

Aminalspaltungen mit aliphatischen Sulfonsäurechloriden

Horst Böhme* und Gerhard Pindur

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 19. Januar 1978

Im Gegensatz zu aromatischen Sulfonsäurechloriden, die Aminale allein unter Bildung von Iminiumsalzen und Sulfonsäureamiden spalten, können Methan-, Phenylmethan- und 2-Propan-sulfonylchlorid (**1 a, b, c**) auch über die Sulfene **10** als Zwischenprodukte reagieren. Neben Iminium- und Ammoniumchlorid (**5, 6**) sowie Sulfonsäureamid (**4**) erhält man Derivate der 2-Aminoethansulfonsäure (**8, 14**) und der α -Chloralkansulfinsäure (**13**). 1,1-Dimethylethansulfonylchlorid (**15**) wirkt auf das Aminoal **2** allein als Chlorwasserstoff- und Schwefeldioxid-Donator. Neben Iminium- und Ammoniumsalz (**5, 6**) entsteht ein Aminoal-Schwefeldioxid-Addukt (**17**), das bei der Hydrolyse neben Dimethylaminomethansulfonsäure (**19**) Dimethylammoniumhydrogensulfid (**18**) bildet.

Aminoal Cleavage Reactions with Aliphatic Sulfonyl Chlorides

In contrast to aromatic sulfonyl chlorides which effect cleavage of aminoal exclusively under formation of iminium salts and sulfonamides, reactions with methane-, phenylmethane- as well as 2-propane-sulfonyl chloride (**1 a, b, c**) can also proceed *via* sulfene intermediates. In addition to an iminium and ammonium chloride (**5, 6**) and the sulfonamide **4** also derivatives of the 2-aminoethanesulfonic acid (**8, 14**) and α -chloroalkanesulfonic acid (**13**) are obtained. The 1,1-dimethylethanesulfonyl chloride (**15**) is effective exclusively as a hydrogen chloride and sulfur dioxide donor to the aminoal **2**. In addition to the iminium and ammonium salts (**5, 6**) the formation of an aminoal-sulfur dioxide adduct takes place, which can be hydrolyzed to dimethylaminomethanesulfonic acid (**19**) and dimethylammonium hydrogensulfite (**18**).

Aromatische Sulfonsäurechloride spalten Aminale in Dialkyl(methylen)ammoniumchloride und Sulfonsäureamide¹⁾, aliphatische reagierten hingegen nicht nach diesem einfachen Prinzip. Ließ man beispielsweise äquimolare Mengen Methansulfonylchlorid (**1 a**) auf Bis(dimethylamino)methan (**2**) in Ether einwirken, so schied sich ein farblos Niederschlag aus, der nach der Analyse nur etwa 38% Methyleniminiumsalz **5** enthielt und daneben das Hydrochlorid des 2-(Dimethylamino)ethansulfonsäure-dimethylamids (**8 a**). In der Mutterlauge fand sich Methansulfonsäure-dimethylamid (**4 a**) neben etwa 45% nicht umgesetztem Methansulfonylchlorid (**1 a**), weshalb bei den folgenden Versuchen das Aminoal meist in 50proz. Überschuß eingesetzt wurde.

Die Bildung des Sulfonamids **8 a** war möglicherweise auf eine Sekundärreaktion des in erster Phase durch Aminoalsspaltung gebildeten Sulfonamids **4 a** und Iminiumsalzes **5** zurückzuführen. Eine derartige Aminomethylierung trat tatsächlich ein, wenn man die beiden Substanzen in Acetonitril mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzte, doch war in

¹⁾ H. Böhme und E. Kulow, Chem. Ztg. **102**, 64 (1978).

Ether keinerlei Umsetzung zu beobachten. Deshalb muß die Bildung von **8a** als Produkt der Aminalspaltung in etherischer Lösung bei Raumtemperatur auf einem anderen Wege erfolgt sein. Wenn man primär ähnlich wie bei der Aminalspaltung mit Acylhalogeniden²⁾ ein Additionsprodukt **3a** annimmt, so könnte dieses in Analogie zu den aromatischen Sulfonsäurehalogeniden in Sulfonamid **4a** und Iminiumsalz **5** zerfallen, es könnte aber auch unter Verlust von Halogenwasserstoff in das Zwitterion **7a** übergehen, das unter Umlagerung das Sulfonamid **8a** bildet. Der freigesetzte Chlorwasserstoff würde dann **8a** in das als Endprodukt isolierte Hydrochlorid überführen, könnte aber auch zur Spaltung einer zweiten Molekel Amino dien.

