

DIETER KLAMANN und EBERHARD FABIENKE

S_NcA -Reaktionen an der Sulfonylgruppe von
Arylsulfonsäureverbindungen, IV¹⁾

Der Mechanismus der Sulfonamid-Uamidierung und -Entalkylierung durch Aminsalze

Aus dem Institut für Technische Chemie der Technischen Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. HERBERT KÖLBEL)

(Eingegangen am 16. August 1958)

Die Uamidierung von Sulfonamiden durch Aminsalze ist eine S_NcA -Reaktion an der Sulfonylgruppe, die neben der Beeinflussung durch sterische Effekte besonders von der relativen Elektronendichte am Sulfonamid-Stickstoff abhängig ist. Elektronenanziehende Gruppen am Stickstoff oder an der SO_2 -Gruppe benachteiligen die Uamidierungsreaktion, erleichtern dagegen die Alkylabspaltung. Elektronendonatoren begünstigen die S_NcA -Uamidierung infolge relativer Negativierung des Sulfonamid-Stickstoffs. Eine Unterscheidung zwischen Entalkylierung und Uamidierung gelang eindeutig mit Hilfe radioaktiv markierten *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-[anilids-[1- ^{14}C]]. — Vergleiche mit S_N -Reaktionen an der Sulfonylgruppe von Arylsulfonamiden zeigen, daß bei einer relativen Negativierung des Stickstoffatoms die S_NcA -Reaktionen, bei einer verstärkten Positivierung dagegen die S_N -Reaktionen begünstigt sind. Analog bedingt der Elektronegativitätsunterschied zwischen dem Sauerstoff und dem Stickstoff, daß Sulfonsäure-phenolester den reinen S_N -Reaktionen wesentlich leichter unterliegen als den S_NcA -Umsetzungen, während die Amide bei den letzteren Reaktionen die größere Reaktivität zeigen.

Nach systematischen Untersuchungen über den Mechanismus der Sulfonamid-Spaltung durch Säuren²⁾ wurde die durch Aminsalze bewirkte Uamidierung von Sulfonamiden aufgefunden³⁾. Auf Grund des Einflusses der verschiedenen Amidreste konnte bereits damals eine S_NcA -Reaktion⁴⁾ an der Sulfonylgruppe wahrscheinlich gemacht werden³⁾.

Unabhängig von uns haben J. M. KOGAN und W. M. DSIOMKO⁵⁾ nach vergeblichen Versuchen, durch freie Amine eine Uamidierung zu erzielen, die gleiche Reaktion gefunden. Die Autoren haben ihre Untersuchungen auf wenige aromatische Vertreter beschränkt und in ihrer zweiten Arbeit einen Mechanismus diskutiert, der unseren

¹⁾ Als I. — III. Mitteil. gelten: I. D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Mh. Chem. **84**, 62 [1953]; II. D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Liebigs Ann. Chem. **581**, 182 [1953]; III. D. KLAMANN, Liebigs Ann. Chem. **583**, 63, 66 [1953].

²⁾ D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Mh. Chem. **84**, 62 [1953].

³⁾ D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Liebigs Ann. Chem. **581**, 182 [1953]; Dissertation G. HOFBAUER, Techn. Hochschule Wien 1952/1953.

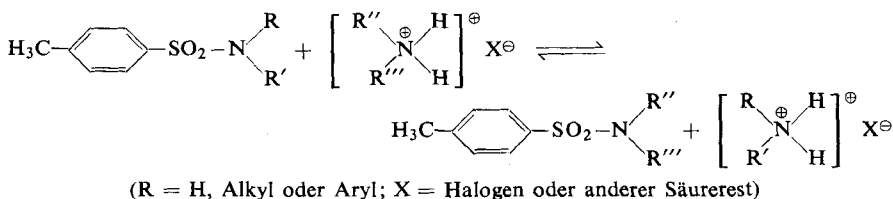
⁴⁾ Bezeichnung nach C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Cornell Univ. Press, Ithaka, New York 1953, S. 334, 343, 344: S_N -Reaktion der konjugierten Säure (conjugated acid).

⁵⁾ J. allg. Chem. (russ.) **21** (83), 1891 [1951]; **23** (85), 1234 [1953]; C. **1952**, 6046; **1954**, 2749.

Ergebnissen widerspricht. Wir haben daher die *S_NC*A-Umamidierung der Sulfonamide weiter eingehend untersucht.

ZUR UMAMIDIERUNGSREAKTION

Die Reaktion mit Aminsalzen läßt sich nicht nur in der Schmelze, sondern mit Vorteil auch in geeigneten, hochsiedenden Lösungsmitteln durchführen. Als gut brauchbar erwiesen sich z. B. die den eingesetzten Hydrochloriden zugrunde liegenden Amine (Anilin, *N*-Äthyl-anilin etc.) oder besonders Phenole (Tab. 1, 2, 4 und 5). Bei Umamidierungen in Phenol als Lösungsmittel wurden unter den eingehaltenen Bedingungen keine nachweisbaren Mengen Phenolester gebildet, obwohl die analoge Einwirkung von Salzen *tertiärer* Amine (z. B. Pyridin-hydrochlorid) auf Sulfonamide in glatter Reaktion die entsprechenden Phenolester der Sulfonsäuren lieferte⁶⁾.



