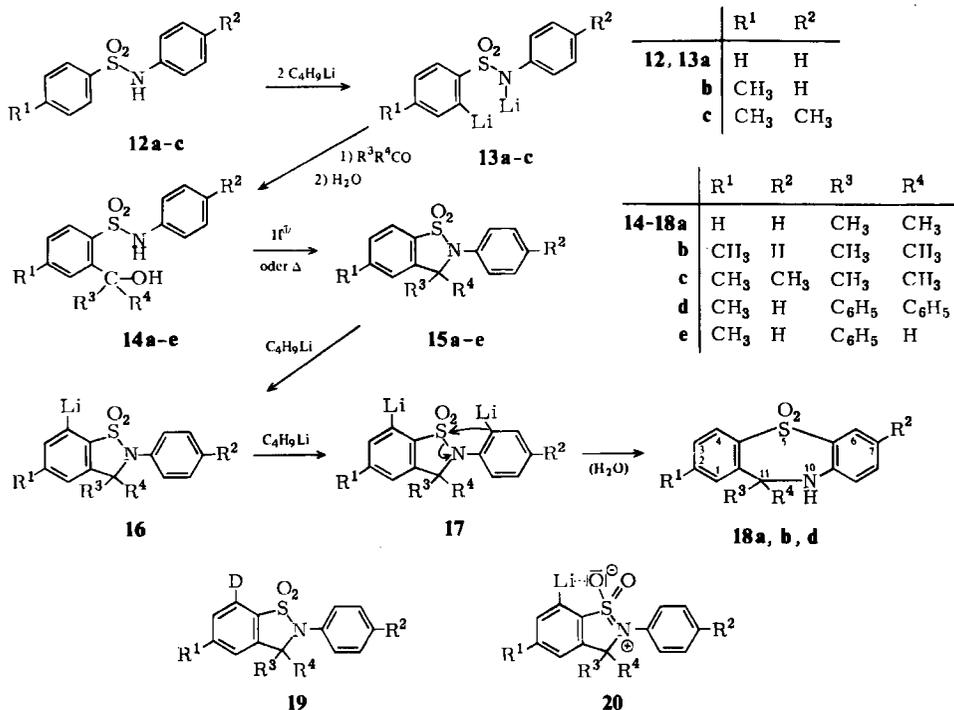
Betreffs der eigentlichen Umlagerungsschritte **4a**, **b** → **5c**, **d** bzw. **10b** → **11b**, die wir als direkten Angriff des jeweiligen Amid-Phenyl-Anions auf den (stark positivierten) Schwefel formulieren, könnte man auch an einen alternativen und – zumindest räumlich – günstigeren Angriff auf den Sauerstoff denken. Hierbei würden zunächst Arensulfinsäure-arylester entstehen, die in einem weiteren Umlagerungsschritt zum Sulfon isomerisieren müßten. Da jedoch bekannt ist, daß beispielsweise *p*-Toluolsulfinsäure-phenylester selbst bei $+100^{\circ}\text{C}$ keine derartige Umlagerung eingeht¹²⁾, halten wir diese Alternative für sehr unwahrscheinlich.

Umlagerungen cyclischer Systeme^{4b)}

Die vorstehenden Untersuchungen haben zu dem Schluß geführt, daß die wesentliche Voraussetzung für die Sulfonamid-Aminosulfon-Umlagerung der Substrate **2a**, **b** und **9a** ihre Befähigung zur intramolekularen Ummetallierung über Übergangszustände des

¹²⁾ A. H. Wragg, J. S. Mc Fadyen und T. S. Stevens, J. Chem. Soc. 1958, 3603.

Typs 3 darstellt. Wenn man nun Sulfonyl-Phenyl und Amid-Phenyl in eine Anordnung zwingt, die einen solchen Übergangszustand nicht zuläßt, sollte die Umlagerung unterbleiben. Um diese These zu prüfen, synthetisierten wir, ausgehend von den Sulfonaniliden **12**, cyclische Sulfonamide vom 1,2-Benzisothiazol-dioxid-Typ **15**¹³⁾. Hierbei ist bemerkenswert, daß die Dianionen **13** keinerlei Umlagerungstendenz zeigen.



Auch in den Sulfamen **15** ist der der Sulfonylgruppe benachbarte Wasserstoff im ¹H-NMR-Spektrum stark entschirmt (δ um 7.8 ppm, $J = 8$ Hz) und wird schon bei -70°C mit Butyllithium in Tetrahydrofuran leicht ausgetauscht, wie wieder mittels Deuterolyse zu **19** bewiesen wurde. Im Gegensatz zu den analogen Metallierungsprodukten **2c, d** und **9b** der acyclischen Sulfonamide ist z. B. das Lithiumderivat **16b** auch bei Raumtemperatur selbst in 60 Stunden nicht in der Lage, die typische Umlagerungsreaktionsfolge einzuleiten. Nach Hydrolyse erhält man unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Gibt man jedoch zur gelbgrünen Lösung von **16b** ein zweites Äquivalent Butyllithium, so färbt sie sich allmählich rot; im Dünnschichtchromatogramm erscheint ein neuer, im UV-Licht (254 nm) blau fluoreszierender Fleck. Nach 2 Stunden läßt sich in fast quantitativer Ausbeute ein isomeres Produkt mit einer NH-Valenzschwingung bei 3325 cm^{-1} isolieren. Im ¹H-NMR-Spektrum liegt das Signal des durch D₂O austauschbaren NH-Protons bei $\delta = 4.80$ ppm. Des weiteren findet man hier im Gegensatz zum Ausgangsprodukt zwei stark entschirmte Protonen zentriert um $\delta = 7.97$ und 8.14 ppm.

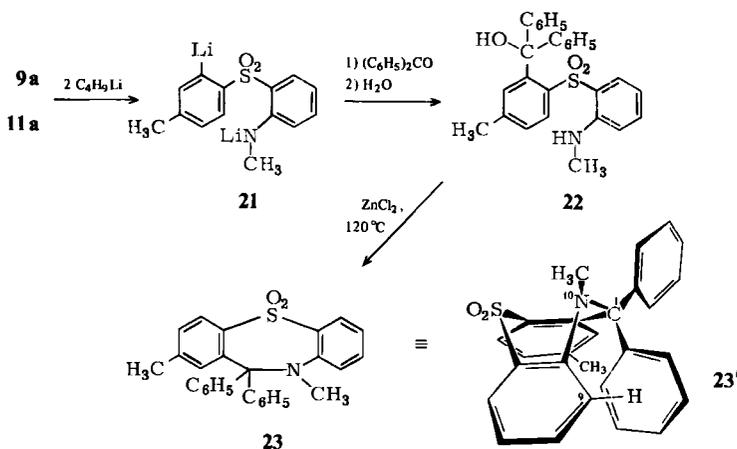
¹³⁾ H. Watanabe, R. L. Gay und C. R. Hauser, J. Org. Chem. **33**, 900 (1968).