In analoger Weise reagierten Bis(dimethylamino)methan (**2**) und Phenylmethansulfonylchlorid (**1b**) in Ether. Es schied sich ein Gemisch von Dimethyl(methylen)ammoniumchlorid (**5**), Dimethylammoniumchlorid (**6**) und dem Hydrochlorid von 2-Dimethylamino-1-phenylethansulfonsäure-dimethylamid (**8b**) ab, während aus der Mutterlauge neben der Base **8b** Phenylmethansulfonsäure-dimethylamid (**4b**) isoliert wurde.

Die Umsetzung des durch einen sekundären Alkylrest charakterisierten 2-Propansulfonylchlorids (**1c**) mit Bis(dimethylamino)methan (**2**) verlief in den ersten Schritten ebenfalls analog. Der ausfallende Niederschlag enthielt neben Iminium- und Ammoniumchlorid **5** bzw. **6** das Hydrochlorid von 1,1-Dimethyl-2-(dimethylamino)ethansulfonsäure-dimethylamid (**8c**), daneben jedoch überraschenderweise die freie zwitterionische 1,1-Dimethyl-2-(dimethylamino)ethansulfonsäure (**14**). Ferner wurde aus der Mutterlauge durch Destillation neben geringen Mengen 2-Propansulfonsäure-dimethylamid (**4c**) als weiterer Bestandteil 2-Chlor-2-propansulfonsäure-dimethylamid (**13**) isoliert.

Die Bildung von **13** und **14** deutet auf das intermediäre Auftreten des Sulfens **10c**, dessen Entstehen aus dem Zwitterion **7c**, einem typischen Sulfen-Trialkylamin-Komplex^{3,4)}, verständlich ist. Das ambifunktionelle Sulfen **10c** könnte dann einerseits durch das Iminiumsalz **5** in „normaler Addition“ zum Sulfochlorid **9c** aminomethyliert werden; es könnte andererseits aber auch mit Dimethylammoniumchlorid (**6**) in „anomaler Addition“⁵⁾ das α -chlor-sulfonsäure Salz **11c** liefern. **9c** und **11c** würden dann weiter unter Bildung des Sulfonsäure-Sulfonsäure-Anhydrids **12** reagieren, das anschließend der Aminolyse zu **13** und **14** unterliegt. Jeweils im Verlauf dieses komplexen Geschehens freigesetzter Chlorwasserstoff kann dann wieder entweder **8c** in das als Endprodukt isolierte Hydrochlorid überführen oder zur Spaltung weiteren Amino dien.

Als aliphatisches, kein Proton in α -Stellung aufweisendes Sulfonylchlorid, bei dem die Möglichkeit einer Sulfenbildung entfällt, setzten wir Trichlormethansulfonylchlorid ein. Hier war selbst bei mehrtägigem Stehenlassen mit dem Amino **2** keinerlei Umsetzung zu beobachten; wahrscheinlich sind sterische Gründe dafür verantwortlich, gelingt es ja auch nicht, Trichlormethansulfonsäureester aus dem Chlorid und primären oder sekundären Alkoholen darzustellen⁶⁾. Ließen wir anschließend Bis(dimethylamino)methan (**2**) auf 1,1-Dimethylethansulfonylchlorid (**15**)⁷⁾ in Ether einwirken, so schied sich sofort

²⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

³⁾ G. Opitz, Angew. Chem. **79**, 161 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 107 (1967).

⁴⁾ J. S. Grossert und M. M. Bharadwaj, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1974**, 144.

⁵⁾ J. F. King, R. P. Beatson und J. M. Buchshriber, Can. J. Chem. **55**, 2323 (1977).

⁶⁾ E. S. Huyser in: N. Kharasch, Mechanisms of Reactions of Sulfur Compounds, Vol. 3, p. 87, Intra-Science Research Foundation, Santa Monica, California 1968.

⁷⁾ F. Asinger, P. Laue, B. Fell und G. Gubelt, Chem. Ber. **100**, 1696 (1967).

ein äquimolares Gemisch von Iminium- und Ammoniumsalz **5** bzw. **6** ab. Beim Einengen der Mutterlauge hinterblieb ein gelbes, stark nach Schwefeldioxid riechendes Öl, aus dem beim Behandeln mit 80proz. Ethanol farblose Kristalle der zwitterionischen Dimethylaminomethansulfonsäure (**19**) entstanden. Weder im Niederschlag noch in der eingengten Mutterlauge waren $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch *tert*-Butylgruppen zu erkennen.

