

HELmut DORN, GÜNTer HILGETAG und ALFRED ZUBEK

Redox-Spaltung von Sulfonamiden, III¹⁾

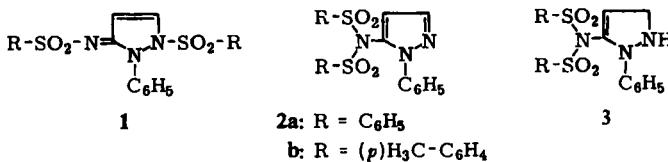
Struktur und Spaltung der Bis-arylsulfonyl-Derivate des
5-Amino-1-phenyl- Δ^4 -pyrazolins²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften,
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 10. März 1965)

5-Amino-1-phenyl- Δ^4 -pyrazolin bildet mit 1 – 2.4 Mol Arylsulfochlorid in Pyridin sowie wäßrig-alkalisch Bis-sulfonyl-Derivate 4. Es wird ein allgemeiner Überblick über die Mechanismen der S–N-Spaltung von Sulfamiden gegeben und gezeigt, daß die S–N-Spaltung der Bis-sulfonyl-Derivate 4 sowohl alkalisch als auch sauer unter Verbleib der S–N-Bindungselektronen beim Schwefel erfolgt.

Das vinyloge cyclische Amidin 5-Amino-1-phenyl-pyrazol liefert mit zwei Mol Sulfochloriden Bis-sulfonyl-Derivate 2³⁾. Betrachtete man das vinyloge Amidin-System isoliert, so wäre eine Struktur vom Typ 1 stabiler als 2, da in 2 ein R–SO₂



durch Positivierung des exocyclischen N-Atoms die S–N-Bindung des zweiten schwächt. Die Ursache für die Stabilität von 2 ist die Aromatisierungstendenz des heterocyclischen Systems. Da sie bei Bis-sulfonyl-Derivaten des 5-Amino-1-phenyl- Δ^4 -pyrazolins (5) entfällt, sollte letzteren nicht die 2 analoge Formel 3, sondern die isomere Struktur 4 zukommen. In Übereinstimmung damit fanden wir in den IR-Spektren von 4a, 4b und 4c neben kurzwellig verschobenen SO₂-Banden auch längerwellige, die bei 2³⁾ nicht auftreten (vgl. Abbild.). Da 4 in 2n Na₂CO₃ und 2n NaOH unlöslich ist, dürfte es vorwiegend in der — auch besser mesomeriestabilisierten — tautomeren Iminoform existieren. 2n NaOH greift 4, besonders feinverteilt, bereits bei Raumtemperatur an, so wird z. B. rohes, frisch ausgefälltes 4c innerhalb von 75 Min. zu 93%, umkristallisiertes 4c nach 20 Std. zu 32% aufgespalten. Während aus einem Mol 5-Amino-1-phenyl-pyrazol mit einem Mol Arylsulfochlorid in Pyridin bei

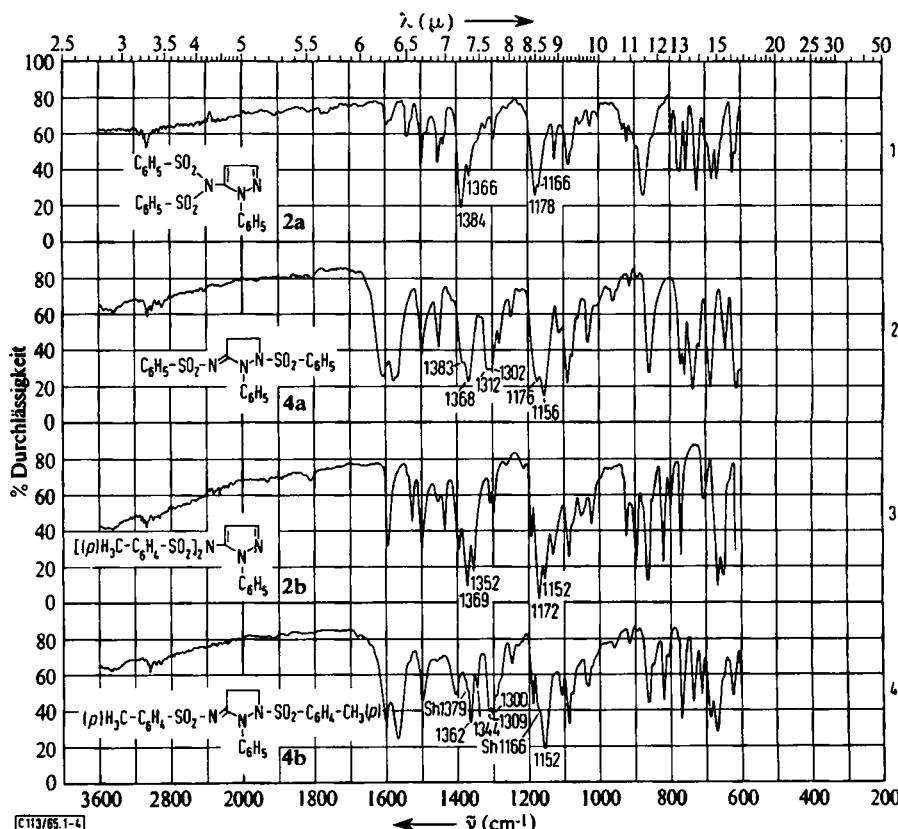
¹⁾ II. Mitteil.: H. Dorn und G. Hilgetag, Z. Chem. 5, 16 (1965); I. Mitteil.: H. Dorn, G. Hilgetag und A. Zubek, Angew. Chem. 76, 920 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 748 (1964).