Zusammen mit den vorstehenden Untersuchungsergebnissen lassen diese Daten den Schluß zu, daß 2,3-Dihydro-3,3,5-trimethyl-2-phenyl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (**15b**) eine analoge Umlagerung wie die ringoffenen Sulfonamide **2a**, **b** und **9a**, hier zu 10,11-Dihydro-2,11,11-trimethyldibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (**18b**), eingegangen ist. Auf die gleiche Weise werden die beiden Sultame **15a**, **d** mit zwei Äquivalenten Butyllithium in die entsprechenden Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepindioxide **18a**, **d** umgewandelt.

Die monometallierten Sultame des Typs **16** sind aus räumlichen Gründen zu keiner intramolekularen Ummetallierung (analog **2c**, **d** → **[3]⁺** → **4a**, **b**) befähigt; auch eine intermolekulare Ummetallierung ist ihnen offensichtlich verwehrt, wie die Rückgewinnung des Ausgangsmaterials bei der Umsetzung von **15b** mit nur einem Äquivalent Butyllithium lehrte. Die bei der Zugabe eines zweiten Äquivalents Butyllithium dennoch eintretende Umlagerung ist daher nur bei Annahme einer Zweitmetallierung von **16** zu **17** zu erklären. Diese wird sicherlich auf Grund von Resonanzformen der Art **20** begünstigt.

Eine derartige Zweitmetallierung müßte natürlich auch bei den acyclischen Sulfonamiden **2** und **9a** möglich sein, was wir bestätigen konnten. Wie unabhängig von uns auch von *Shafer* und *Closson*¹⁴⁾ gefunden wurde, lagern Sulfonamide des Typ **2**, **9a** mit zwei Äquivalenten Methyl- oder Butyllithium rasch und in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden 2-Amino-sulfonen **5a**, **b** und **11a** um.

Um einen weiteren Beweis für die Bildung der Dibenzothiazepin-Derivate **18** bei diesen Umlagerungen zu geben, führten wir für einen Vertreter – 10,11-Dihydro-2-methyl-11,11-diphenyldibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (**18d**) – eine unabhängige Synthese durch (analog l. c.¹⁴⁾). Dazu wurde das bei der mit zwei Äquivalenten bewerkstelligten Umlagerung des Sulfonamids **9a** anfallende Dilithiumderivat **21** (das gleichermaßen auch aus dem Endprodukt **11a** der Umlagerung zugänglich ist) mit Benzophenon zu dem Tritanol **22** umgesetzt. Cyclisierung mit $ZnCl_2$ bei $120^\circ C$ lieferte 10,11-Dihydro-2,10-dimethyl-11,11-diphenyldibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (**23**), das mit der durch Methylierung von Umlagerungsprodukt **18d** erhaltenen Substanz identisch ist.



¹⁴⁾ S. J. Shafer und W. D. Closson, J. Org. Chem. **40**, 889 (1975).

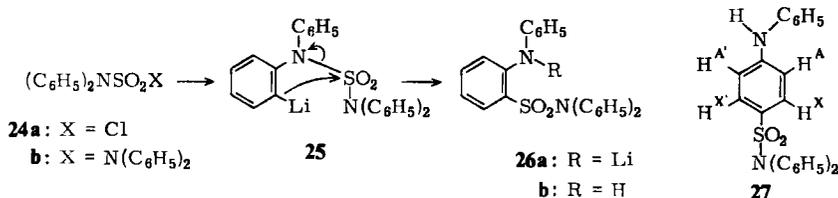
Für beide Produkte **18d** und **23** absorbiert im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum *ein* Aromatenproton charakteristisch bei sehr hohem Feld (je nach Solvens zwischen $\delta = 6.0$ und 6.6 ppm). Wir ordnen dieses der Position 9 zu, da es – wie man an Hand eines Kalottenmodells sofort sieht – in der wannenartigen Grundzustandskonformation **23'** fast genau über die Mitte der 11-*endo*-Phenylgruppe zu liegen kommt. Außerdem unterliegt es ja auch der Abschirmung durch den benachbarten Stickstoff.

Die 11,11-Dimethyl-Derivate **18a** und **b** liefern bei Raumtemperatur nur *ein* $^1\text{H-NMR}$ -Signal für die (unter Voraussetzung einer nichtplanaren, chiralen Grundzustands-Konformation analog **23'** diastereotopen) 11-Methylgruppen. Bei dieser Temperatur ist also die innere Dynamik des Siebenring-Systems voll angeregt. Selbst bei -83°C ist noch keine Signalaufspaltung, sondern nur eine Verbreiterung zu beobachten, woraus ein oberer Grenzwert für die freie Aktivierungsenthalpie der Ringinversion von ≈ 10 kcal/mol abgeschätzt werden kann¹⁵⁾.

Umlagerung von *N,N,N',N'*-Tetraphenylsulfamid

Alle bisher der Sulfonamid-Aminosulfon-Umlagerung unterworfenen Sulfonamide besaßen ein der Sulfonylgruppe unmittelbar benachbartes Aromatenproton, dessen Primärmetallierung erst die Umlagerungsreaktionsfolge in Gang setzte, sei es durch intramolekulare Ummetallierung, sei es durch Begünstigung der Zweitmetallierung an einem Amid-Phenyl. Es war daher noch zu prüfen, ob nicht auch ohne Fremdvermittlung eine direkte Primärmetallierung von Amid-Phenyl-Protonen und damit Auslösung der Umlagerung möglich ist.

Als Modellsystem wählten wir *N,N,N',N'*-Tetraphenylsulfamid (**24b**), das über Diphenylsulfamoylchlorid (**24a**) synthetisiert wurde.