Der Zerfall des thermolabilen 1,1-Dimethylethansulfonylchlorids (**15**) in Schwefeldioxid und *tert*-Butylchlorid ist bekannt⁷⁾. In Gegenwart des Amins tritt vermutlich eine 1,3-Dehydrohalogenierung mit anschließender Schwefeldioxid-Abspaltung ein, ähnlich einer Ramberg-Bäcklund-Reaktion. Dabei entstandenes Isobuten (**16**) dürfte seiner Flüchtigkeit wegen der Isolierung entgangen sein, während Chlorwasserstoff das Amino **2** zum Iminium- und Ammoniumsalz **5** bzw. **6** spaltete. Schwefeldioxid vermag bekanntlich mit tertiären Aminen recht stabile Charge-Transfer-Komplexe zu bilden^{8,9)}. Ein solches 1:2-Addukt **17** aus Bis(dimethylamino)methan und Schwefeldioxid konnte nach Analyse und Spektren das durch Einengen der Mutterlauge erhaltene gelbe Öl sein, das unterhalb von 5°C zu gelben, wachsartigen Kristallen erstarrte und bei der Hydrolyse neben Dimethylammoniumhydrogensulfit (**18**) die zwitterionische Dimethylaminomethansulfonsäure (**19**) bildete. Modellversuche unterstützen diese Annahme. So kam man zu den gleichen Ergebnissen, wenn ein Gemisch äquimolarer Mengen Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid in eine etherische Aminallösung eingeleitet wurde. Andererseits erhielt man durch Erwärmen einer wäßrigen Lösung von Dimethylamin, Formaldehyd und Natriumhydrogensulfit unter Rückfluß nach dem Erkalten und vorsichtigem Ansäuern Dimethylaminomethansulfonsäure (**19**), deren Natriumsalz bereits beschrieben ist¹⁰⁾.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Alle Umsetzungen wurden in sorgfältig getrockneten Schlißgeräten ausgeführt, die es erlaubten, die Reaktionsprodukte unter Reinststickstoff abzutrennen, gegebenenfalls umzukristallisieren oder zu waschen und zu trocknen. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel wurden jeweils vor der Verwendung sorgfältig gereinigt, frisch destilliert und getrocknet. — $^1\text{H-NMR}$ - bzw. IR-Spektren: Varian-Gerät T-60 bzw. Spektrophotometer Perkin-Elmer 257. — Massenspektren: Varian MAT 111, 70 eV. — Schmelzpunkte: Linström-Block.

Einwirkung von Bis(dimethylamino)methan (2) auf Methansulfonylchlorid (1a)

Da bei äquimolaren Umsetzungen ein Teil des Sulfonylchlorids unverändert zurückerhalten wurde, ließen wir 7.6 g (75 mmol) **2** in 100 ml Ether bei Raumtemp. zu 5.7 g (50 mmol) **1a** tropfen. Nach 2 h wurden die ausgeschiedenen Kristalle über eine Fritte abgesaugt, mit Ether gewaschen und bei 10^{-2} Torr getrocknet. Ausb. 4.5 g farblose, nach Formaldehyd und Amin riechende Kristalle, die an der Luft zerflossen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) fanden sich nebeneinander die Signale von Dimethyl(methylen)ammoniumchlorid (**5**) [$\tau = 1.87$ (s, CH_2), 6.08 (s, 2 CH_3)] und dem durch Umkristallisieren aus Chloroform zu erhaltenden Hydrochlorid des 2-(Dimethylamino)ethansulfonsäure-dimethylamids (**8a**) vom Schmp. 210°C (Lit.¹¹⁾ 193°C), Ausb. 1.9 g. —

⁸⁾ J. Grundnes und S. D. Christian, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2239 (1968).

⁹⁾ R. R. Lucchese, K. Haber und H. F. Schaefer III, J. Am. Chem. Soc. **98**, 7617 (1976).

¹⁰⁾ H. J. Backer und H. Mulder, Rec. Trav. Chim. Pay-Bas **52**, 454 (1933).

¹¹⁾ K. A. Petrow und A. A. Neimyskewa, Zh. Obshch. Khim. **29**, 1494 (1959) [Chem. Abstr. **54**, 8621 (1960)].

IR (KBr): 1330, 1135 cm^{-1} (SO_2). — $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): $\tau = 6.24$ (m, 2 CH_2), 6.84 (s, 2 CH_3), 6.97 (s, 2 CH_3).