²⁾ H. Dorn, Vortrag auf der Hauptversammlung der Chem. Ges. in der DDR, Leipzig 1961.

³⁾ H. Dorn, K.-P. Hilgetag und G. Hilgetag, Chem. Ber. 95, 1372 (1962).

50–90° fast nur 5-Sulfonylamino-1-phenyl-pyrazole (**9**) und mit zwei Mol Arylsulfochlorid Bis-sulfonyl-Derivate **2** entstehen, liefert ein Mol **5** dagegen unter den gleichen Bedingungen sowohl mit einem als auch mit zwei Mol Arylsulfochlorid Bis-sulfonyl-Derivate **4**.

Da für die Gewinnung der Bis-sulfonyl-Derivate **4** in Pyridin wasserfreie Sulfochloride nötig sind, andererseits aber die Trocknung von z. B. 4-Aacetamino-benzolsulfochlorid aufwendig ist, untersuchten wir auch die Reaktion von **5** mit 4-Aacetamino-benzolsulfochlorid in wäßrigem Milieu bei pH 8–10. Hierbei entsteht neben Sulfanilsäure ebenfalls ein Bis-sulfonyl-Derivat **4** (**4c**), jedoch in nur etwa halb so großer Ausbeute wie in trockenem Pyridin.

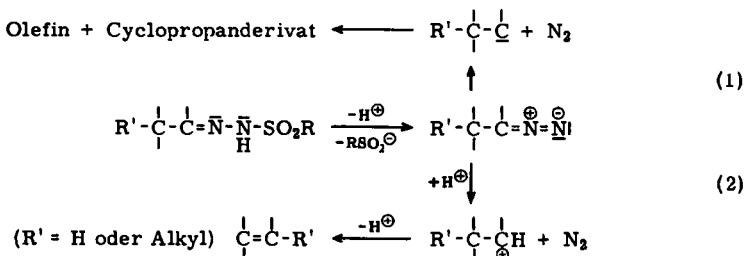


IR-Spektren von **2a**, **2b**, **4a** und **4b** (3.5 mg/1 g KBr), aufgenommen mit UR 10, Jena

In Übereinstimmung mit der Struktur **4** steht das Verhalten der Bis-arylsulfonyl-Derivate von **5** bei saurer und alkalischer Hydrolyse. Da über die möglichen S–N-Spaltreaktionen sulfonylierter Amine, im Gegensatz zur Spaltung acylierter Amine, keine umfassende Darstellung existiert, ist zunächst eine kurze Systematik der S–N-Spaltung zu geben.

Im allgemeinen ist die S—N-Bindung der Sulfamide gegenüber nucleophilem Angriff sehr stabil⁴⁾. Sie ist aber relativ leicht spaltbar, wenn sie durch Positivierung des Amid-N gelockert ist. Dies ist z. B. bei bis-sulfonylierten cyclischen Amidinen mit je einem Sulfonylrest am exocyclischen und am Ring-N-Atom⁵⁾, bei Verbindungen vom Typ —N(SO₂—R)₂⁶⁾ und bei der Protonierung der Sulfamide durch Säuren oder Ammoniumsalze⁷⁾ der Fall. Bei der S—N-Spaltung verbleiben dann gewöhnlich die S—N-Bindungselektronen beim Stickstoff. Dabei entstehen Sulfonsäurederivate, entweder im Sinne einer S_N1-Reaktion über intermediär gebildete Sulfonyl-Kationen^{6,7)} oder gemäß S_N2 durch direkten Angriff eines nucleophilen Partners am S-Atom, z. B. bei der Spaltung mono- und bis-sulfonylierter Amine durch Alkoholate^{6,8)}. Bei der Spaltung von Sulfamiden mit konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren spielt als nucleophiler Partner das Halogen-Anion eine Rolle, so daß neben den die S—N-Bindungselektronen übernehmenden Aminen z. B. Arylsulfochloride⁹⁾ oder Arylsulfobromide^{10,11)} intermediär auftreten können. Letztere werden durch Bromwasserstoff zu entsprechenden Disulfiden ArSSAr reduziert. Das gebildete Brom führt entweder zu bromsubstituierten Aminen¹²⁾, oder es wird durch Zusatz von Phenol abgefangen¹³⁾.