Tab. 1. Umamidierungen von *p*-Toluolsulfonamiden mit Amin-hydrochloriden
(Reaktionstemperatur $200 \pm 2^\circ$, unter Rühren)

Vers. Nr.	<i>p</i> -Toluolsulfonamid m Mol	Aminsalz m Mol	Lösungsmittel	Reakt.-zeit Min.	<i>p</i> -Toluolsulfonamid gebildet % d. Th. ⁷⁾	wiederge- wonnen, % d. Einsatzes
1	<i>N</i> -Äthylanilid	10	Anilin · HCl	20	—	7.3
2	<i>N</i> -Äthylanilid	10	Anilin · HCl	20	2 ccm Anilin (22 mMol)	39.3
3	<i>N</i> -Äthylanilid	10	Anilin · HCl	20	2 ccm Phenol	6.7
4	<i>N</i> -Äthylanilid	10	Anilin · HCl	20	20 mMol <i>p</i> -Chloranilin	22.3
5	<i>N</i> -Äthylanilid	10	Pyridin · HCl	20	2 ccm Anilin	67.2
6	<i>N</i> -Äthylanilid	20	(CH ₃) ₄ NJ	20	100 mMol Anilin	67.6 ^{*)}
7	Anilid	10	Piperidin · HCl	20	—	81.8
8	Anilid	10	Piperidin · HCl	20	1 g Phenol	84.3
9	Anilid	10	Piperidin · HCl	20	1 g Phenol	82.7
10	<i>p</i> -Anisidid	10	Piperidin · HCl	20	—	81.3
11	<i>p</i> -Anisidid	10	Piperidin · HCl	20	1 g Phenol	79.9
12	<i>N,N</i> -Diäthyl- amid	20	(CH ₃) ₄ NJ	20	100 mMol Anilin · 90	85.2 ^{*)}

^{*)} Lebhaftes Trimethylamin-Entwickeln.

In Abänderung unserer früheren Arbeitsweise haben wir jetzt alle Versuche unter intensivem Rühren und bei weitgehender Temperaturkonstanz durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit wurde durch Parallelumsetzungen sowohl für die Durchführung in der Schmelze als auch in Lösungsmitteln bewiesen. Die Ausbeute bei Reaktionen

⁶⁾ Diplomarbeit E. FABIENKE, Techn. Universität Berlin 1957.

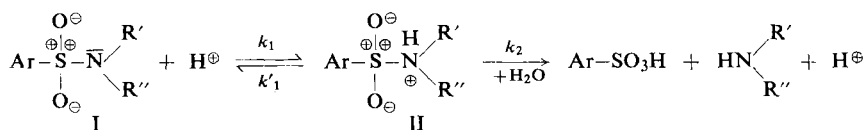
⁷⁾ Alle Ausbeuten beziehen sich auf eingesetztes Sulfonamid.

in der Schmelze (200°, 25 Min. Reaktionszeit) konnte durch Rühren teilweise um 15–25% gesteigert werden.

Bei Anwendung von Phenol als Lösungsmittel ging der Umsatz unter sonst gleichen Bedingungen trotz Konzentrationsverringerung gegenüber der Reaktion in der Schmelze nicht zurück, während in Anilin ein starker Rückgang zu verzeichnen war. Neben der Konzentrationsabnahme könnte hierfür auch eine Schwächung der Aktivität des Aniliniumions verantwortlich sein.

EINFLUSS DER SUBSTITUENTEN AM SULFONAMID-STICKSTOFF

Für die Säurespaltungen²⁾ wie für die S_NCA -Umamidierung³⁾ von *p*-Toluolsulfonamiden spielt die, wenn auch schwache, Basizität der Sulfonamidgruppe eine entscheidende Rolle. Bei den Säurespaltungen z. B. geht die Basizitätskonstante K_b des Sulfonamids im Sinne des Reaktionsschemas⁸⁾



in die Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung ein, gleichgültig ob die erste oder die zweite Stufe geschwindigkeitsbestimmend ist. Für den zweiten Fall z. B. gilt bei großem Wasserüberschuß und infolge Ausbleibens der Rückreaktion

$$RG = k_2 \cdot \text{II} = k_2 \cdot \text{I} \cdot K_b \cdot [\text{H}^\oplus] \quad (1)$$

Bei Alkylierung wird der Sulfonamid-Stickstoff durch den +I-Effekt des Alkylrestes in seiner Basizität gesteigert. Obwohl die S—N-Bindung im Grundzustand durch den I-Effekt der Alkylreste für die nucleophile Austauschreaktion am Sulfonylschwefel noch ungünstiger polarisiert wird, gehen *N*-alkylsubstituierte Sulfonamide (zumindest im Falle niederer Alkylreste) S_NCA -Reaktionen leichter ein als die entsprechenden *N*-arylsubstituierten Vertreter; bereits dies läßt die Folgerung zu, daß die Protonanlagerung an den Stickstoff entscheidend für die Lösung der S—N-Bindung sein dürfte.

Haften Arylreste am Amid-Stickstoff, so kommt es infolge des —E- und —I-Effektes derselben zu einer Verringerung von K_b und einer Senkung der Reaktionsgeschwindigkeit der Umamidierung.

Unsere Beobachtungen über die Auswirkungen von *N*-Aryl- und *N*-Alkylresten werden durch Untersuchungen über die Änderung der Löslichkeit von *p*-Toluolsulfaniliden⁹⁾ unterstützt. Das Löslichkeitsverhältnis Säure/Wasser ist am größten beim Übergang zum *N*-Äthylanilid und sinkt bei längeren Alkylresten wieder ab, was hauptsächlich einer sterischen Hinderung zuzuschreiben sein wird.

Neben den Einflüssen, die durch den verschiedenartigen Charakter der Stickstoff-Substituenten bedingt sind, konnten wir sowohl bei der Säurespaltung²⁾ als auch bei der S_NCA -Umamidierung der Sulfonamide mit zunehmender Kettenlänge der *n*-Alkylreste eine immer stärker werdende Resistenz gegenüber der Einwirkung von

⁸⁾ Unabhängig von den verschiedenen Auffassungen über die Natur der S—O-Bindungen werden die Sulfonylgruppen mit semipolaren Bindungen formuliert.