$\text{C}_6\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (216.7) Ber. C 33.26 H 7.91 Cl 16.36 N 12.93 S 14.80
Gef. C 33.14 H 8.01 Cl 16.72 N 13.04 S 14.82

Das abfiltrierte Gemisch enthielt 52% Iminiumsalz **5**, wie sich durch Hydrolyse und Ermittlung von Formaldehyd nach der Dimedon-Methode¹²⁾ ergab. Wurde die wäbr. Lösung des Salzgemesches alkalisch gemacht und ausgeethert, so war die bei 69–75°C/10⁻² Torr übergehende Base **8a** (Lit.¹¹⁾ Sdp. 119–120°C/1.5 Torr) zu isolieren. Farblose wachsartige Kristalle, Schmp. 41°C. — IR (Film): 1320, 1135 cm^{-1} (SO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 7.17$ (s, 2 CH_3 sowie m, 2 CH_2), 7.77 (s, 2 CH_3). — MS (70 eV): $m/e = 180$ (11%, M^+), 58 (100%).

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (180.3) Ber. C 39.97 H 8.94 N 15.54 S 17.78
Gef. C 40.23 H 8.88 N 15.75 S 17.63

Die nach Abtrennung des Salzgemesches verbleibende Mutterlauge wurde eingengt und der Rückstand destilliert. Ausb. 1.8 g in der Vorlage erstarrendes Methansulfonsäure-dimethylamid (**4a**), Sdp. 55°C/10⁻² Torr, Schmp. 51°C (Lit.¹³⁾ 50–51°C). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 7.21$ (s, 2 CH_3), 7.32 (s, CH_3).

Durch 3stdg. Erhitzen von 6.15 g (50 mmol) Methansulfonsäure-dimethylamid (**4a**) und 7.0 g (75 mmol) Dimethyl(methylen)ammoniumchlorid (**5**) in Acetonitril unter Rückfluß und Rühren, anschließendes Einengen, Aufnehmen in Wasser und Ausetern nach Versetzen mit Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion wurden 4.0 g (44%) 2-(Dimethylamino)ethansulfonsäure-dimethylamid (**8a**) mit den oben angegebenen Eigenschaften erhalten.

Einwirkung von Bis(dimethylamino)methan (2) auf Phenylmethansulfonylchlorid (1b)

Analog der Umsetzung mit **1a** erhielt man ausgehend von 7.6 g (75 mmol) **2** und 9.5 g (50 mmol) **1b** 3.8 g eines Gemisches, das nach Formaldehydbestimmung und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 40% Iminiumsalz **5** neben Dimethylammoniumchlorid (**6**) und dem Hydrochlorid von 2-Dimethylamino-1-phenylethansulfonsäure-dimethylamid (**8b**) enthält. Durch Umkristallisieren des Gemisches aus 50proz. Ethanol erhielt man die freie Base **8b** als farblose Kristalle vom Schmp. 138°C. — IR (KBr): 1320, 1135 cm^{-1} (SO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.64$ (m, 5 arom. H), 5.74 (2t, CH), 6.90 (dd, CH_2), 7.47 (s, 2 CH_3), 7.83 (s, 2 CH_3). — MS (70 eV): $m/e = 256$ (2%, M^+), 58 (100%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (256.4) Ber. C 56.21 H 7.86 N 10.92 S 12.51
Gef. C 55.95 H 7.90 N 10.91 S 12.48

Die eingengte Mutterlauge enthielt neben restlicher Base **8b** 2.8 g (33%) Phenylmethansulfonsäure-dimethylamid (**4b**), das wiederholt aus Ethanol umkristallisiert wurde. Schmp. 101°C (Lit.¹⁴⁾ 101°C). — IR (KBr): 1320, 1140 cm^{-1} (SO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 2.73$ (m, 5 arom. H), 6.00 (s, CH_2), 7.47 (s, 2 CH_3).

Einwirkung von Bis(dimethylamino)methan (2) auf 2-Propansulfonylchlorid (1c)

Analog der Umsetzung mit **1a** wurden aus 7.6 g (75 mmol) **2** und 7.1 g (50 mmol) **1c** nach 20stdg. Stehenlassen im Kühlschrank 2.8 g eines gelblichen Gemisches erhalten, das nach Formaldehydbestimmung und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum etwa 38% Iminiumsalz **5** neben Dimethylammoniumchlorid (**6**) und 1,1-Dimethyl-2-(dimethylamino)ethansulfonsäure (**14**) bzw. dessen Hydrochlorid enthält.