Bei der Umsetzung von **24b** mit 1.5 bzw. 4 Äquivalenten Butyllithium in Tetrahydrofuran beobachtet man wieder die gewohnte Gelbfärbung, die in diesem Zusammenhang als Indiz für das resonanzstabilisierte *N*-Anion **26a** gewertet werden kann. Hydrolytische Aufarbeitung liefert eine blau fluoreszierende, isomere Verbindung mit einer NH-Streckschwingung bei 3350 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man das Signal des mit D_2O austauschbaren Protons bei $\delta = 6.2$ ppm. Im Aromatenbereich erscheinen 15 Protonen als Multipllett bei $\delta = 6.60 - 7.48$ ppm; ein 4 Protonen entsprechendes Multipllett liegt – stärker entschirmt – bei $7.52 - 8.10$ ppm. Nimmt man dazu die Ergebnisse der vorstehenden Kapitel, kann dem Umlagerungsprodukt nur die Struktur des 2-Anilino-*N,N*-diphenylbenzolsulfonamids (**26b**) zukommen; das entsprechende *p*-Umlagerungs-

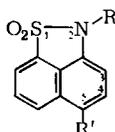
¹⁵⁾ Zur Stereochemie von Siebenring-Systemen siehe *W. Tochtermann*, Fortschr. Chem. Forsch. **15**, 378 (1970).

produkt **27** müßte zumindest den stark entschirmten XX'-Teil eines symmetrischen AA'XX'-Spinsystems eindeutig zu erkennen geben.

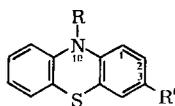
Kürzlich wurde eine ähnliche Umlagerung von Triphenylharnstoff zu 2-Anilino-*N,N*-diphenylbenzamid berichtet¹⁶⁾, was unsere Annahme⁴⁾ über die Gültigkeit dieses Umlagerungsprinzips auch bei Amiden anderer Säuren bekräftigt.

Zur thermischen Sulfonamid-Aminosulfon-Umlagerung

Wie aus den vorstehenden Abschnitten hervorgeht, haben wir die Titelreaktion bei den verschiedensten Sulfonamiden anionisch induzieren können. Weiterhin ist schon länger bekannt, daß zumindest einige dieser Systeme auch unter der Einwirkung starker Säuren zur Umlagerung veranlaßt werden können^{5, 11)}. Zur Abrundung der Tatbestände prüften wir daher auch die Möglichkeiten einer thermisch induzierbaren Umlagerung dieser Art. Tatsächlich erbrachte 3 Stunden Erhitzen von *N,N*-Diphenylbenzolsulfonamid (**2a**) auf 220–230°C neben 9% Diphenylamin und 35% Ausgangsprodukt 24% Umlagerungsprodukt **5a**. Nach 6stündigem Erhitzen auf 270°C war zwar kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen, die Ausbeute an Umlagerungsprodukt belief sich jedoch auch hier auf nur 26%. Im Gegensatz dazu konnte weder nach 4 Stunden Erhitzen von *N*-Methyl-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamid (**9a**) auf 250°C noch nach 2 Stunden Erhitzen von 2,3-Dihydro-5-methyl-2,3,3-triphenyl-1,2-benzisothiazol-5,5-dioxid (**15d**) auf 300°C Umlagerungsprodukt nachgewiesen werden; die Startmaterialien ließen sich in hohen Ausbeuten zurückgewinnen. Offensichtlich sind also besonders die *N,N*-Diarylbenzolsulfonamide zur thermischen Umlagerung befähigt. Daß dabei nur *o*-Produkt zu beobachten ist, deutet auf einen intramolekularen synchronen Verlauf hin. Dazu im Gegensatz stehen die thermischen Umlagerungen von 2-(Arylsulfonyl)naphth[1,8-*cd*]isothiazol-1,1-dioxiden (**28a**) bzw. 10-(Arylsulfonyl)phenothiazinen (**29a**) zu den entsprechenden 5- bzw. 3-Arylsulfonyl-Derivaten **28b**¹⁷⁾ und **29b**¹⁸⁾, wobei die Arylsulfonyl-Gruppe eine *p*-Wanderung eingeht.



28 a, b



29 a, b

	R	R'
a	SO ₂ Ar	H
b	H	SO ₂ Ar

Da diese Umlagerungen in Lösung durchgeführt wurden, ist durchaus denkbar, daß sie nach einem anderen Mechanismus als unsere Thermolysen verlaufen, die ja im Schmelzfluß beobachtet werden. Wir wollen nun durch systematische Untersuchungen prüfen, inwieweit vor allem in den *N*-Arylgruppen substituierte *N,N*-Diarylbenzolsulfonamide in ihrer thermischen Umlagerungsfähigkeit variieren.

Diese Arbeit wurde mit Mitteln des *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF A. G.*, Ludwigshafen/Rhein, unterstützt.

¹⁶⁾ W. Dannecker und M. Fariborz, *Z. Naturforsch.*, Teil B **29**, 575 (1974).

¹⁷⁾ A. Mustafa und M. I. Ali, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 4593 (1955).

¹⁸⁾ S. I. Burmistrov und L. S. Karpishchenko, *Zh. Org. Khim.* **11**, 2230 (1975) [*C. A.* **84**, 59346e (1976)].

Experimenteller Teil

Butyllithium in Hexan wurde von der Firma Metallgesellschaft, Hanau, bezogen. Phenyllithium und Methylolithium in Diäthyläther wurden nach bekannten Methoden hergestellt¹⁹⁾. Die Lösungsmittel für alle metallorganischen Ansätze wurden durch Kochen über Natriumdraht getrocknet und vor Gebrauch über Lithiumaluminiumhydrid destilliert. Alle metallorganischen Ansätze wurden unter Reinststickstoffausgeführt. – Säulenchromatographie: Kieselgel 0.05–0.2 Merck, Darmstadt. – Dünnschichtchromatographie: Schichtdicke 0.25 mm, Kieselgel GF 254.

IR-Spektren: KBr, Perkin-Elmer PE 221, sowie Beckman BE 4240. – ¹H-NMR-Spektren: Varian A 60 (60 MHz), interner Standard TMS. – Massenspektren: Atlas CH₄-Gerät (hochaufgelöst) sowie Atlas CH₇-Gerät. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Chemischen Institute der Universität Heidelberg und Analytisches Labor Ilse Beetz, Kronau. – Schmelzpunkte: Apparatur nach Dr. Tottoli, nicht korrigiert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Sulfonamide*²⁰⁾: 200 mmol des Amins in 50 ml Pyridin werden mit 200 mmol des Sulfonylchlorids versetzt. Bei Diarylaminen empfiehlt es sich, etwas zu erwärmen. Nach 6–8 h Rühren wird auf halbkonz. Salzsäure gegossen, wobei das Sulfonamid ausfällt, das aus Methanol umkristallisiert wird.

N,N-Diphenylbenzolsulfonamid (2a): Ausb. 93%, Schmp. 124°C. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.20 ppm (11 H, s); 7.25–7.85 (4 H, m).

N,N-Diphenyl-p-toluolsulfonamid (Chemical Abstracts Name: *4-Methyl-N,N-diphenylbenzolsulfonamid*) (**2b**): Ausb. 86%, Schmp. 141°C. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.40 ppm (3 H, s); 7.15 (2 H, d, *J* = 8 Hz); 7.20 (10 H, s); 7.50 (2 H, d, *J* = 8 Hz).