⁹⁾ R. L. SHRINER, J. D. OPPENLANDER und R. S. SCHREIBER, J. org. Chemistry 4, 588 [1939].

Säuren oder Aminsalzen feststellen, die ebenfalls auf die zunehmende sterische Behinderung zurückzuführen ist.

Bei den Umamidierungen des Pyrrolidids, Piperidids und Hexamethylenimids der *p*-Toluolsulfonsäure zeigte sich weiterhin, daß die Reaktivität dieser Amide mit zunehmender Ringgröße abnimmt (Tab. 2). Im Vergleich zum *N,N*-Diäthylamid wurde das Pyrrolidid wesentlich leichter umamidiert. Unter Berücksichtigung der praktisch gleichen Basizitätskonstanten der zugrunde liegenden Amine müssen diese Ergebnisse ebenfalls durch sterische Faktoren erklärt werden.

Tab. 2. Sterische Effekte bei S_N - und S_NA -Reaktionen von *p*-Toluolsulfonamiden

eingesetztes <i>p</i> -Toluolsulfonamid	S_NA -Umamidierung*)		S_N -Alkoholat-Spaltung**)		pK_b^{25} der Base
	% zurück- gewonnenes Sulfonamid	<i>p</i> -Toluol- sulfanilid % d. Th.?)	% zurück- gewonnenes Sulfonamid	Amin % d. Th.?)	
<i>N,N</i> -Diäthylamid	89.8	8.1	54.5	29.2	2.89
Pyrrolidid	81.4	16.2	0.0	92.5	2.88
Piperidid	86.2	13.7	10.5	80.7	2.79
Hexamethylenimid	93.3	4.9	27.7	70.2	—
<i>N</i> -Äthyl- β -naphthylamid	41.1	57.5	0.0	99.9	—
<i>N</i> -Methyl- α -naphthylamid	82.4	16.3	24.0	68.3	—

*) 10 mMol Sulfonamid, 20 mMol Anilin·HCl, 2 ccm Anilin; 25 Min. bei $200 \pm 2^\circ$ unter Rühren.

**) 20 mMol Sulfonamid, 150 ccm 51 gew.-proz. Natriumisoamylatlösung in Isoamylalkohol; 6 Stdn. bei Siedetemperatur unter Rühren.

Interessanterweise trafen wir bei der Sulfonamid-Spaltung durch Alkoholate (reine S_N -Reaktion am Sulfonyl-Schwefel) die gleichen Verhältnisse an, während sich auf Grund der unterschiedlichen Mechanismen alle elektronischen Effekte entgegengesetzt auswirken¹⁰⁾. Besonders diese Beobachtung weist auf die Bedeutung der sterischen Effekte hin.

In Tab. 2 sind überdies die Umamidierungen des *N*-Äthyl- β - und *N*-Methyl- α -naphthylamids der *p*-Toluolsulfonsäure angeführt; offenbar infolge sterischer Behinderung durch den *peri*-Wasserstoff wird das Derivat des α -Naphthylamins wesentlich schwerer umgesetzt, so daß auch in diesem Falle eine Analogie zur Alkoholat-Spaltung existiert.

Tab. 3. Zeitabhängigkeit der S_NA -Umamidierung von
N,N-Diäthyl- und *N*-Äthyl-*N*-phenyl-*p*-toluolsulfonamid mit Anilin-hydrochlorid
(10 mMol Sulfonamid, 10 mMol Anilin·HCl; $205 \pm 2^\circ$ unter Rühren)

Sulfonamid	Reaktionszeit Min.	% wiedergewonnenes Sulfonamid	Sulfanilid % d. Th.?)
<i>N,N</i> -Diäthyl- <i>p</i> - toluolsulfonamid	25	65.0	31.8
	120	25.6	72.3
	270	15.2	84.5
<i>N</i> -Äthyl- <i>p</i> -toluol- sulfanilid	25	18.1	79.1
	120	12.1	86.1

Die Versuche der Tab. 3 zeigen, daß *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid bei praktisch gleichem Endumsatz wesentlich rascher durch Anilin-hydrochlorid im Mol.-Verhältnis 1:1 umamidiert wird als das *N,N*-Diäthyl-*p*-toluolsulfonamid.

¹⁰⁾ D. KLAMANN und H. BERTSCH, Chem. Ber. **91**, 212, 1427, 1688 [1958].

Mit Hilfe von Salzen der zur Umsetzung nicht mehr befähigten *tertiären* Amine sind die entsprechende Hydrolyse der Sulfonamide³⁾ und die Überföhrungsreaktion in Phenolester⁶⁾ dagegen unter gleichen Bedingungen glatt durchzuföhren. Der Grund für die bevorzugte Umsetzung der Amine liegt wohl in deren stärker nucleophilem Charakter.

Die Umsetzung von *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid mit Anilin-hydrochlorid in *p*-Chloranilin im Mol.-Verhältnis 1:2:2 lieferte praktisch gleiche Mengen Anilid und *p*-Chloranilid (Tab. 1, Vers. 4). Wie zu erwarten, konkurrieren die beiden Basen miteinander nach Einstellung der Protonenübertragungs-Gleichgewichte. Die Umamidierung des *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilids mit Hilfe von Pyridin-hydrochlorid in Anilin föhrte nur zu der halben Anilidausbeute wie der Versuch mit Anilin-hydrochlorid (Tab. 1, Vers. 2 und 5).

