

Synthesen mit N,N'-disubstituierten Schwefelsäurediamiden. VII<sup>1)</sup>

## Über den Mechanismus der KIRSANOW-Reaktion

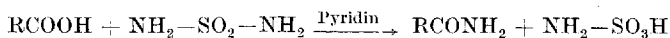
VON RUDOLF SOWADA

### Inhaltsübersicht

Bei der Umsetzung von p-Nitrobenzoesäure mit 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid in Pyridin bei 125 °C entsteht mit 89proz. Ausbeute N-Isobutyl-p-nitrobenzamid. Die gleiche Verbindung bildet sich bei der Umsetzung von p-Nitrobenzoesäure mit 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid in Pyridin. Eine Umamidierung von p-Nitrobenzamid mit Diäthylamidoschwefelsäure zu N,N-Diäthyl-p-nitrobenzamid unter den Bedingungen der KIRSANOW-Reaktion gelang nicht.

---

Im Jahre 1949 veröffentlichten KIRSANOW und SOLOTOW<sup>2)</sup> eine neue Methode zur direkten Amidierung von Carbonsäuren mittels Sulfamid durch Erhitzen in trockenem Pyridin auf etwa 100 °C, im folgenden KIRSANOW-Reaktion genannt:



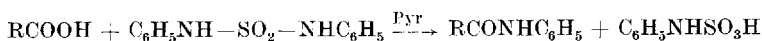
In wäßriger Lösung läßt sich diese Umsetzung nicht durchführen, es erfolgt stets eine Hydrolyse des Schwefelsäurediamids. Beim Erhitzen der Reaktionskomponenten ohne Pyridin setzt die Reaktion erst bei etwa 125—130° ein, und man erhält neben dem Carbonsäureamid auch noch das Nitril. In Pyridin betragen die Ausbeuten an Amid zwischen 70 und 96% der Theorie, je nach Art der eingesetzten Carbonsäure. Sulfonsäureamide vermögen erst ab 200—250° Carbonsäuren zu amidieren<sup>2)</sup>).

Zur Untersuchung des Reaktionsmechanismus der direkten Amidierung von Carbonsäuren wurden von KIRSANOW und Mitarbeitern auch Umsetzungen mit substituierten Schwefelsäurediamiden durchgeführt, wobei bevorzugt das N,N-disubstituierte Carbonsäureamid (KIRSANOW-Produkt) erhalten wurde:

<sup>1)</sup> VI. Mitteilung: R. SOWADA, J. prakt. Chem. **33**, 240 (1966).

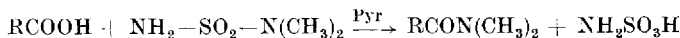
<sup>2)</sup> A. W. KIRSANOW u. Ju. M. SOLOTOW, J. allg. Chem. (russ.) **19**, 2201 (1949).

a) 1,3-Diphenylschwefelsäurediamid liefert Phenylamide mit Ausbeuten um 90% der Theorie<sup>3)</sup>:

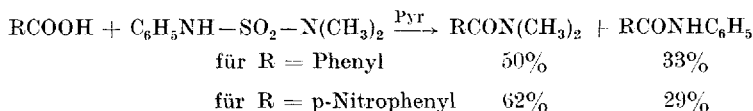


Mit Ameisensäure entsteht das Diphenylformamidin  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}=\text{NC}_6\text{H}_5$ .

b) Bei der Umsetzung von 1,1-Dimethylschwefelsäurediamid mit Carbonsäuren entsteht als einziges Reaktionsprodukt das Dimethylamid (KIRSANOW-Produkt<sup>4)5)</sup>:



c) Mit trisubstituierten Schwefelsäurediamiden bildet sich ein Gemisch von mono- und disubstituiertem Amid, wobei das Disubstitutionsprodukt vorherrscht<sup>6)7)</sup>:



d) Tetrasubstituierte Schwefelsäurediamide wie  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  und  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  sind nicht mehr in der Lage, Carbonsäuren zu amidieren<sup>6)7)</sup>.