N-Methyl-N-phenyl-p-toluolsulfonamid (9a): Ausb. 82%, Schmp. 92°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 ppm (3 H, s); 3.15 (3 H, s); 6.95–7.35 (7 H, m); 7.42 (2 H, d, *J* = 8 Hz).

2-Brom-N,N-diphenyl-p-toluolsulfonamid (2f): Aus 2-Brom-p-toluolsulfonylchlorid²¹⁾; Ausb. 75%, Schmp. 113°C. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.37 ppm (3 H, s); 6.90–7.40 (11 H, m); 7.50 (1 H, s, breit); 7.76 (1 H, d, *J* = 8 Hz).

C₁₉H₁₆BrNO₂S (402.3) Ber. C 56.72 H 4.01 Br 19.86 N 3.48 S 7.97
Gef. C 56.51 H 4.04 Br 20.14 N 3.28 S 7.75

N-(2-Jodphenyl)-p-toluolsulfonamid: Ausb. 78%, Schmp. 85°C.

2-Brom-N-methyl-N-phenyl-p-toluolsulfonamid (9d): Ausb. 65%, viskoses Öl, Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol. – ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.35 ppm (3 H, s); 3.36 (3 H, s); 7.01 (1 H, dd, *J* = 8 Hz, 1.5 Hz); 7.16 (5 H, s); 7.46 (1 H, s, breit); 7.66 (1 H, d, *J* = 8 Hz).

C₁₄H₁₄BrNO₂S (340.2) Ber. C 49.42 H 4.15 Br 23.48 N 4.12 S 9.42
Gef. C 49.27 H 4.22 Br 23.39 N 3.96 S 9.53

Umlagerung der Sulfonamide 2a, b mit Lithiumorganyle: Eine gerührte Lösung von 10 mmol Sulfonamid in 100 ml Diäthyläther oder Tetrahydrofuran (THF) wird bei 0°C mit 1 Äquiv. Butyl-, Phenyl- oder Methylolithium versetzt. Die Reaktionslösung färbt sich hierbei rasch intensiv gelb bis orange. Nach 2–5 h (Tab. 1) wird mit Wasser hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Sie enthält neben sek. Amin 50–60% 2-Aminosulfon **5a, b**, das nach Abziehen des Lösungsmittels aus Methanol umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt wird.

¹⁹⁾ U. Schöllkopf in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 13/1, S. 87, Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

²⁰⁾ Nach M. E. Hultquist, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2558 (1951).

²¹⁾ G. A. Martin jr., Iowa State Coll. J. Sci. 21, 38 (1946) [C. A. 41, 952f (1947)].

N-Phenyl-2-(*p*-tolylsulfonyl)anilin (C. A. Name: 2-(4-Methylphenylsulfonyl)-*N*-phenylbenzolanilin) (**5b**): Ausb.: mit Butyllithium in THF 50%, mit Phenyllithium in THF 55%; Schmp. 94°C. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.29 ppm (3 H, s); 6.65–7.40 (10 H, m); 7.50–8.20 (≈ 4 H, m). — IR: νNH 3348 cm⁻¹.

C₁₉H₁₇NO₂S (323.4) Ber. C 70.56 H 5.30 N 4.33 S 9.91
Gef. C 70.69 H 5.55 N 4.33 S 9.94

Analoge Umsetzungen wurden in der Wärme durchgeführt (s. Tab. I).

N-Phenyl-2-(phenylsulfonyl)anilin (**5a**): Ausb. s. Tab. I, Schmp. 77°C. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 6.65–7.50 ppm (11 H, m); 7.70–8.20 (4 H, m). — IR: νNH 3345 cm⁻¹.

C₁₈H₁₅NO₂S (309.4) Ber. C 69.88 H 4.89 N 4.53 S 10.36
Gef. C 69.76 H 4.65 N 4.34 S 10.20

Ansäuern der wäbr. Phase der Umsetzungen mit Phenyllithium liefert ein öliges Produkt, das mit konz. Schwefelsäure eine blaue Farbreaktion gibt. Dies deutet auf das Vorliegen von Phenol und Benzolsulfinsäure hin⁷⁾.

Umlagerung von 2a, b mit konz. Schwefelsäure: Je 1 g **2a** und **b** werden mit 10 g konz. Schwefelsäure 48 h bei Raumtemp. stehengelassen. Die Farbe der Lösungen verändert sich hierbei von dunkelgrün über violett nach hellblau. Anschließend wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und abgesaugt. Das schmierige Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. **2b**: Ausb. 50% **5b**, Schmp. 93°C (Mischprobe, IR-Vergleich). **2a**: Ausb. 55% **5a**, Schmp. 77°C (Mischprobe, IR-Vergleich).

Umsetzung von 2b mit Lithium-diisopropylamid: 10 mmol Diisopropylamin in 50 ml Diäthyläther werden bei Raumtemp. mit 10 mmol Butyllithium versetzt und nach 10 min in einen Tropftrichter gegossen. Dann legt man 10 mmol Sulfonamid **2b** in 200 ml Äther bei –70°C vor und läßt die Lösung des Amids langsam zutropfen. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird hydrolysiert und die organische Phase nach Trocknen abrotiert. Säulenchromatographie an Kieselgel (Ø 3 cm, Benzol) ergibt 80% Diphenylamin und 15% Ausgangsstoff (IR-Vergleich).

Die wäbr. Phase wird angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Barytwasser ausgeschüttelt und verworfen. Dann versetzt man die Barytlösung mit wenigen Tropfen H₂O₂ (30proz. Lösung) und fällt das überschüss. Barium durch Einleiten von CO₂. Nach Filtrieren wird die Lösung eingedampft. Nach Stehenlassen kristallisieren 2.1 g (65%) Barium-*p*-toluolsulfonat (IR-Vergleich).

Umsetzung von 2f mit Butyllithium: 300 mg **2f** in 40 ml THF werden bei –70°C mit der exakt äquimolaren Menge Butyllithium versetzt. Die zunächst schwach gelbe Lösung färbt sich beim Erwärmen auf –20°C schlagartig orangerot. Nach 1 h Nachrühren bei Raumtemp. wird hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Nach Abziehen des Lösungsmittels chromatographiert man über eine kurze Säule (Ø 3 cm) an 40 g Kieselgel mit Benzol, wobei 79% Umlagerungsprodukt **5b** und 10% debromierter Ausgangsstoff **2b** erhalten werden (Mischprobe, IR-Vergleich).