¹²⁾ H. Roth und E. Heuser in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. II, S. 456, Thieme, Stuttgart 1953.

¹³⁾ I. G. Farbenindustrie AG (Erf. O. Eisleb) D.R.P. 735866 (22. April 1943) [Chem. Abstr. **38**, 4101 (1944)].

¹⁴⁾ C. K. Ingold, E. H. Ingold und F. R. Shaw, J. Chem. Soc. **1927**, 813.

Durch Umkristallisieren des Gemisches aus Ethanol erhielt man 1.2 g **14**, farblose, wasserlösliche Kristalle vom Zers.-P. ca. 300°C. — IR (KBr): 1375, 1165 cm⁻¹ (SO₂-O). — ¹H-NMR (D₂O): τ = 6.57 (s, CH₂), 7.04 (s, 2 CH₃), 8.64 (s, 2 CH₃).

C₆H₁₅NO₃S (181.3) Ber. C 39.75 H 8.34 N 7.73 S 17.68
Gef. C 39.52 H 8.29 N 7.92 S 17.75

Beim Einengen der Mutterlauge fielen zunächst 1.1 g Hydrochlorid von 1,1-Dimethyl-2-(dimethylamino)ethansulfonsäure-dimethylamid (**8c**) aus, farblose Kristalle vom Schmp. 208°C (aus Acetonitril). — ¹H-NMR (CF₃CO₂D): τ = 6.40 (s, CH₂), 6.87 (s, 2 CH₃), 6.97 (s, 2 CH₃), 8.47 (s, 2 CH₃).

C₈H₂₁ClN₂O₂S (244.8) Ber. C 39.26 H 8.65 Cl 14.48 N 11.44 S 13.10
Gef. C 39.27 H 8.82 Cl 14.38 N 11.55 S 13.18

Der hinterbleibende, ölige Rückstand lieferte nach der Destillation 2.1 g 2-Chlor-2-propan-sulfinsäure-dimethylamid (**13**), farblose Flüssigkeit, die sich unter Braunfärbung zersetzte. Sdp. 42°C/10⁻² Torr. — IR (Film): 1080 (SO), 670 cm⁻¹ (C-Cl). — ¹H-NMR (CCl₄): τ = 7.21 (s, 2 CH₃), 8.34 (s, 2 CH₃). — MS (70 eV): *m/e* = 169 (0.7%, M⁺), 93 (100%).

C₅H₁₂ClNOS (169.7) Ber. C 35.40 H 7.13 Cl 20.89 N 8.26 S 18.88
Gef. C 35.35 H 7.22 Cl 20.45 N 8.23 S 18.89

Einwirkung von Bis(dimethylamino)methan (2) auf 1,1-Dimethylethansulfonylchlorid (15)

Analog der Umsetzung mit **1a** wurden 7.6 g (75 mmol) **2** mit 7.8 g (50 mmol) **15** bei -5°C umgesetzt. 3.7 g farblose Kristalle schieden sich allmählich ab und wurden abgetrennt, sie enthielten nach Formaldehydbestimmung und ¹H-NMR-Spektrum neben Dimethylammoniumchlorid (**6**) etwa 49% Iminiumsalz **5**. Beim Einengen der Mutterlauge schied sich ein stark nach Schwefeldioxid riechendes Öl ab, das bei 0-5°C zu gelben wachsartigen Kristallen erstarrte; es war schwer in Kohlenstofftetrachlorid und leicht in Methylenchlorid mit gelber Farbe (λ_{max} = 272 nm) löslich. — ¹H-NMR: τ = 6.51 (s, CH₂), 7.61 (s, 4 CH₃).

Beim Eintragen in Wasser entstand unter Erwärmung eine farblose Lösung. 127.2 mg Subst.: 10.65 ml 0.1 N I, für Addukt **17** (C₅H₁₄N₂ · 2 SO₂, Molmasse 230.3) ber. 11.05 ml. Beim Versuch, **17** aus 50proz. Ethanol umzukristallisieren, entstanden farblose Kristalle von Dimethylamino-methansulfonsäure (**19**). Schmp. 155°C. — IR (KBr): 1200, 1045 cm⁻¹ (SO₃-). — ¹H-NMR (D₂O): 5.67 (s, CH₂), 6.90 (s, 2 CH₃).

C₃H₉NO₃S (139.2) Ber. C 25.88 H 6.52 N 10.07 S 23.04
Gef. C 26.07 H 6.46 N 10.18 S 22.79