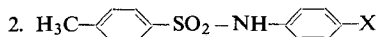
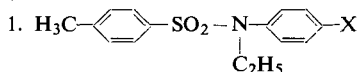
ZUR PROTONENAKTIVITÄT DER AMINSALZE

Hinsichtlich der Protonenaktivität der Salze organischer Basen konnte eine ähnliche Reihenfolge beobachtet werden, wie sie bei den *S_NC_A*-Reaktionen der entsprechenden Tosyl-Verbindungen festgestellt worden ist. Die relative Spaltwirkung der nachstehenden Aminhydrochloride gegenüber β -Naphtholäthyläther — und damit ihre Protonenwirksamkeit — nahm in folgender Richtung ab¹¹⁾: Pyridin·HCl, Anilin·HCl, *N*-Äthylanilin·HCl, Äthylamin·HCl, Diäthylamin·HCl. Mit abnehmender Basenstärke nimmt die Protonenaktivität der Kationsäure zu. Eine einfache Beziehung zwischen der Katalyse der Umamidierung und dem pK_s der Kationsäure ist wegen des nichtwäörigen Mediums nicht zu erwarten.

EINFLUSS VON ACCEPTOR- UND DONATORGRUPPEN IM *N*-PHENYLREST

Zur Bestätigung des oben dargelegten Mechanismus haben wir die Umamidierung von *p*-substituierten *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfaniliden mit Anilin-hydrochlorid untersucht. Da bei der *p*-Chlor- und der *p*-Nitro-Verbindung eine teilweise Entalkylierung auf-

Tab. 4. Einfluß von Substituenten auf die *S_NC_A*-Umamidierung. — 1. 10mMol *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfarylid + 20mMol Anilin·HCl; 25 Min. bei $200 \pm 2^\circ$ unter Röhren. 2. 10mMol *p*-Toluolsulfarylid + 20mMol Piperidin·HCl; 2 Std. bei $200 \pm 2^\circ$ in 1 g Phenol unter Röhren

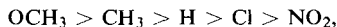


Substituent X	Elektronischer Effekt von X	Versuchsreihe 1		Versuchsreihe 2	
		% <i>p</i> -Toluol- sulfanilid ⁷⁾	% Ausgangs- material	% <i>p</i> -Toluol- sulfonsäure- piperidid ⁷⁾	% Ausgangs- material
NO ₂	−I, −E	69.1	30.8 *)	5.8	57.8
Cl	−I > +E	89.9	9.8 *)	10.6	82.9
H		90.7	7.3	12.5	84.3
CH ₃	+I	93.0	5.7	13.5	85.8
OCH ₃	+E > −I	93.7	5.0	14.9	79.9

*) Nebenreaktion: Teilweise Entalkylierung.

¹¹⁾ D. KLAMANN und E. SCHAEFFER, Mh. Chem. **84**, 814 [1953]; zum Mechanismus der Ätherspaltung durch Pyridinsalze vgl. auch H.-J. BIELIG und A. REIDIS, Chem. Ber. **89**, 550 [1956].

trat, wurde zur weiteren Erhärtung auch die Reaktion der alkylfreien *p*-substituierten *p*-Toluolsulfanilide mit Piperidin-hydrochlorid studiert (Tab. 4). Es zeigte sich in beiden Fällen eine eindeutige Abnahme der Umamidierung in der Reihenfolge

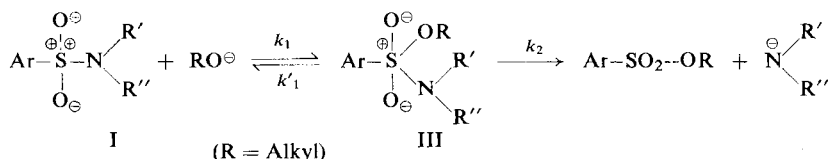


also im Sinne der σ -Werte der HAMMETTschen Regel. Die Umamidierungsgeschwindigkeiten gehen den Basizitäten der Aniline und damit derer Sulfonylverbindungen parallel.

Ein Vergleich der Substituenteneffekte bei der $\text{S}_{\text{N}}\text{CA}$ -Umamidierung und der S_{N} -Alkoholat-Spaltung¹⁰⁾ der *p*-Toluolsulfonamide zeigt, daß Elektronenacceptoren bei beiden Reaktionsarten etwa die gleiche relative Wirkung, aber entgegengesetzte Richtung haben.

In der *RG*-Gleichung der $\text{S}_{\text{N}}\text{CA}$ -Umamidierung dürften sich bei Substitution des *N*-Phenylrestes K_b und k_2 gleichzeitig gegensinnig ändern, wobei K_b auf Grund der experimentellen Ergebnisse offenbar den größeren Einfluß besitzt, wenn man von sterischen, Löslichkeits- und Dissoziationsunterschieden sehr ähnlich konfigurierter Substanzen absieht.

Bei der S_{N} -Alkoholat-Spaltung der Sulfonamide¹⁰⁾ ist die *RG*-Konstante dagegen weitgehend von der Polarisierung der $\text{S}-\text{N}$ -Bindung abhängig, wodurch sich der entgegengesetzte Gang der Geschwindigkeiten bei Substitution des *N*-Phenylkerns erklärt. Selbst wenn man dieser Reaktion ein vorgeschaltetes Gleichgewicht mit der Zwischenstufe eines pentacovalenten Schwefels mit sp^3d -Hybridisierung gemäß nachstehender Formel zuordnen will, läßt sich die obige Beobachtung erklären. Das Sulfon-



amid würde als *Lewis*-Säure wirken, und die Reaktionsgeschwindigkeit würde stark von der Konstanten K_S abhängen. Sieht man wiederum die zweite Stufe als *RG*-bestimmend an, so ergibt sich Gleichung 2 (eine Rückreaktion ist unmöglich):

$$RG = k_2 \cdot \text{III} = k_2 \cdot K_S \cdot \text{I} \cdot [\text{RO}^\ominus] \quad (2)$$

Hier dürften bei Substitution des Arylrestes k_2 und K_S aber parallel laufen.