Die S—N-Spaltung kann auch so erfolgen, daß die S—N-Bindungselektronen beim Schwefel verbleiben. Die Sekundärreaktionen der primären Spaltprodukte sind weitgehend von den angewandten Bedingungen abhängig. Bei der Spaltung in alkalischerem Milieu ist das entstehende Sulfinat stabil, daneben bilden z. B. N-Phenyl-N-benzolsulfonyl-hydroxylamin C₆H₅—N(—SO₂C₆H₅)—OH Nitrosobenzol¹⁴⁾, N-Benzyl-N-benzolsulfonyl-hydroxylamin C₆H₅CH₂—N(—SO₂C₆H₅)—OH Benzaldoxim¹⁴⁾, ferner N-Benzolsulfonyl-hydrazobenzol C₆H₅NH—N(—SO₂C₆H₅)—C₆H₅ Azobenzol¹⁵⁾, das Triazen C₆H₅N=N—NH—SO₂C₆H₅ Phenylazid¹⁶⁾ und N-Acyl-N'-arylsulfonyl-hydrazine ArCO—NH—NH—SO₂Ar' Stickstoff und Aldehyde ArCHO¹⁷⁾. In letzter Zeit wurde die α -Eliminierung von Sulfinsäure aus sulfonylierten Hydrazonen und Hydrazinen eingehend studiert. Die Alkoholatspaltung von



4) S. Searles und S. Nukina, Chem. Reviews 59, 1095 (1959).

5) H. Dorn und G. Hilgetag, Chem. Ber. 97, 698 (1964).

6) H. Dorn, G. Hilgetag und A. Rieche, Angew. Chem. 73, 577 (1961).

7) D. Klamann und E. Fabienke, Chem. Ber. 92, 712 (1959).

8) D. Klamann und H. Bertsch, Chem. Ber. 91, 1427 (1958).

9) D. Klamann und G. Hofbauer, Mh. Chem. 84, 62 (1953).

10) H. Ohle, H. Friedeberg und G. Haeseler, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2311 (1936).

11) D. Klamann und G. Hofbauer, Mh. Chem. 83, 1489 (1952).

12) H. Ohle und G. Haeseler, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2324 (1936).

13) H. R. Snyder und R. E. Heckert, J. Amer. chem. Soc. 74, 2006 (1952); H. R. Snyder und H. C. Geller, ebenda 74, 4864 (1952); D. I. Weiskat, B. J. Magerlein und D. R. Myers, ebenda 75, 3630 (1953).

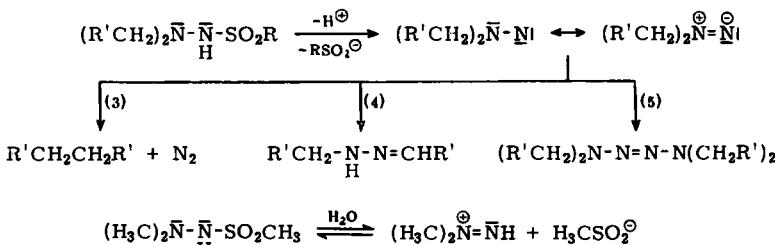
14) O. Piloty, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1559 (1896).

15) A. Hantzsch und R. Glogauer, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2548 (1897).

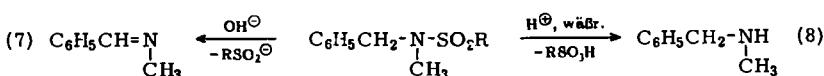
16) A. Key und P. K. Dutt, J. chem. Soc. [London] 1928, 2053.

17) J. S. McFayden und T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1936, 584.

Tosyl- und Mesylhydrazone liefern Diazoverbindungen, die isolierbar sind¹⁸⁾ oder in protonenfreiem Milieu nach einem Carben- (1), in protonenhaltigem nach einem Carbonium-Mechanismus (2) weiterreagieren^{18, 19)}. Aus Monotosyl-hydrazenen cyclischer Diketone sind Diazoketone mit 0.1 n NaOH bei 20° erhältlich²⁰⁾. N,N-Disubstituierte monosulfonylierte Hydrazine liefern unter milden alkalischen Bedingungen Sulfinat und Diazene, die in Kohlenwasserstoffe und Stickstoff (3)²¹⁾, in Hydrazone (4)^{22, 23)} bzw. Tetrazen (5)²³⁾ übergehen oder fragmentieren²⁴⁾. Die Dissoziation von 1,1-Dimethyl-2-methansulfonyl-hydrazin in



Diazenium und Sulfinat (6) konnte u. a. dadurch nachgewiesen werden, daß bei Zusatz von Natrium-p-toluolsulfinat nahezu quantitativ 1,1-Dimethyl-2-tosyl-hydrazin ausfiel²⁵⁾. In den bisher genannten Fällen wurde im Zuge der α - oder β -Eliminierung von Sulfinsäure ein Proton