Deuterierung von 2b: 400 mg **2b** in 50 ml THF werden bei –70°C mit 1 Äquiv. Butyllithium versetzt. Nach 3 h Rühren, wobei man die schwach gelbliche Reaktionslösung auf –30°C erwärmen läßt, wird mit einigen Tropfen D₂O hydrolysiert (Entfärbung). Die übliche Aufarbeitung liefert deuteriertes Sulfonamid **2e** vom Schmp. 140°C. — ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.40 ppm (3 H, s); 7.21 (12 H, m); 7.50 (1 H, d, *J* = 8 Hz). — Das hochaufgelöste Massenspektrum (Basispeak *m/e* = 324) zeigt 99proz. Monodeuterierung.

Das gleiche Vorgehen liefert, wenn man vor Deuterierung vollständig auf Raumtemp. erwärmen läßt, wobei sich die Farbe der Reaktionslösung nach orange vertieft, 60% Umlagerungsprodukt **5b**. Dieses verliert beim Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge am Stickstoff befindliches Deuterium durch H-D-Austausch (Massenspektrum: *m/e* = 323).

Versuche zur Darstellung von N-(2-Halogenphenyl)-N-phenyl-p-toluolsulfonamid (7b)

2-Brom- und 2-Jod-N-phenylanilin (7a): In einem 250-ml-Einhalskolben mit aufgesetztem Soxhlet mit Calciumchlorid werden 11 g 2-Brom- bzw. 2-Jodanilin in 100 ml Brombenzol mit 7 g K_2CO_3 und einer Spatelspitze Naturkupfer C 14 h gekocht. Dann destilliert man das Brombenzol i. Vak. ab und chromatographiert den Rückstand über eine Säule (\varnothing 3 cm) an 200 g Kieselgel mit Cyclohexan. Die ersten Fraktionen enthalten 5% der Produkte **7a**, Schmp. 49°C (X = Br); 65°C (X = J).

$C_{12}H_{10}JN$ (295.1) Ber. C 48.84 H 3.42 J 43.00 N 4.75
Gef. C 49.88 H 3.54 J 41.96 N 4.46

$C_{12}H_{10}BrN$ (248.1) Ber. C 58.09 H 4.06 Br 32.20 N 5.65
Gef. C 58.24 H 4.30 Br 32.30 N 5.36

Umsetzung von 7a mit p-Toluolsulfonylchlorid: Die wie vorstehend durchgeführte Umsetzung in Pyridin führt nicht zu den Sulfonamiden **7b**. Auch nach 3 d Rückflußkochen sind im DC nur die Ausgangsstoffe nachzuweisen.

Versuch der Arylierung von N-Phenyl-p-toluolsulfonamid (8a): In einem 100-ml-Einhalskolben mit Soxhlet-Aufsatz (Calciumchlorid) werden 3.0 g **8a**, 3.0 g 1-Jod-2-nitrobenzol, 1 g K_2CO_3 und eine Spatelspitze Naturkupfer C in 50 ml Nitrobenzol 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Nitrobenzols, wobei der letzte Rest mit Wasserdampf ausgetrieben wurde, zeigte das DC des in Benzol aufgenommenen Rückstands nur unumgesetztes **8a**.

Umsetzung von N-Methyl-N-phenyl-p-toluolsulfonamid (9a) mit Butyllithium: 10 mmol **9a** in 100 ml THF werden bei Raumtemp. mit 1 Äquiv. Butyllithium versetzt. Die Farbe der Reaktionslösung wird hierbei schnell schmutzig-rotbraun. Nach 20 h wird wie üblich hydrolysiert und der Rückstand der organischen Phase über eine Säule (\varnothing 3 cm) an 250 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol als Laufmittel erfolgt keine Trennung. Mit Methylenchlorid erhält man bei *sehr* langsamer Elution

1. Umlagerungsprodukt **11a**, Schmp. 136°C (30%),
2. Gemisch Ausgangsstoff/Umlagerungsprodukt, Schmp. 78°C,
3. Ausgangsstoff **9a**, Schmp. 92°C.

GC-Untersuchung der bei der Hydrolyse anfallenden organischen Phase zeigte außerdem das Vorhandensein von N-Methylanilin an. Ausb.-Bestimmung mittels 1H -NMR-Spektrum ergab 78% Umlagerungsprodukt **11a**. — 1H -NMR ($CDCl_3$, D_2O): δ = 2.36 ppm (3H, s); 2.81 (3H, d, J = 5 Hz); 6.55–6.83 (\geq 2H, m); 7.17–7.53 (\geq 3H, m); 7.67–7.98 (3H, m). — IR: ν_{NH} 3488 cm^{-1} .

$C_{14}H_{15}NO_2S$ (261.3) Ber. C 64.34 H 5.79 N 5.36 S 12.27
Gef. C 64.27 H 5.76 N 5.27 S 12.15

Weitere Versuche wurden in Diäthyläther bei 34°C, 20 h, sowie in Äther und THF unter Standardbedingungen bei 0°C, 4 h ausgeführt (s. Tab. 2).

N-Methyl-2-(p-tolylsulfonyl)anilin (11a) durch Umlagerung von 9a mit Schwefelsäure: 10 mmol (2.6 g) **9a** werden im Becherglas mit 40 ml konz. Schwefelsäure 6 h auf 60–80°C erwärmt. Das Sulfonamid geht hierbei allmählich vollständig in Lösung. Dann gießt man auf 100 ml Eiswasser und neutralisiert vorsichtig mit KOH. Der Niederschlag wird abgesaugt und über eine Säule (\varnothing 3cm) an 200 g Kieselgel mit Methylenchlorid chromatographiert. Ausb. 300 mg (12%) **11a**, Schmp. 136°C (Mischprobe, IR-Vergleich).

N-(2-Jodphenyl)-N-methyl-p-toluolsulfonamid (10a): Methylierung von 12 g N-(2-Jodphenyl)-p-toluolsulfonamid mit 15 g Methyljodid/KOH in Äthanol/Wasser (4 h bei 50–60°C) liefert 7 g (56%) **10a**, Schmp. 105°C (aus Äthanol).

$C_{14}H_{14}JNO_2S$ (387.2) Ber. C 43.42 H 3.64 J 32.77 N 3.62 S 8.28
Gef. C 43.47 H 3.75 J 32.79 N 3.36 S 8.47

Umsetzung der Halogensulfonamide **9d** und **10a** mit Butyllithium bei -70°C mit anschließender Deuterolyse: Jeweils 500 mg **9d** bzw. **10a** in 80 ml Diäthyläther werden bei -70°C mit der äquimolaren Menge Butyllithium versetzt und 4 h gerührt. Dann hydrolysiert man mit einigen Tropfen D_2O und schüttelt mit Wasser aus. Der nach Abziehen des Lösungsmittels aus der organischen Phase erhaltene Rückstand liefert folgende $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3), die das Vorliegen von jeweils monodeuteriertem **9c** bzw. **10c** beweisen.