Im Zusammenhang mit der Acceptor-Donator-Wirkung sei auch unsere Beobachtung erwähnt, daß Sulfonsäure-phenolester und Sulfonamide die gleichen Reaktionen eingehen. Während die Phenolester jedoch den reinen S_{N} -Reaktionen wesentlich leichter unterliegen als den $\text{S}_{\text{N}}\text{CA}$ -Umsetzungen, zeigen die Amide bei den letzteren Reaktionen die größere Reaktivität. Es ist dies zweifellos auf die wesentlich geringere Basizität der Sulfonsäure-phenolester zurückzuführen. In den Phenolestern ist daher die Polarisierung der SO_2-O -Bindung für eine S_{N} -Reaktion im günstigeren Sinne beeinflusst, die Protonanlagerung aber (wie stets bei den entsprechenden Sauerstoff-Verbindungen) gegenüber dem Stickstoffderivat benachteiligt.

EINFLUSS DER SULFONSÄURERESTE

Nachdem sich eine Beeinflussung der S_NC_A-Umamidierung der *p*-Toluolsulfonamide durch die am Stickstoff haftenden Reste erwiesen hatte, haben wir die Auswirkung der an der Sulfonylgruppe befindlichen Kohlenwasserstoffreste untersucht. Zu diesem Zwecke wurden die *N*-Äthylanilide der Benzol- und *p*-Toluol- sowie der α - und β -Naphthalinsulfonsäure mit Anilin-hydrochlorid unter gleichen Bedingungen zur Reaktion gebracht; die Ergebnisse zeigt Tab. 5.

Tab. 5. Einfluß des Sulfonsäurerestes bei der S_NC_A-Umamidierung von *N*-Äthyl-sulfaniliden mit Anilin-hydrochlorid in Anilin

(10mMol Sulfonamid, 20mMol Anilin · HCl, 2 ccm Anilin; 25 Min. bei 200 ± 2° unter Rühren)

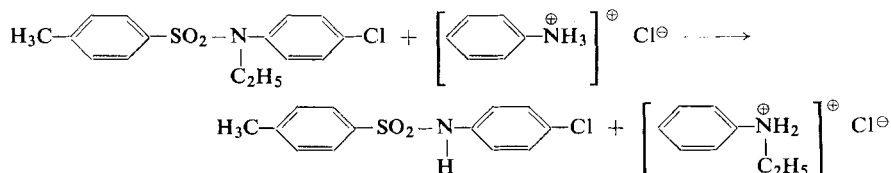
<i>N</i> -Äthylanilid der	gebildetes Sulfanilid % d. Th.7)	% wiedergewonnenes <i>N</i> -Äthylsulfanilid
Benzolsulfonsäure	55.6	43.1
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	59.8	39.3
β -Naphthalinsulfonsäure	46.9	52.9
α -Naphthalinsulfonsäure	52.0	47.7

Das Benzolsulfonsäurederivat wurde etwas schwerer umamidiert als das der *p*-Toluolsulfonsäure, wie dies auf Grund des + I- und Hyperkonjugationseffektes der *p*-Methylgruppe zu erwarten ist. Bei der S_N-Reaktion mit Alkalialkoholaten wurde das *N*-Äthyl-benzolsulfanilid leichter angegriffen¹⁰⁾, so daß sich auch in diesem Falle die Gegenläufigkeit der Auswirkung gleicher organischer Reste bei den beiden Reaktionen erweist.

Von den Äthylaniliden der α - und β -Naphthalinsulfonsäure wurde die α -Verbindung interessanterweise etwas besser umamidiert (Tab. 5).

ENTALKYLIERUNGEN AM SULFONAMID-STICKSTOFF

Die Umamidierungen des *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-nitranilids und -*p*-chloranilids mit Anilin-hydrochlorid waren von einer teilweisen Entalkylierung am Stickstoff begleitet. Unter den eingehaltenen Bedingungen (25 Min. bei 200°) wurden im zweiten Falle im „gebildeten *p*-Toluolsulfonsäureanilid“ 4.3% *p*-Chloranilid und im restierenden „Anilin-hydrochlorid“ 5.0% *p*-Chloranilin nachgewiesen. Das bei der



Reaktion gebildete *N*-Äthyl-*p*-chloranilin-hydrochlorid enthält Äthylanilin-hydrochlorid in einer Menge, die 14.1% des eingesetzten *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-chloranilids entsprach. Die Entalkylierung scheint also zu ca. 14–15% erfolgt und der abgespaltene Äthylrest praktisch quantitativ an den Stickstoff des Anilin-hydro-

chlorids übergewechselt zu sein. Diese Beobachtung wurde bisher bei vielen Entalkylierungen am Sauerstoff¹²⁾ oder Stickstoff¹³⁾ mit Hilfe von Aminsalzen gemacht.

Ähnliche Verhältnisse wie beim *N*-Äthyl-*p*-chloranilid lagen beim *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-nitranilid vor. Die Entalkylierung war hier offenbar noch stärker, doch trat gleichzeitig beträchtliche Verharzung auf.

Auch bei Übertragung unserer Stickstoff-Entalkylierung mit Hilfe von Salzen tertiärer Basen¹³⁾ (besonders Pyridin oder α -Picolin) auf *p*-Toluolsulfonamide konnten wir eine Alkylabspaltung beobachten; die Verharzung war jedoch wesentlich stärker als beim Einsatz von Carbonsäureamiden. Aus diesem Grunde haben wir nur kurze Reaktionszeiten (25 Min. bei 200°) und das Mol.-Verhältnis Sulfonamid:Pyridin·HCl = 1:2 angewandt. Unter diesen Bedingungen konnten sowohl beim *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-chloranilid als auch beim entsprechenden *N*-Äthylanilid trotz merklicher Zersetzung die alkylfreien Sulfanilide isoliert werden. Infolge der wesentlich stärkeren Verharzung nach 7 Stdn. Reaktionszeit konnte bei einem früheren Versuch¹⁴⁾ der Einwirkung von Pyridin-hydrochlorid auf *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid kein *p*-Toluolsulfanilid gefaßt werden.