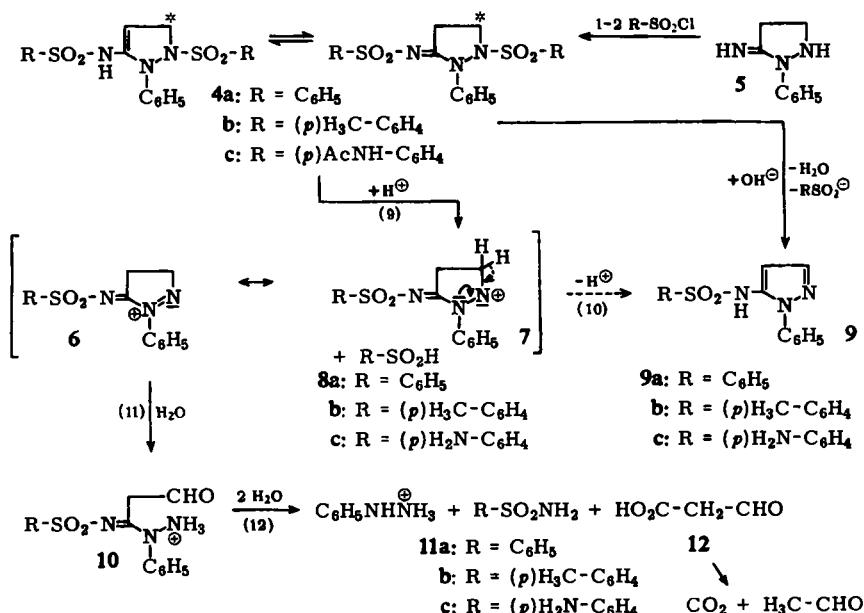


aus einer aciden O—H- oder N—H-Bindung gelöst. Die einzige bisher bekannte²⁶⁾ β -Eliminierung von Sulfinsäure unter Spaltung einer C—H-Bindung erfolgte in einer KOH-Schmelze (7), während sauer die gewöhnliche S—N-Sulfonat-Spaltung eintritt (8). Erst in den letzten Jahren fanden wir sehr leicht verlaufende RSO_2-H - β -Eliminierungen aus der Gruppierung $-CH_2-N(-SO_2R)-$ ¹⁾.

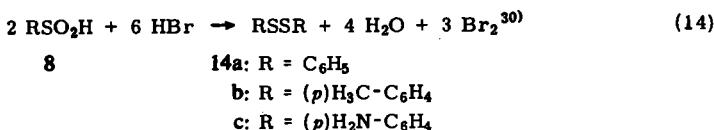
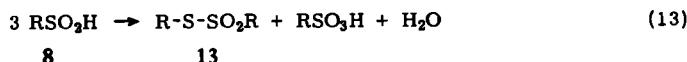
Der Verlauf der hydrolytischen Spaltung von 4 ist pH-abhängig. Besonders interessant ist die saure Spaltung (9), da sie das erste Beispiel für eine Sulfamid-S—N-Spaltung ist, die in saurem Milieu unter Verbleib der S—N-Bindungselektronen beim Schwefel erfolgt. Primär dürfte dabei ein Diazenium-Ion entstehen. Dieses kann unter Abspaltung eines Protons in 9 (gef. 0.1 Mol 9a pro Mol 4a mit 20-proz. Salzsäure) übergehen (10). Die Bildung von 9 wird mit zunehmender Konzentration an H^\ominus zurückgedrängt. Ähnlich wie Benzolazoäthan $C_6H_5N=NC_2H_5$ beim Erwärmen mit Säuren in die Hydrolyseprodukte des Acetaldehyd-phenylhydrazons übergeführt wird²⁷⁾, entsteht 10 aus

- 18) W. R. Bamford und T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1952, 4735.
- 19) J. W. Powell und M. C. Whiting, Tetrahedron [London] 7, 305 (1959); L. Friedman und H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. 81, 5512 (1959); C. H. De Puy und D. H. Frowmsdorf, ebenda 82, 634 (1960); H. Nozaki, R. Noyori und K. Sisido, Tetrahedron [London] 1964, 1125.
- 20) M. P. Cava, R. L. Little und D. R. Napier, J. Amer. chem. Soc. 80, 2257 (1958).
- 21) L. A. Carpino, J. Amer. chem. Soc. 79, 4427 (1957); R. L. Hinman und K. L. Hamm, ebenda 81, 3294 (1959).
- 22) P. Carter und T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1961, 1743.
- 23) D. M. Lemal, F. Menger und E. Coats, J. Amer. chem. Soc. 86, 2395 (1964).
- 24) D. M. Lemal, T. W. Rave und S. D. McGregor, J. Amer. chem. Soc. 85, 1944 (1963).
- 25) D. M. Lemal, C. D. Underbrink und T. W. Rave, Tetrahedron Letters [London] 1964, 1955.
- 26) E. L. Holmes und Ch. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] 1926, 1305.
- 27) E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 793 (1896).

dem Diazenium-Ion **6** ↔ **7** (11) und wird weiter hydrolysiert (12) zu Phenylhydrazin, Arylsulfamid (**11**) und Formylessigsäure (**12**), die in CO_2 und Acetaldehyd zerfällt ²⁸⁾. Die letztgenannten Spaltprodukte entstehen nicht über **9a** bzw. **9b**, die gegenüber siedender 20-proz. Salzsäure sehr stabil sind.