Aus diesen Beispielen folgt offensichtlich, daß zur erfolgreichen Amidierung einer Carbonsäure mit substituierten Schwefelsäurediamiden mindestens 1 Wasserstoffatom am Stickstoff des Schwefelsäurediamids vorhanden sein muß. KIRSANOW gibt daher folgenden Reaktionsmechanismus an<sup>7)</sup>:



Dieser von KIRSANOW angegebene Reaktionsmechanismus steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen der Acylierung<sup>8)</sup> und Alkylierung<sup>9)</sup> von Schwefelsäurediamiden. Bei der Untersuchung der Acylierung wurde festgestellt, daß die Acylgruppe eine erhebliche Schwächung der Schwefel-Stickstoff-Bindung gegenüber dem Angriff nukleophiler Teilchen bewirkt, während Alkylgruppen die Resistenz der Amide gegenüber nukleophilen Teilchen

<sup>3)</sup> A. W. KIRSANOW u. N. L. JEGOROWA, J. allg. Chem. (russ.) **22**, 1612 (1952).

<sup>4)</sup> A. W. KIRSANOW, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **1950**, 426.

<sup>5)</sup> A. W. KIRSANOW u. J. U. M. SOLOTOW, J. allg. Chem. (russ.) **21**, 1166 (1951).

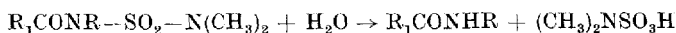
<sup>6)</sup> A. W. KIRSANOW, J. allg. Chem. (russ.) **23**, 223 (1953).

<sup>7)</sup> A. W. KIRSANOW, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **1952**, 710.

<sup>8)</sup> IV. Mitteilung: R. SOWADA, J. prakt. Chem. **26**, 184 (1964).

<sup>9)</sup> III. Mitteilung: R. SOWADA, J. prakt. Chem. **25**, 88 (1964).

erhöht. Falls eine Hydrolyse der Acylschwefelsäurediamide einsetzt, muß folgendes Amid entstehen (Hydrolyseprodukt):



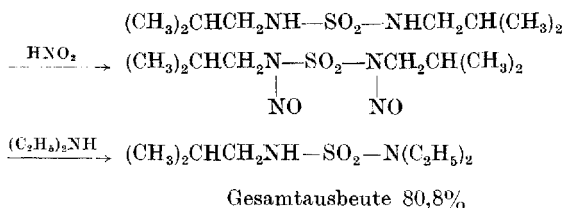
Da bei der Umsetzung von  $\text{NH}_2-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  mit Carbonsäuren aber das KIRSANOW-Produkt entstand, kann dessen Bildung nicht auf die Hydrolyse des Acylschwefelsäurediamides zurückzuführen sein.

Eine der möglichen Ursachen für die Entstehung der disubstituierten Carbonsäureamide könnte die Umamidierung des primär entstandenen Hydrolyseproduktes sein. *p*-Nitrobenzamid unterliegt jedoch bei  $115^\circ$  in Pyridin keiner Umamidierung durch Anilin<sup>6)</sup>. Wie eigene Versuche zeigten, vermag auch Diäthylamidosphwefelsäure in Pyridin bei  $125^\circ$  *p*-Nitrobenzamid nicht zum Diäthylamid umzuamidieren.

Zur Aufklärung der Bildungsweise des KIRSANOW-Produktes wurde daher die Umsetzung von *p*-Nitrobenzoesäure mit 1,3-Diisobutyl- bzw. 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid untersucht.

Bei dreistündigem Erhitzen von *p*-Nitrobenzoesäure mit 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid in Pyridin auf  $125^\circ$  konnte das *N*-Isobutyl-*p*-nitrobenzamid mit einer Ausbeute von 89% der Theorie isoliert werden. Dieser Versuch zeigt, daß auch 1,3-Dialkylschwefelsäurediamide in Pyridin Carbonsäuren ebenso glatt amidieren wie 1,3-Diarylschwefelsäurediamide. 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid in Pyridin bewirkt jedoch keine Umamidierung von *p*-Nitrobenzamid.