Aus Jodverbindung **10a**: $\delta = 2.41$ ppm (3 H, s); 3.18 (3 H, s); 6.95–7.35 (6 H, m); 7.42 (2 H, d, $J = 8$ Hz). Außerdem ist bei $\delta = 2.81$ ppm ein Duplett mit geringer Intensität zu sehen, das die Anwesenheit von etwa 4% Umlagerungsprodukt **11a** anzeigt.

Aus Bromverbindung **9d**: $\delta = 2.40$ ppm (3 H, s); 3.16 (3 H, s); 6.95–7.35 (7 H, m); 7.42 (1 H, d, $J = 8$ Hz). Ein völlig übereinstimmendes Spektrum erhält man bei gleicher Behandlung des unsubstuierten *N*-Methyl-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamids (**9a**).

Umsetzung von **10a** mit Butyllithium bei höheren Temperaturen: Wie oben wird **10a** bei -70°C mit Butyllithium versetzt. Dann läßt man das Reaktionsgemisch auf 0°C kommen. Die zunächst hellgelbe Färbung vertieft sich hierbei kontinuierlich. Schließlich wird noch 4 h gerührt, dann hydrolysiert und wie oben aufgearbeitet. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes zeigt ein Integrationsverhältnis des Dupletts bei $\delta = 2.8$ ppm zum Singulett bei 3.15 ppm von etwa 4:1. Es sind somit etwa 80% Umlagerungsprodukt **11a** entstanden.

Umsetzung von **9d** mit Butyllithium bei höheren Temperaturen: Gleiches Vorgehen wie im vorigen Ansatz mit **9d** bringt beim Erwärmen auf 0°C keine Farbvertiefung. Nach Hydrolyse und Aufarbeitung wie oben erhält man hauptsächlich debromiertes **9a**. Wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt, liegt die Menge an Umlagerungsprodukt **11a** unter 0.5%.

Umlagerungen cyclischer Sulfonamide

Die Darstellung der Arensulfonanilide **12** erfolgt nach der für die *N,N*-disubstituierten Sulfonamide gegebenen allgemeinen Vorschrift²⁰.

N-Phenylbenzolsulfonamid (**12a**): Ausb. 88%, Schmp. 110°C .

N-Phenyl-*p*-toluolsulfonamid (**12b**): Ausb. 90%, Schmp. 102°C .

N-p-Tolyl-*p*-toluolsulfonamid (**12c**): Ausb. 90%, Schmp. 115°C .

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der *o*-substituierten Sulfonanilide **14**: Jeweils 100 mmol der Arensulfonanilide **12** in 300 ml THF werden bei 0°C unter kräftigem Rühren mit 200–220 mmol Butyllithium versetzt. Die zunächst schwer zu rührende weiße Suspension wird bei Zugabe des zweiten Äquiv. Metallorganyl hellgelb und geht gegen Ende der Reaktion in eine fast klare Lösung über. Nach 1 h Nachrühren bei Raumtemp. gibt man 100 mmol des trockenen Aldehyds oder Ketons zu: Aceton wird hierzu kurz vor Gebrauch über Phosphorpentoxid destilliert, Benzaldehyd durch Vakuumdestillation gereinigt, Benzophenon aus Äthanol umkristallisiert und gut i. Vak. getrocknet. Nach vollständiger Zugabe der Carbonylverbindung rührt man noch 2–3 h und hydrolysiert dann mit verdünnter Salzsäure. Nach Ausschütteln mit Kochsalzlösung wird die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Es bleibt ein viskoser Rückstand von aromatischem Geruch zurück, der nur schwer aus Äthanol kristallisierbar ist und in der Regel sofort weiterverarbeitet werden kann. Nur das folgende Additionsprodukt mit Aceton wurde kristallisiert und charakterisiert.

2-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamid (**14b**): Schmp. 148°C . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.74$ ppm (6 H, s); 2.32 (3 H, s); 4.40 (1 H, s); 6.90–7.35 (7 H, m); 7.75 (1 H, d, $J = 8$ Hz); 8.14 (1 H, s, breit).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (305.4) Ber. C 62.93 H 6.27 N 4.59 S 10.50
Gef. C 63.00 H 6.00 N 4.56 S 10.49

Cyclisierung der o-substituierten Sulfonamide 14 zu den Sultamen 15: Die Derivate des Acetons können mit konz. Schwefelsäure cyclisiert werden. Dabei läßt man die rohen, viskosen Produkte mit 50–100 ml konz. Schwefelsäure über Nacht bei Raumtemp. stehen. Dann wird auf 400 ml Eiswasser gegossen und der schmierige Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man die reinen Sultame.

2,3-Dihydro-3,3-dimethyl-2-phenyl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (15a): Ausb. 35%, Schmp. 206°C.

2,3-Dihydro-3,3,5-trimethyl-2-phenyl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (15b): Ausb. 40%, Schmp. 176°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50 ppm (6H, s); 2.46 (3H, s); 7.27 (1H, s, breit); 7.33 (1H, d, breit, J = 8 Hz); 7.47 (5H, s); 7.71 (1H, d, J = 8 Hz).

C₁₆H₁₇NO₂S (287.4) Ber. C 66.87 H 5.96 N 4.87 S 11.16
Gef. C 66.91 H 6.08 N 5.02 S 11.08

2,3-Dihydro-3,3,5-trimethyl-2-(p-tolyl)-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (15c): Ausb. 38%, Schmp. 218°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.50 ppm (6H, s); 2.42 (3H, s); 2.50 (3H, s); 7.10–7.55 (6H, m); 7.75 (1H, d, J = 8 Hz).

C₁₇H₁₉NO₂S (301.4) Ber. C 67.74 H 6.35 N 4.65 S 10.64
Gef. C 67.49 H 6.61 N 4.37 S 10.74

Die Derivate von Benzaldehyd und Benzophenon werden durch 4 h Kochen mit 48proz. Bromwasserstofflösung cyclisiert. Nach Abkühlen saugt man ab, wäscht mit Wasser säurefrei und kristallisiert aus Äthanol um.

2,3-Dihydro-5-methyl-2,3,3-triphenyl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (15d): Ausb. 90%, Schmp. 216°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.34 ppm (3H, s); 6.80–7.50 (17H, m); 7.81 (1H, d, J = 8 Hz).