Die bei der Bildung des Primärprodukts **7** eliminierte Arylsulfinsäure **8** disproportioniert in saurem Medium im allgemeinen nach (13) zu Aryl-thiosulfonsäure-S-arylester (**13**) und Arylsulfonsäure ²⁹⁾. Bei der Spaltung von **4** mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure wird jedoch die Sulfinsäure **8** quantitativ zum Disulfid **14** reduziert (14). Da ein Mol **4** ein Mol Phenylhydrazin pro Mol Sulfinsäure liefert, genügen schon 75% des nach (12) vorhandenen Phenylhydrazins, um das gemäß (14) gebildete Brom zu reduzieren (15). Benzoldiazoniumbromid (**15**) zerfällt unter den angewandten



28) A. Wohl und W. Emmerich, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2763 (1900).

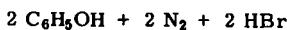
29) R. Otto, Ber. dtsch. chem. Ges. 9, 1640 (1876); 15, 121 (1882); H. Bredereck und Mitarbb., Angew. Chem. 70, 268 (1958).

30) K. Fries und G. Schürmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1195 (1914).

Bedingungen vorwiegend in Stickstoff und Phenol. Da die bei der HBr-Spaltung von **4** gefundenen Mengen an Stickstoff (Tab. 1) unter den nach (14) und (15) maximal



15



zu erwartenden (0.75 Mol N₂/Mol **4**) liegen, muß ein Teil des Broms durch Substitutionsreaktionen verbraucht worden sein, was wir auch nachweisen konnten.

Für die Beurteilung des Reaktionsweges ist wichtig, daß bei der Spaltung von **4** mit 20-proz. Salzsäure dieselben Folgeprodukte von **10**, nämlich N₂, **14**, **11**, CO₂ und Acetaldehyd, entstehen wie mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure. In salzaurem Milieu wirkt demnach ein Teil des Phenylhydrazins direkt reduzierend. Formal würden 75 % des



nach (12) gebildeten Phenylhydrazins ausreichen, um die gesamte Sulfinsäure gemäß (16) in Disulfid zu überführen, tatsächlich entstehen aber weniger als 0.75 Mol N₂/Mol **4**.

Für sich allein könnte die HBr-Spaltung auch so gedeutet werden, daß unter Verbleib der S—N-Bindungselektronen beim Stickstoff primär Sulfonyl-Kationen entstehen und daraus Sulfonylchloride, die von HBr bis zum Disulfid reduziert werden können. Eine derartige Deutung unserer Resultate mit 20-proz. Salzsäure ist aber ausgeschlossen. Phenylhydrazin und *p*-Toluolsulfinsäure im Molverhältnis 3:4 lieferten in siedender 48-proz. Bromwasserstoffsäure 0.56, in siedender 20-proz. Salzsäure 0.52 Mol Stickstoff pro Mol Phenylhydrazin; Phenylhydrazin und Benzolsulfochlorid im Molverhältnis 1:1 ergaben dagegen in siedender 20-proz. Salzsäure keinen Stickstoff.

Nach Abschluß unserer Arbeiten wurde ein zweiter Fall der sauren S—N-Spaltung unter intermediärer Bildung von Sulfinsäure bekannt, nämlich die Hydrolyse von 1-Methyl-, 1,1-Dimethyl- und 1,1-Dibenzyl-2-[*p*-toluolsulfonyl]-hydrazin mit konz. Salzsäure bei 100°³¹⁾.

Tab. 1. Isolierte Produkte der sauren Spaltung von **4a–c**

Reaktionsprodukte	4a		4b b ^{a)}		4c	
	a	b	b ^{a)}	a	b	
Mol N ₂ /Mol 4	0.29 (2)	0.19 (1)	0.26 (1)	0.22 (1)	0.27 (1)	
% N ₂ ^{b)}	39	25	35	29	36	
Mol 11 /Mol 4	0.81 (4)	0.87 (2/3)	0.59 (1/2)			0.25 (1/2)
Mol CO ₂ /Mol 4	0.36 (4)	0.61 (1)	0.77 (1)	0.54 (1)	0.57 (1)	
Mol CH ₃ CHO/ Mol 4c)	0.24 (2)	0.11 (1)	0.13 (1)	0.02 (1)	0.04 (1)	
Mol 14 /Mol 4	0.20 (4) ^{d)}	0.50 (2/3)	0.47 (1/2)			

a = mit 20-proz. Salzsäure auf 108–110°, b = mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure auf 125° erhitzt, in Klammern Reaktionszeit in Stdn.

a) Nach 3 stdg. Sieden mit 20-proz. und mit konz. Salzsäure werden 90% **4b** zurückhalten.

b) Theoretisch können gemäß (16) bzw. gemäß (14) und (15) maximal 0.75 Mol N₂/Mol **4** entstehen.

c) Ein Teil des Acetaldehyds reagiert mit Phenol zu Polykondensationsprodukten.

d) Benzolsulfinsäure wurde nicht gefunden.

³¹⁾ S. Wawzonek und W. Mc Killip, J. org. Chemistry 27, 3946 (1962).