Bisher fanden sich nur Angaben über Entalkylierungen am Stickstoff von Sulfonamiden, wenn es sich um leicht als Kation abspaltbare (z.B. tertiäre oder ungesättigte) Alkylreste handelte¹⁵⁾. Kürzlich hat V. WOLF bei Anwendung unserer Entalkylierungsmethode¹³⁾ beim *N*-Allyl-, *N*-Propargyl- und auch *N*-Propyl-*p*-toluolsulfanilid ebenfalls Alkylabspaltung beobachtet¹⁶⁾. Etwa gleichzeitig mit unseren Versuchen hat A. RIECHE mit unserer Umamidierungsmethode an Amiden *p*-substituierter Benzolsulfonsäuren bei Einwirkung von Äthylamin-hydrochlorid auf die betreffenden *N*-Äthylanilide gleichfalls eine Entäthylierung festgestellt¹⁷⁾.

Um den Beweis zu erbringen, daß es sich bei der S_NcA -Umamidierung der Sulfonamide auch in jenen Fällen, bei denen eine „Umalkylierung“ möglich wäre, um eine echte „Umamidierung“ handelt, haben wir *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-[anilid-[1-¹⁴C]] mit Anilin·HCl umgesetzt. Während das zurückgewonnene Äthylanilid und das aus dem entstandenen Äthylanilin dargestellte Sulfonamid praktisch die gleiche, volle Aktivität besaßen, war das gebildete *p*-Toluolsulfanilid vollkommen inaktiv. Das aus dem überschüssigen Anilin-hydrochlorid gewonnene Anilid zeigte dagegen eine geringe Aktivität, deren Stärke darauf schließen ließ, daß das bei der Umamidierung gebildete Äthylanilin-hydrochlorid sekundär zu etwa 2% entäthyliert worden sein muß. Abgesehen von seiner Bedeutung für den Mechanismus der Umamidierung zeigt dieser Versuch, daß in einer Schmelze von Anilin- und Alkylanilin-hydrochlorid ein Austausch des Alkylrestes stattfindet.

¹²⁾ D. KLAMANN und E. SCHAFER, Mh. Chem. **84**, 814 [1953]; vgl. dort weitere Literatur.

¹³⁾ D. KLAMANN und E. SCHAFER, Chem. Ber. **87**, 1294 [1954].

¹⁴⁾ D. KLAMANN und G. HOFBAUER, Liebigs Ann. Chem. **581**, 186, 196 [1953].

¹⁵⁾ G. R. CLEMO und W. H. PERKIN jr., J. chem. Soc. [London] **125**, 1804 [1924]; W. J. HICKINBOTTOM, ebenda **1923**, 1070; F. BERGMANN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 761 [1946]; F. KURZER und J. R. POWELL, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2531; R. H. WILEY, C. C. KETTERER und S. F. REED, J. Amer. chem. Soc. **76**, 4996 [1954]; P. A. BRISCOE, F. CHALLENGER und P. S. DUCKWORTH, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1755.

¹⁶⁾ V. WOLF und D. RAMIN, Liebigs Ann. Chem. **610**, 67 [1957].

¹⁷⁾ Private Mitteilung von Herrn Prof. Dr. A. RIECHE; Diplomarbeit L. ZIPFEL, Universität Jena, 1957.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁶⁾

Umamidierung unter Rühren ohne Lösungsmittel

N-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid: 2.75 g (10 mMol) *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid und 2.59 g (20 mMol) Anilin-hydrochlorid wurden 25 Min. unter gleichmäßigem Rühren auf $200 \pm 2^\circ$ erhitzt, die Schmelze in Wasser gegossen, etwas Salzsäure und dann Äther zugegeben und bis zur Lösung aller Komponenten geschüttelt. Die Ätherphase wurde mit 5–10-proz. Natronlauge erschöpfend ausgezogen und das gebildete *p*-Toluolsulfanilid im alkalischen Extrakt mit Salzsäure ausgefällt, filtriert, gewaschen und getrocknet: 2.244 g (90.7 % d. Th.⁷⁾, Schmp. 103° . Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 0.201 g (7.3 % des Einsatzes) an *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid, Schmp. 87° . Die salzsaure, wäßrige Phase mit den Aminsalzen wurde gegebenenfalls nach Überführung derselben in die Tosyl-Verbindungen nach HINSBERG getrennt.

Die übrigen Versuche wurden analog durchgeführt.

N-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-chloranilid: Aus 3.098 g (10 mMol) Äthyl-*p*-chloranilid und 20 mMol Anilin·HCl wurden unter den vorstehenden Bedingungen 0.304 g Äthyl-*p*-chloranilid (9.8 % d. Einsatzes), Schmp. 103.5° , und 2.224 g „Anilid“ (89.9 % d. Th.), Roh-Schmp. 95° , gewonnen. Das gebildete „Anilid“ enthielt 0.69 % Cl; das entspricht 5.47 Gew.-% *p*-Chloranilid (0.1225 g = 0.435 mMol). Somit waren 4.35 % d. Th. entalkyliertes Sulfonamid enthalten.