C₂₆H₂₁NO₂S (411.5) Ber. C 75.89 H 5.14 N 3.40 S 7.79
Gef. C 75.32, 75.96 H 5.38, 5.33 N 3.21 S 7.75

2,3-Dihydro-5-methyl-2,3-diphenyl-1,2-benzisothiazol-1,1-dioxid (15e): Ausb. 8%, Schmp. 228°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.36 ppm (3H, s); 6.00 (1H, s); 6.94 (1H, s, breit); 7.05–7.55 (≈ 11H, m); 7.78 (1H, d, J = 8 Hz).

C₂₀H₁₇NO₂S (335.4) Ber. C 71.62 H 5.11 N 4.18 Gef. C 71.08 H 5.22 N 3.96

Umsetzung der Fünfringsultame 15 mit Butyllithium: 1.0 g **15b** wird im Schlenkrohr in 50 ml THF mit 1 Äquiv. Butyllithium bei –70°C versetzt. Die gelbgrüne Lösung läßt man auf –20°C erwärmen und versetzt mit wenigen Tropfen D₂O. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 80% **19b**. — ¹H-NMR (CDCl₃): Duplett bei δ = 7.71 ppm verschwunden.

Läßt man bei gleichem Vorgehen auf Raumtemp. erwärmen und anschließend 60 h stehen, so erhält man nach Hydrolyse und Aufarbeiten ebenfalls 80% Ausgangsstoff (IR-Vergleich). Andere Produkte sind nicht vorhanden.

Gibt man jedoch bei Raumtemp. 1 weiteres Äquiv. Butyllithium zu, so verändert sich die Farbe der Reaktionslösung von gelbgrün über schmutzig-braun nach weinrot. 2 h Rühren und hydrolytisches Aufarbeiten liefert Kristalle vom Schmp. 168°C (aus Benzol). Ausb. 0.9 g (90%) *10,11-Dihydro-2,11,11-trimethyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (18b)*. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.62 ppm (6H, s); 2.37 (3H, s); 4.80 (1H, s, austauschbar mit D₂O); 7.00–7.70 (≈ 5H, m); 7.97 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2 Hz); 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz). — IR: ν_{NH} 3325 cm⁻¹.

C₁₆H₁₇NO₂S (287.4) Ber. C 66.87 H 5.96 N 4.87 S 11.16
Gef. C 66.87 H 5.92 N 4.99 S 11.06

10,11-Dihydro-11,11-dimethyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (18a): Wie vorstehend aus **15a**. Ausb. 95%, Schmp. 172°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.63 ppm (6H, s); 4.70 (1H, s, breit);

7.10–7.70 ($\approx 6\text{H}$, m); 7.99 (1H, dd, $J = 8$ und 1.5 Hz); 8.27 (1H, dd, $J = 8$ und 1.5 Hz). – IR: $\nu_{\text{NH}} 3325 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (273.4) Ber. C 65.91 H 5.53 N 5.12 S 11.73
Gef. C 66.05 H 5.40 N 5.20 S 11.65

10,11-Dihydro-2-methyl-11,11-diphenyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (18d): Aus **15d** entsteht unter denselben Bedingungen mit 2 Äquivv. Butyllithium ein Produktgemisch, das noch viel Ausgangsstoff enthält. Bei 24 h Reaktionszeit erhält man jedoch nach Hydrolyse und Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol **18d**, Ausb. 37%, Schmp. 248°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.15$ ppm (3H, s); 4.40 (1H, s, breit); 6.23 (1H, m); 6.88 (1H, s, breit); 7.00–7.55 ($\approx 13\text{H}$, m); 7.94 (1H, m); 8.27 (1H, d, $J = 8$ Hz). ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 2.09 (3H, s); 6.30 (1H, s, breit, austauschbar mit D_2O); 6.63 (1H, dd, $J = 8$ und 1.5 Hz, angedeutete *p*-Kopplung); 6.83 (1H, s, breit); 6.98–7.55 ($\approx 13\text{H}$, m); 7.80 (1H, dd, $J = 8$ und 2 Hz, angedeutete *p*-Kopplung); 8.19 (1H, d, $J = 8$ Hz).

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (411.5) Ber. C 75.89 H 5.14 N 3.40 S 7.79
Gef. C 75.91 H 5.22 N 3.19 S 7.70

15e ergibt mit 2 Äquivv. Butyllithium eine Reihe von stark polaren Produkten, von denen keines nach seinem DC-Verhalten als Umlagerungsprodukt in Frage kommt.

10,11-Dihydro-2,10-dimethyl-11,11-diphenyldibenzo[b,f][1,4]thiazepin-5,5-dioxid (23)

5-Methyl-2-[2-(methylamino)phenylsulfonyl]- α,α -diphenylbenzylmethanol (22): 5.0 g (20 mmol) **9a** in 50 ml THF werden bei 0°C mit 2 Äquivv. Butyllithium 1 h gerührt. Dann gibt man 3.6 g gut getrocknetes Benzophenon in 30 ml THF zu und läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Hydrolyse mit Kochsalzlösung wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Chromatographie über eine Säule (\varnothing 3 cm) an 200 g Kieselgel mit Benzol liefert nach 1 Liter Vorlauf 3.1 g (36%) reines Produkt **22**, Schmp. 155°C (aus Äthanol). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.14$ ppm (3H, s); 2.65 (3H, d, $J = 5$ Hz); 5.71 (1H, q, $J = 5$ Hz, austauschbar); 6.40–6.80 (4H, m); 6.90–7.50 (13H, m); 7.60 (1H, d, $J = 8$ Hz).

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ (443.6) Ber. C 73.11 H 5.68 N 3.16 S 7.23
Gef. C 72.95 H 5.81 N 3.14 S 7.30

Darstellung von 22 aus 11a: Wie oben werden 1.3 g (5 mmol) **11a** bei 0°C in 50 ml THF mit 2 Äquivv. Butyllithium metalliert und nach 1 h mit 0.9 g gut getrocknetem Benzophenon in 20 ml THF versetzt. Nach einer weiteren h wird hydrolysiert und wie oben aufgearbeitet: 40% **22** (Mischprobe).

Cyclisierung von 22 zu 23: 2.2 g **22** werden im Schlenkrohr unter Stickstoff mit einer Spatelspitze wasserfreiem Zinkchlorid 2 h auf 120°C erhitzt. Gegen Ende der Reaktion verfestigt sich die Schmelze. Nach Abkühlen nimmt man in Chloroform auf und schüttelt mit Wasser aus. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand in Äthanol aufgenommen, wobei sich sofort feine farblose Kristalle abscheiden. Ausb. 50%, Schmp. 254°C; wenig löslich in den meisten Lösungsmitteln, jedoch relativ gut in Chloroform. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.03$ ppm (3H, s); 2.69 (3H, s); 6.08 (1H, m); 6.80–7.50 ($\approx 12\text{H}$, m); 7.80–8.20 (4H, m).