Die alkalische Spaltung von **4** verläuft weniger kompliziert als die saure, da eine hohe Konzentration an OH^- sowohl die Ablösung eines Protons vom C-Atom 3 (mit * bezeichnet) und damit die β -Eliminierung von Sulfinsäure als auch die Stabilisierung der Sulfinsäure als Sulfinat bewirkt. Mit siedender 2n NaOH erhält man 0.7–0.8 Mol **9**/Mol **4** und die entsprechende Menge Sulfinat (Tab. 2). Daneben isolierten wir die Arylsulfamide **11a–c**.

Tab. 2. Isolierte Produkte der alkalischen Spaltung von **4a–c**

	4a	4b	4c
Mol 8 /Mol 4	0.82 ^{a)}	0.71 ^{a)}	0.55 ^{b)}
Mol 9 /Mol 4c)	0.70	0.83	0.72 ^{d)}
Mol 11 /Mol 4	0.18	0.17	0.05

a) Bestimmt als Eisensalz nach I. c.³²⁾.

b) **8c** wurde isoliert und als Mesityloxid-Addukt³³⁾ nachgewiesen; aus großen Ansätzen gewonnenes **8c** wurde mit technischem 4-Nitro-chlorbenzol in 4-Nitro-4'-amino-diphenylsulfon übergeführt, Ausb. 90%³⁴⁾.

c) Durch die Auffindung des Spaltmechanismus wurde die Reindarstellung von **9a–c** mittels Heißwasserextraktion möglich; durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man reines **9a–c** nur unter großen Verlusten.

d) Mit 5n NaOH 0.76.

Ob **11a–c** auch bei der alkalischen Spaltung von **4** über (**9**), (**11**) und (**12**) entstehen oder durch direkte Spaltung der C=N-Bindung von **4**, untersuchen wir noch. Sie bilden sich jedenfalls nicht durch Spaltung von **9**, denn **9a** und **9b** blieben nach 30 Min. Sieden in 2n NaOH unverändert.

Rohes **4c** wurde ohne Charakterisierung und Angabe der Struktur erstmalig von Schmidt und Druey³⁵⁾ erhalten und daraus durch alkalische Hydrolyse **9c**.

Herrn Prof. Dr. A. Rieche, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, haben wir für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit zu danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

5-Arylsulfonylimino-2-arylsulfonyl-1-phenyl-pyrazolidine (4a–c): Analog I. c.³⁵⁾ wurde *N*-[β -Cyan-äthyl]-*N'*-phenyl-hydrazin in 8n Äthanol. HCl cyclisiert. Das nach Abkühlen ausgefallene Produkt wurde mit Äthanol gewaschen, Ausb. 90%. Es war nicht hygroskopisch, schmolz bei 215–216° (Lit.³⁵⁾: 236–238°) und erwies sich als 5-Amino-1-phenyl-4-pyrazolin-dihydrochlorid (**5·2HCl**).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Cl}_2$ (234.1) Ber. Cl 30.30 N 17.94 Gef. Cl 30.35 N 17.52

In 135 g Pyridin wurden unter Rühren und gelegentlichem Kühlen 0.10 Mol **5·2HCl** und dann 0.22 Mol *Arylsulfochlorid* eingetragen, wobei die Temperatur auf ca. 35° stieg. Nach Abklingen der Reaktion wurde 1 Stde. im Bad von 100° erhitzt, das abgekühlte Gemisch auf 700 ccm 2n HCl und 700 g Eis gegossen und das ausgefallene **4a–c** mit Wasser neutral gewaschen, Ausb. 90%. Mit 2n Na_2CO_3 ließ sich aus den Rohprodukten nichts extrahieren. Die Pyrazolidine kristallisierten aus n-Propanol/Wasser (4:1) in farblosen Nadeln.

*) Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt.

32) S. Krishna und H. Singh, J. Amer. chem. Soc. **50**, 792 (1928).

33) M. W. Goldberg, S. D. Heinemann und N. Grier, Jubilee Vol. E. Barell **1946**, S. 341–357, C. A. **41**, 4155 (1947).

34) H. Dorn und G. Hilgetag, Mber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin **6**, 669 (1964).

35) P. Schmidt und J. Druey, Helv. chim. Acta **41**, 306 (1958).

5-Arylsulfonylimino-2-arylsulfonyl-1-phenyl-pyrazolidine (4a-c)

Verbin- dung	Schmp.	Summenformel	Mol.- Gew.	Ber.			Gef.		
				C	H	N	C	H	N
4a	186-187.5°	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	441.5	57.13	4.34	9.52	56.94	4.52	9.56
4b	175.5-176.5°	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ S ₂	469.6	58.83	4.93	8.95	58.58	4.80	8.84
4c	213.5-214.5°	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₆ S ₂	555.7	54.04	4.54	12.60	54.50	4.69	12.26

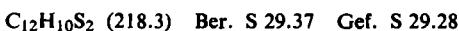
0.10 Mol 5·2HCl wurden unter gleichen Bedingungen mit 0.10 Mol *Benzolsulfochlorid* bzw. 0.10 Mol 4-Acetamino-benzolsulfochlorid umgesetzt. Das mit Wasser neutral gewaschene Rohprodukt wurde mit 2n Na₂CO₃ durchgearbeitet, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet, Ausb. 0.72 Mol 4a/2 Mol Sulfochlorid vom Schmp. 179-182°, aus Benzol oder n-Propanol/Wasser (4:1) Schmp. 186-187°, bzw. 0.58 Mol 4c/2 Mol Sulfochlorid vom Schmp. 198-201°, aus n-Propanol/Wasser (4:1) Schmp. 213-214°. Aus den mit konz. Salzsäure auf pH 7 gebrachten Na₂CO₃-Extrakten fiel nichts aus.