Das für die weitere Untersuchung benötigte 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid wurde durch Nitrosierung von 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid und nukleophile Verdrängung des Isobutylnitrosamino-Restes mit Diäthylamin nach der bereits beschriebenen Methode<sup>10)</sup> dargestellt:

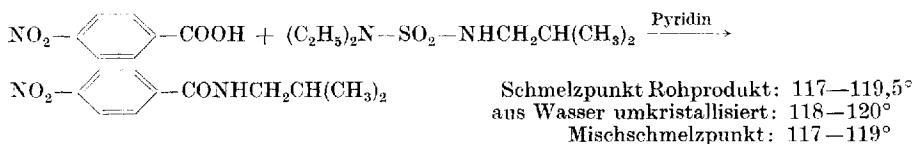


Die loc. cit. mit primären Aminen beschriebene Methode zur Umamidierung von Schwefelsäurediamiden ist also auch auf sekundäre Amine anwendbar.

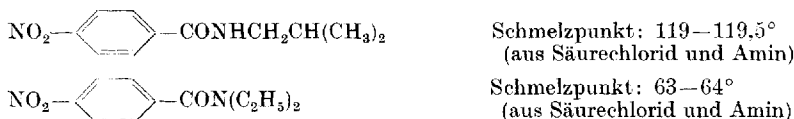
Bei der Umsetzung von 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid mit *p*-Nitrobenzoesäure in Pyridin bei  $125^\circ$  entstand als alleiniges Reaktionspro-

<sup>10)</sup> V. Mitteilung: R. SOWADA, J. prakt. Chem. **29**, 328 (1965).

dukt N-Isobutyl-p-nitrobenzamid mit Ausbeuten von 64–71% der Theorie:

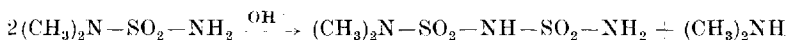


Zum Vergleich:

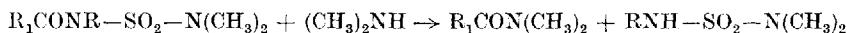


Der Schmelzpunkt des Rohproduktes zeigte keine Veränderung nach dem Umkristallisieren aus Wasser oder Zumischen von N-Isobutyl-p-nitrobenzamid (aus p-Nitrobenzoylchlorid und Isobutylamin); Zumischen des Diäthylamids ergab jedoch eine deutliche Depression des Schmelzpunktes. Diese Experimente zeigen, daß nur das normale Hydrolyseprodukt bei der Umsetzung von p-Nitrobenzoesäure mit 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid entstanden war.

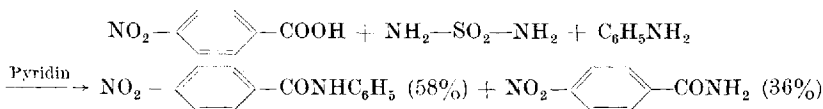
Erhitzt man 1,1-Dimethylschwefelsäurediamid mit verdünnter Natronlauge oder auch mit Pyridin, so tritt eine Kondensation ein; es entweicht jedoch kein Ammoniak, sondern Dimethylamin<sup>5)</sup>:



Dieses Dimethylamin kann nun eine Aminolyse der Acylschwefelsäurediamide nach folgendem Schema bewirken:

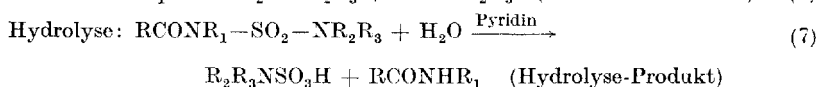
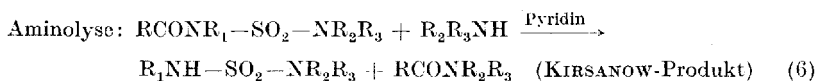
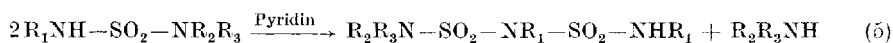
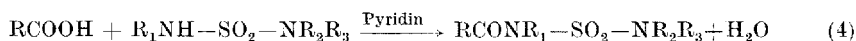