Aus der wäßr. Phase wurden die Amine in Freiheit gesetzt und in die *p*-Toluolsulfonyl-Verbindungen übergeführt:

a) 2.6 g „Äthyl-*p*-chloranilid“ (84 % d. Th.), Roh-Schmp. 95° . Dieses „Äthyl-*p*-chloranilid“ enthielt nur 10.02 % Cl (ber. 11.77 %), d. h. nur ca. 85 % bestanden aus der Chlorverbindung. Es waren 0.39 g *p*-Toluolsulfonsäure-äthylanilid enthalten, d. s. 1.41 mMol. 14.1 % des mit dem Äthyl-*p*-chloranilid eingesetzten Äthylrestes fanden sich somit als Äthylanilid wieder.

b) 1.92 g „Anilid“ (38.8 % d. Einsatzes), Roh-Schmp. $96\text{--}97^\circ$. Das „Anilid“ enthielt 0.93 % Cl, d. s. 7.38 Gew.-% *p*-Chloranilid (0.142 g = 0.5 mMol). 5 % des als Sulfonamid eingesetzten Äthyl-*p*-chloranilins waren daher entalkyliert im restierenden Anilin·HCl enthalten.

N-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-nitranilid: 6.407 g (20 mMol) Äthyl-*p*-nitranilid und 5.184 g (40 mMol) Anilin·HCl lieferten analog 1.974 g „Äthyl-*p*-nitranilid“ (30.8 % d. Einsatzes), Roh-Schmp. 72° , und 3.406 g „Anilid“ (68.8 % d. Th.), Roh-Schmp. $98\text{--}98.5^\circ$.

Die Amine wurden in die Tosyl-Verbindungen übergeführt. Aus beiden „*p*-Toluolsulfonsäureaniliden“ konnten durch Extraktion mit kaltem Alkohol ca. 15 Gew.-% *p*-Toluolsulfonsäure-*p*-nitranilid vom Schmp. $188\text{--}191^\circ$ isoliert werden. Das aus dem restierenden „Anilin·HCl“ dargestellte Produkt enthielt außerdem die bei $217\text{--}219^\circ$ schmelzende Bis-*p*-toluolsulfonyl-Verbindung des *p*-Nitranilins.

Bei den Schmelzreaktionen des *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-chlor- und -*p*-nitranilids konnte eine Erhöhung des Umsatzes durch Rühren nicht beobachtet werden. Der Grund lag offenbar darin, daß die Hydrochloride der gebildeten *p*-substituierten *N*-Äthyl-aniline bei der Reaktionstemperatur (200°) bereits thermisch dissoziieren und der entweichende Chlorwasserstoff eine Durchmischung der Reaktionsmasse bewirkt.

Umamidierung in Lösungsmitteln

N-Äthyl-*N*-[β -naphthyl]-*p*-toluolsulfonamid: 3.25 g (10 mMol) Äthyl- β -naphthylsulfonamid und 2.59 g (20 mMol) Anilin·HCl wurden in 2 ccm Anilin 25 Min. auf $200 \pm 2^\circ$ unter

Rühren erhitzt. Bei üblicher Aufarbeitung wurden 1.424 g (57.5 % d. Th.) *p*-Toluolsulfanilid und 1.335 g (41.1 % d. Einsatzes) Äthyl- β -naphthylamid isoliert.

N-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid (Tab. 1, Vers. 3): 2.754 g (10 mMol) Äthylanilid und 20 mMol Anilin·HCl wurden nach Zugabe von 2 ccm Phenol 25 Min. unter Rühren auf $200 \pm 2^\circ$ erhitzt. Neben 0.185 g (6.7 % d. Einsatzes) Äthylanilid wurden wie üblich 2.291 g (92.6 % d. Th.) Anilid gewonnen.

Die übrigen Versuche wurden analog durchgeführt.

Bei den Umsetzungen des *N*-Äthyl-*N*-phenyl- und des *N,N*-Diäthyl-*p*-toluolsulfonamids mit Anilin in Gegenwart von Tetramethylammoniumjodid wurde nur im ersten Falle *p*-Toluolsulfanilid gebildet (Tab. 1, Vers. 6 und 12). Das Auftreten von Trimethylamin und der unscharfe Rohschmelzpunkt des wiedergewonnenen *N*-Äthylanilids lassen eine geringfügige Bildung von *N*-Methylanilid vermuten, welche auf die Anwesenheit von etwas *N*-Methylanilin-hydrojodid zurückgeführt werden muß. Das Methylanilinsalz kann leicht durch Umsetzung des Anilins mit dem Methyljodid aus der Tetramethylammoniumjodid-Zersetzung entstanden sein und steht dann im Gleichgewicht mit Anilin-hydrojodid.

Einfluß von Substituenten (Tab. 4)

p-Toluolsulfonsäure-*p*-anisidid: 2.773 g (10 mMol) des Anisidids wurden mit 2.433 g Piperidin·HCl (20 mMol) und 1 g Phenol 2 Std. auf $200 \pm 2^\circ$ erhitzt, rasch erkalten gelassen und wie üblich aufgearbeitet. Neben 2.215 g Anisidid (79.9 % d. Einsatzes) wurden 0.356 g *p*-Toluolsulfonsäure-piperidid (14.9 % d. Th.), Schmp. 103° , erhalten. Die zugehörigen Versuche der Tab. 4 wurden unter völlig gleichen Bedingungen durchgeführt.

Einfluß des Sulfonsäurerestes (Tab. 5)

N-Äthyl- β -naphthalinsulfonsäure-anilid: 3.114 g (10 mMol) des Äthylanilids wurden mit 20 mMol Anilin·HCl und 2 ccm Anilin 25 Min. unter Rühren auf $200 \pm 2^\circ$ erhitzt: 1.648 g Äthylanilid (52.9 % d. Einsatzes), Schmp. $77-78^\circ$, und 1.328 g β -Naphthalinsulfonsäure-anilid (46.9 % d. Th.), Schmp. 133° .