Zur Lösung von 40 mMol 5·2HCl in 100 ccm Wasser wurden 90 mMol Na₂CO₃ bzw. 180 mMol NaHCO₃ und 100 mMol 4-Acetamino-benzolsulfochlorid gegeben. Nach 6 stdg. intensivem Rühren bei 20° wurde das Reaktionsprodukt abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator über CaCl₂ getrocknet. Ausb. 23.1 bzw. 19.3 g. Hieraus wurden mit Äther 4.6 g bzw. 2.2 g 4-Acetamino-benzolsulfochlorid extrahiert. Aus dem Rest wurde mit 70 ccm siedendem Wasser Sulfanilsäure entfernt und 0.31 bzw. 0.17 Mol 4c/Mol 5·2HCl vom Schmp. 213-214° (n-Propanol/Wasser) erhalten.

Zur Lösung von 40 mMol 5·2HCl in 100 ccm Wasser wurden 50 ccm 2n NaOH und 100 mMol 4-Acetamino-benzolsulfochlorid gegeben, dann innerhalb von 3 Stdn. unter intensivem Rühren bei 20° weitere 40 ccm 2n NaOH so zugetropft, daß der pH-Wert ca. 10 betrug. Nach 3 stdg. Nachröhren erhielt man 18.1 g eines Produktes, das nach Extraktion mit Äther und siedendem Wasser 0.46 Mol 4c/Mol 5·2HCl vom Schmp. 213-214° (n-Propanol/Wasser) hinterließ.

Aufspaltung von 4 mit Bromwasserstoffsäure

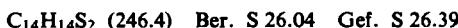
a) 29.48 g 4a und 130 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurden rückfließend unter kräftigem Rühren 40 Min. auf 125° erhitzt. Das nach Abkühlen auf 20° abgeschiedene Produkt (A) wurde dreimal mit je 60 ccm siedendem Wasser ausgezogen, der wäßr. Extrakt zur Trockne eingedampft und der kristalline Rückstand bei 100° getrocknet: 4.08 g 11a, Schmp. 151 bis 153°; eine einmal aus Wasser umkristallisierte Probe vom Schmp. 153-154° gab mit *Benzolsulfamid* keine Schmp.-Depression. Der in siedendem Wasser unlösliche Anteil von A wurde mit 200 ccm Äther ausgezogen, wobei 5.80 g eines braunen, oberhalb von 220° erweichenden Pulvers ungelöst blieben, das 28.20% Br enthielt. Die zur Bromsubstitution dieser 5.80 g verbrauchte Menge Br₂ (3.28 g) könnte nach Gleichung (15) 232 ccm N₂, d. h. 0.16 Mol N₂/Mol 4a, erzeugen. Die 5.80 g enthielten kein unumgesetztes 4a. Der mit Na₂SO₄ getrocknete äther. Extrakt hinterließ nach Abziehen des Äthers 12.33 g eines dunkelbraunen, teilweise kristallinen Produktes (B). Der Petroläther (50-60°)-Extrakt (200 ccm in 5 Portionen) von B gab nach Abziehen des Petroläthers 7.51 g 14a (0.50 Mol 14a/Mol 4a = 7.29 g) in gelben Nadeln vom Schmp. 51-53°, aus Äthanol Schmp. 58-59°, keine Depression mit *Diphenyldisulfid*.



Das mit Aktivkohle aufgeheizte Filtrat von A wurde i. Vak. zur Trockne eingeengt und durch wiederholten Wasserzusatz von restlichem HBr befreit. Der Rückstand wurde zweimal mit je 5 ccm Wasser von 10° ausgezogen (2.16 g herausgelöst) und aus dem restlichen Produkt

mit viermal je 40 ccm siedendem Wasser 5.02 g **9a** extrahiert. Aus 0.17 g in siedendem Wasser unlöslichem Produkt war kein **9a** zu isolieren.

b) 10.00 g **4b** wurden mit 50 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* 30 Min. analog **4a** gespalten und aufgearbeitet. Man isolierte 2.15 g **11b** vom Schmp. 137° sowie 2.48 g **14b** (0.47 Mol/Mol **4b**) vom Schmp. 40–43°, aus Äthanol Schmp. 44–45°, keine Depression mit *Di-p-tolyl-disulfid*.