Die Acylschwefelsäurediamide wirken in diesem Fall als Acylierungsmittel. Bei der Umsetzung von p-Nitrobenzoesäure mit Sulfamid in Pyridin in Gegenwart von Anilin bildet sich tatsächlich in erheblicher Menge das p-Nitrobenzanilid<sup>7)</sup>:



Wie eigene Versuche ergaben, ist 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid ebenso wie die 1,3-Dialkylschwefelsäurediamide stabil gegenüber Natronlauge und wird von dieser nicht verändert, auch nicht von Pyridin. Da sich bei der Einwirkung von Pyridin auf dieses trisubstituierte Schwefelsäurediamid kein Diäthylamin bildet, ist das Auftreten des normalen Hydrolyseproduktes verständlich.

Für den Mechanismus der KIRSANOW-Reaktion ergibt sich nun folgendes Schema:



Die Besonderheit der KIRSANOW-Reaktion besteht demnach in einer neuen Methode zur Acylierung von Schwefelsäurediamiden durch Erhitzen mit Carbonsäuren in Pyridin unter Bildung der nukleophil leicht angreifbaren Acylschwefelsäurediamide<sup>8)</sup>.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem KOFER-BOËTIUS-Heiztisch bestimmt.

#### Diäthylamidosphwefelsäure $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NSO}_3\text{H}$

Analog der Vorschrift von AUDRIETH und SVEDA<sup>11)</sup> werden 146 g = 2 Mol Diäthylamin in 400 ml  $\text{CHCl}_3$  auf  $-20^\circ\text{C}$  abgekühlt und bei dieser Temperatur 43,4 ml = 0,66 Mol Chlorschwefelsäure zugetropt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abdestilliert, bis ein dicker Brei hinterbleibt. Nach dem Verdünnen des Breies mit Benzol wird gut gekühlt und vom nicht gelösten Diäthylamin-Hydrochlorid abfiltriert. Zum Filtrat gibt man eine wäßrige Lösung von 210 g  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , erhitzt  $\frac{1}{2}$  Stunde zum Sieden und filtriert erneut. Aus dem Ba-Salz wird die Diäthylamidosphwefelsäure durch Zugabe einer Lösung von 35,5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 150 ml Wasser in Freiheit gesetzt. Nach dem Absaugen dampft man das Filtrat im Vakuum ein und trocknet den festen Rückstand über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  im Vakuumexsikkator.

Kristalle, Schmelzpunkt  $80-85^\circ\text{C}$  [Lit.<sup>12)</sup>:  $89^\circ\text{C}$ ], stark hygroskopisch; Ausbeute 88,6 g = 86,7% der Theorie.

#### Umsetzung von Benzoesäure mit 1,3-Dibutylschwefelsäurediamid

20,8 g = 0,1 Mol 1,3-Dibutylschwefelsäurediamid<sup>13)</sup>, 12,2 g = 0,1 Mol Benzoesäure und 50 ml Pyridin werden 4 Stunden bei  $115-120^\circ\text{C}$  gehalten. Anschließend wird das Pyridin weitgehend im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, zweimal mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser, verdünnter Natronlauge und wiederum mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  wird der Äther abdestilliert, zuletzt im Wasserstrahlvakuum.

<sup>11)</sup> L. F. AUDRIETH u. M. SVEDA, J. org. Chemistry **9**, 89 (1949).

<sup>12)</sup> O. W. WILLCOX, Amer. chem. J. **32**, 446 (1904); C. **1905** I/13.

<sup>13)</sup> I. Mitteilung: R. SOWADA, J. prakt. Chem. **20**, 310 (1963).

Ausbeute an N-Butylbenzamid 16,8 g = 97,7% der Theorie;  $n_D^{20}$  1,5340 N-Butylbenzamid (aus Benzoylchlorid und Butylamin):  $n_D^{20}$  1,5345.