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (425.6) Ber. C 76.21 H 5.45 N 3.29 S 7.53
Gef. C 76.13 H 5.51 N 3.19 S 7.38

Methylierung von 18d: 0.25 mmol **18d** aus der Umlagerung von Sultam **15d** werden im Schlenkrohrchen bei Raumtemp. in 20 ml THF mit 1 Äquiv. Butyllithium und anschließend mit Überschuß Methyljodid versetzt. Nach Hydrolyse und Ausschütteln mit Kochsalzlösung wird die organische Phase getrocknet und abrotiert. Der Rückstand kristallisiert bei Zugabe von wenig Äthanol sofort. Schmp. 254°C, Ausb. 60% **23** (Mischprobe, IR-Vergleich mit Produkt des vorstehenden Ansatzes).

N,N,N',N'-Tetraphenylsulfamid (**24b**)²²⁾

Diphenylsulfamoylchlorid (**24a**)²³⁾: 50 mmol Diphenylamin in 150 ml Äther werden mit Butyllithium lithiiert. Diese Amidlösung läßt man bei -70°C langsam zu einem Überschuß von frisch über P_2O_5 destilliertem Sulfurylchlorid in 50 ml Äther tropfen (exotherme Reaktion), wobei sich die Reaktionslösung grün färbt. Schließlich läßt man auf Raumtemp. erwärmen und hydrolysiert mit halbkonz. Salzsäure. Die Ätherphase wird nach Trocknen in der Kälte abrotiert, der Rückstand in Petroläther ($60-70^{\circ}\text{C}$) aufgenommen. Hierbei kristallisieren 4,3 g (32%) **24a**, aus Petroläther ($60-70^{\circ}\text{C}$) Schmp. 92°C .

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$ (267.7) Ber. C 53.83 H 3.76 Cl 13.24 N 5.23 S 11.98
Gef. C 53.83 H 3.71 Cl 13.19 N 5.08 S 12.02

24b: **24a** wird, wie bei der Darstellung der Benzolsulfonamide beschrieben, mit Diphenylamin umgesetzt. Ausb. 60%, Schmp. 208°C (Lit.²²⁾ $165-166^{\circ}\text{C}$). — Massenspektrum: m/e (rel.Intensität in %) = 78 (100); 167 (42.7); 168 (64.3); 169 (43.5); 232 (17.8); 336 (14.8); 400 (15.8); 401 (4.7).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (400.5) Ber. C 71.98 H 5.03 N 6.99 S 8.01
Gef. C 72.05 H 5.13 N 6.35 S 7.76

Umlagerung von 24b mit Butyllithium: Jeweils 400 mg (1 mmol) **24b** in 50 ml THF werden bei Raumtemp. mit 1.5 bzw. 4 Äquiv. Butyllithium 3 h gerührt (kräftige gelbe Färbung). Nach hydrolytischem Aufarbeiten wird über eine Säule (\varnothing 2 cm) an 50 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Ausb. (1.5 Äquiv. Butyllithium): 300 mg (75%) Umlagerungsprodukt **26b**, Schmp. 145°C , und 60 mg (15%) Ausgangsstoff **24b**; (4 Äquiv. Butyllithium): 320 mg (80%) **26b**. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.20$ ppm (1 H, s, breit, austauschbar); 6.60–7.48 ($\approx 15\text{H}$, m); 7.52–8.10 (4 H, m). — IR: ν_{NH} 3350 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (400.5) Ber. C 71.98 H 5.03 N 6.99 S 8.01
Gef. C 71.55 H 5.25 N 6.32 S 7.69
C 71.47 H 5.09 N 6.66 S 7.99

*Abbau von 2-Anilino-N,N-diphenylbenzolsulfonamid (26b)*²⁴⁾: 0.3 mmol (120 mg) **26b** in 40 ml Isopentylalkohol werden mit 2.3 g Natrium 2 h auf $130-140^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlen schüttelt man mit Wasser aus und destilliert die organische Phase i. Vak. Der Rückstand wird an 30 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Man erhält etwa 50 mg (98%) Produkt, das mit Diphenylamin keine Schmelzpunktsdepression zeigt (IR-Vergleich).

Thermolyse von 2a: 3.1 g (10 mmol) **2a** werden im Schlenkrohr unter Stickstoff mit einem Metallbad 3 h auf $220-230^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die schwarze Schmelze wird nach Abkühlen mit Benzol ausgekocht und die so gewonnene Lösung nach Einengen über eine Säule (\varnothing 3.5 cm) an 300 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Ausb.:

1. 150 mg (9%) Diphenylamin (IR-Vergleich),
2. 750 mg (24%) Umlagerungsprodukt **5a**, Schmp. 77°C (IR-Vergleich),
3. 1.1 g (35%) Ausgangsstoff **2a** (IR-Vergleich).

Wurde **2a** 6 h auf 270°C erhitzt, war kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen. Die Schmelze roch nach SO_2 und lieferte nach Säulenchromatographie 26% Umlagerungsprodukt **5a** (Mischprobe, IR-Vergleich).

Versuch zur Thermolyse von 9a: 1.0 g **9a** wird im Schlenkrohr unter Stickstoff mit einem Metallbad 4 h auf 250°C erhitzt, wobei sich die Schmelze schwarz färbt. Nach Abkühlen wird mit 50 ml

²²⁾ J. H. Pearson und C. C. Chappelow, US-Pat. 3336382 (1972) und 3534096 (1970) [C. A. **68**, 77950w (1968), und **74**, 22556r (1971)].

²³⁾ Analog H. Quast und F. Kees, *Synthesis* **1974**, 489. S. auch R. A. Abramovitch und K. Migashita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 2413.

²⁴⁾ Siehe D. Klamann und G. Hofbauer, *Chem. Ber.* **86**, 1246 (1953).

Benzol aufgenommen und filtriert. Rohausb. 850 mg (85%). Laut DC nur Ausgangsprodukt **9a**. Nach Umkristallisieren aus Äthanol mit Aktivkohle Schmp. 89°C (IR-Vergleich).

Bei gleichem Vorgehen erhält man bei 300°C (10 min) sowie bei 180°C mit Aluminiumchlorid ebenfalls nur Ausgangsstoff **9a**.

Versuch zur Thermolyse von 15d: 1.0 g **15d** wird im Schlenkrohr unter Stickstoff mit einem Metallbad 2 h auf 300°C erhitzt. Die Substanz sublimiert hierbei beträchtlich. Die Schmelze wird nach Abkühlen aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 90%, Schmp. 214°C. Nach Mischprobe und IR-Vergleich unverändertes Ausgangsprodukt.

[109/76]