Entalkylierung von *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfanilid mit Pyridin-hydrochlorid: 18.7 g (68 mMol) *N*-Äthylanilid und 15.7 g (136 mMol) Pyridin·HCl wurden unter Rühren 25 Min. auf $205 \pm 2^\circ$ erhitzt. Es trat relativ starke Verharzung auf. Die Trennung nach HINSBERG ergab 10.5 g (56.2 % d. Einsatzes) restierendes Äthylanilid und 2.158 g (12.8 % d. Th.) *p*-Toluolsulfanilid, Schmp. $102-103^\circ$ (aus Alkohol).

Entalkylierung von *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-*p*-chloranilid mit Pyridin·HCl: 1.689 g (5.4 mMol) Äthyl-*p*-chloranilid und 1.261 g (10.9 mMol) Pyridin·HCl wurden unter Rühren 25 Min. auf $200 \pm 2^\circ$ erhitzt. Es trat wiederum starke Verharzung auf. 1.012 g (59.9 % d. Einsatzes) Äthyl-*p*-chloranilid wurden in schmieriger Form wiedergewonnen. Das nach HINSBERG isolierte *p*-Toluolsulfonsäure-*p*-chloranilid wog 0.054 g (3.5 % d. Th.) und schmolz nach einmaliger Kristallisation aus Alkohol bei 117° . Unter Berücksichtigung der verharzten Anteile müssen mindestens 6 % des eingesetzten Amids entalkyliert worden sein.

Umamidierung von *N*-Äthyl-*p*-toluolsulfonsäure-[1- 14 C]-anilid-[1- 14 C]]: 0.822 g des *N*-Äthylanilids-[1- 14 C] (9564 Imp./Min.·mMol) und 0.772 g Anilin·HCl wurden in 1 ccm Anilin 45 Min. unter Rühren auf $200 \pm 2^\circ$ erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie üblich. Es wurden 0.271 g Äthylsulfanilid (33.0 % d. Einsatzes), Schmp. 87° , 9546 Imp./Min.·mMol, und 0.489 g *p*-Toluolsulfanilid (66.4 % d. Th.), Schmp. $102.5-103^\circ$, 4 Imp./Min.·mMol, erhalten.

Die Amine wurden mit Tosylchlorid in Pyridin in die Tosyl-Verbindungen übergeführt: 0.538 g Äthylanilid (65.5 % d. Einsatzes), 9288 Imp./Min.·mMol, und 2.277 g Anilid, 24 Imp./Min.·mMol.

Nachstehende Sulfonamide wurden durch Umsetzung der betreffenden Amine und Sulfochloride in Gegenwart von 10 % Natronlauge gewonnen.

β-Naphthalinsulfonsäure-p-toluidid, Ausb. 95.0 % d. Th., Schmp. 127.5° (aus Alkohol).

N.N-Bis-[β-naphthalinsulfonyl]-p-toluidin, Ausb. 4.5 % d. Th. (neben vorst. Verb.), Schmp. 185.5—187° (aus Essigsäure).

N-Äthyl-β-naphthalinsulfonsäure-anilid, Ausb. 95.1 % d. Th., Schmp. 77.5—78° (aus Essigsäure), farblose Nadeln.

$C_{18}H_{17}NO_2S$ (311.4) Ber. C 69.43 H 5.50 N 4.50 S 10.29

Gef. C 69.63 H 5.50 N 4.59 S 10.60

N-Äthyl-α-naphthalinsulfonsäure-anilid, Ausb. 86.0 % d. Th., Schmp. 96° (aus Alkohol oder Essigsäure), Nadeln.

$C_{18}H_{17}NO_2S$ (311.4) Ber. C 69.43 H 5.50 N 4.50 S 10.29

Gef. C 69.65 H 5.55 N 4.87 S 10.27

N-Äthyl-äthansulfanilid, Ausb. 43.8 % d. Th., Schmp. 14.5°, n_D^{20} 1.5255, Sdp._{0.6} 126° (unter teilweiser Zers.).

$C_{10}H_{15}NO_2S$ (213.3) Ber. C 56.30 H 7.08 N 6.58 S 15.02

Gef. C 56.31 H 7.05 N 6.46 S 14.96

DIETRICH JERCHEL und LUDWIG JAKOB¹⁾

N-Pyridyl-aminophenole aus Pyridyl-[amino-phenyl]-äthern; eine neue Umlagerungsreaktion

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 3. Dezember 1958)

Umlagerungen von [Pyridyl-(4) bzw. -(2)]-[amino-phenyl]-äthern in [Pyridyl-(4)- bzw. (2)]-[hydroxy-phenyl]-amine werden beschrieben und die hierfür wichtigen, besonderen Voraussetzungen diskutiert. Entscheidend für den Ablauf dieser Reaktion ist das Vorliegen des Pyridinstickstoffs im 4-bindigen Zustand.

Wie D. JERCHEL, H. FISCHER und K. THOMAS²⁾ gefunden haben, bildet sich aus Pyridyl-(4)-phenyl-äther und Ammoniak in Gegenwart von Pyridin-hydrochlorid 4-Amino-pyridin. Diese Reaktion wurde in der Folgezeit auf die Darstellung aliphatischer und aromatischer Pyridyl-(4)-amine übertragen^{3,4)}. Hierzu kann man ent-

¹⁾ Teil der Dissertat. L. JAKOB, Univ. Mainz 1959, D 77.

²⁾ Chem. Ber. **89**, 2921 [1956].

³⁾ A. F. VOMPE, N. V. MONITSCH, N. F. TURITSYNA und L. V. IVANOVA, Tetrahedron **2**, 361 [1958].

⁴⁾ D. JERCHEL und L. JAKOB, Chem. Ber. **91**, 1266 [1958].