### N-Isobutyl-p-nitrobenzamid

Aus p-Nitrobenzoylchlorid und Isobutylamin in Äther und Umkristallisieren aus Wasser.

Feine Nadeln, Schmelzpunkt 119–119,5 °C [Lit.<sup>14</sup>): 121,5–122 °C].

### N,N-Diäthyl-p-nitrobenzamid

Aus p-Nitrobenzoylchlorid und Diäthylamin in Äther und Umkristallisieren aus 30proz. wäBrigem Äthanol.

Derbe Nadeln, Schmelzpunkt 63–64 °C [Lit.<sup>15</sup>): 64–65 °C].

### Umsetzung von p-Nitrobenzoesäure mit 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid

4,16 g = 0,02 Mol 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid<sup>13</sup>) und 3,34 g = 0,02 Mol p-Nitrobenzoesäure werden in 10 ml Pyridin 3 Stunden bei 125 °C erhitzt. Das Pyridin wird im Vakuum abdestilliert, der viskose Rückstand in Methanol aufgenommen, unter Rühren in verdünnte Salzsäure eingetroppt und der Niederschlag abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure mit Wasser sowie mit verdünntem Ammoniak gewaschen und getrocknet.

Ausbeute an N-Isobutyl-p-nitrobenzamid 3,8 g = 89,6% der Theorie; Schmelzpunkt 117–119 °C; Mischschmelzpunkt mit obiger Substanz 117–119 °C.

### 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid

Aus 20,8 g = 0,1 Mol 1,3-Diisobutylschwefelsäurediamid<sup>13</sup>) und 20,7 g = 0,3 Mol Natriumnitrit in 100 ml Wasser und 100 ml CCl<sub>4</sub> wird durch Zugabe von 20 ml konzentrierter Salzsäure die Dinitrosylverbindung<sup>10</sup>) hergestellt.

Die anfallende Tetralösung wird sofort unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser zu 45 ml Diäthylamin gegeben. Dann entfernt man das Kältebad, läßt unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt, wenn die Gasentwicklung beendet ist, noch 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die Tetralösung mit 100 ml konzentrierter Salzsäure 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Dann wird abgekühlt, die Tetralösung mit Wasser neutral gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 14,9–16,9 g = 71,6–80,8% der Theorie;  $K_{p.,7}$  112 °C,  $n_D^{20}$  1,4516,  $d_4^{20}$  1,0423; Öl von brenzlichem Geruch, löslich in konzentrierter Salzsäure.

$C_8H_{20}N_2O_2S$  (208,330) ber.: C 46,12%; H 9,68%; N 13,45%; S 15,39%;  
gef.: C 46,16%; H 10,14%; N 13,60%; S 15,01%.

<sup>14</sup>) R. M. HERBST, C. W. ROBERTS, H. T. F. GIVENS u. E. K. HARVILL, J. org. Chemistry **17**, 262 (1952).

<sup>15</sup>) H. ERLLENMEYER, J. P. JONG u. E. SORKIN, Helv. Chim. Acta **29**, 1960 (1946).

**Umsetzung von p-Nitrobenzoesäure mit 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid**

3,34 g = 0,02 Mol p-Nitrobenzoesäure, 4,16 g = 0,02 Mol 1,1-Diäthyl-3-isobutylschwefelsäurediamid und 10 ml Pyridin werden 3 Stunden auf 125 °C erhitzt. Dann wird das Pyridin weitgehend im Vakuum abdestilliert, der Rückstand unter Rühren mit verdünnter Salzsäure aufgenommen, der Niederschlag abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure, mit Wasser und anschließend mit verdünntem Ammoniak gewaschen und getrocknet.

Ausbeute an N-Isobutyl-p-nitrobenzamid: 2,7–3,0 g = 63,7–70,7% der Theorie; Schmelzpunkt 117–119 °C; aus Wasser umkristallisiert Schmelzpunkt 118–120 °C; Mischschmelzpunkt mit obigem Amid 117–119 °C.

Leuna-Merseburg, Institut für Anorganische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. November 1965.