c) Da bei allen sauren Spaltungen wesentlich weniger Acetaldehyd als CO₂ gefunden wurde, lag die Annahme nahe, daß ein Teil des Acetaldehyds mit Phenol kondensiert, vgl. Gleichung (15). Deshalb wurde in den in siedendem Wasser unlöslichen, dagegen in organischen Lösungsmitteln löslichen Anteilen von A nach Spaltprodukten mit phenolischen OH-Gruppen gesucht. Das nach 30 Min. Erhitzen von 10.00 g **4a** und 50 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* auf 125° anfallende A wurde dreimal mit je 20 ccm siedendem Wasser, dann mit 70 ccm Benzol ausgezogen, wobei 1.10 g eines ab 220° erweichenden Produktes ungelöst blieben. Der nach Abziehen des Benzols verbleibende Rückstand (4.61 g) wurde in 50 ccm Benzol aufgenommen und dreimal mit je 10 ccm 2n NaOH durchgeschüttelt. Auf Zugabe der ersten 10 ccm 2n NaOH schied sich ein dunkles Harz ab, das abgetrennt und mit verd. Salzsäure aufgekocht wurde: 0.90 g eines amorphen braunen Pulvers, löslich in Äthanol und Äther, erweichte oberhalb von 210°. 0.30 g davon wurden in Äther gelöst und 4 Tage mit einer aus 2.0 g Nitrosomethylharnstoff hergestellten Lösung von *Diazomethan* in 100 ccm Äther bei 20° stehengelassen. Das nach Abziehen des Äthers verbleibende Produkt enthielt 5.46% OCH₃. Aus dem angesäuerten natronalkalischen Extrakt fielen 0.16 g eines Produktes, das analog methyliert wurde, gef. 8.77% OCH₃. Die benzol. Lösung hinterließ nach Abziehen des Benzols 2.47 g **14a** (0.50 Mol/Mol **4a**) in langen Nadeln.

10.00 g **4b** lieferte, analog gespalten und aufgearbeitet, 0.82 g in 2n NaOH unlösliches bzw. 0.11 g in 2n NaOH lösliches Produkt, das nach Reaktion mit *Diazomethan* 4.91% bzw. 6.38% OCH₃ enthielt.

d) 10.00 g **4c** behandelte man analog b) und teilte das saure Filtrat von A. Eine Hälfte wurde mit Wasser verdünnt, mit 2n NaOH auf pH 8 gebracht, mit 200 ccm Äther ausgeschüttelt und in den mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherextrakt trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene schmierige Hydrochlorid wurde in 20 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle aufgeheilt, auf pH 8 gebracht und dreimal mit 20 ccm Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers verblieben 0.54 g eines blaßgelben, nicht kristallisierenden Produktes; es enthielt 13.40% S (für **14c**: C₁₂H₁₂N₂S₂ (248.4) Ber. S 25.83); eine Probe färbte sich, wie **14c**³⁶⁾, mit heißer konz. Schwefelsäure blauviolett, beim Eingießen in Wasser weinrot.

Die zweite Hälfte wurde mit Na₂CO₃ neutralisiert. Nach mehrstdg. Stehenlassen schied sich ein dunkles Harz und darüber ein kristallines Produkt (0.41 g **11c**) ab, Schmp. aus Äthanol 164–165°, Schmp. des Acetyl derivats 218–219° (Äthanol).

e) Bestimmung von CO₂ und Acetaldehyd: 2.000 g **4a**, **4b** und 20 ccm bzw. 5.530 g **4c** und 30 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* wurden unter Röhren 1 Stde. rückfließend erhitzt. Vor Beginn des Versuches wurde die Apparatur 1 Stde. mit Stickstoff, der mit 50-proz. Kalilauge gewaschen war, durchgespült, während der Reaktion und weitere 60 Min. wurden flüchtige Spaltprodukte mit einem kräftigen Stickstoffstrom ausgetrieben. Hinter den Rückflußkühlern waren 2 Absorptionsgefäß mit einer Lösung von 0.8 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 4 ccm konz. Schwefelsäure, 6 ccm Wasser und 20 ccm Äthanol, 3 Gefäß mit 45 ccm bei 20° gesättigtem währ. Bariumhydroxyd und eines mit Wasser geschaltet. Bariumcarbonat

³⁶⁾ K. A. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2813 (1894).

wurde unter Stickstoff abgefrittet und mit CO₂-freiem siedendem Wasser gewaschen: 0.548 g, 0.644 g bzw. 1.139 g. Die 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Niederschläge (0.119 g, 0.125 g bzw. 0.083 g) schmolzen bei 160–165°. Da der Schmp. des Acetaldehyd-[2,4-dinitro-phenylhydrazons] nicht eindeutig ist³⁷⁾, wurde bei einer Spaltung von **4a** eine Kühlafalle vorgeschaltet, der *Paraldehyd* ausgeäthert und als Dimedon-Derivat gefällt, Schmp. 140.5–142.5°, keine Schmp.-Depression mit einer aus authent. Paraldehyd gewonnenen Probe vom Schmp. 140.5–142.5° (Äthanol).

f) *Bestimmung von Stickstoff*: 2.000 g **4a**, **4b** bzw. **4c** wurden 1 Stde. mit 20 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsaure* unter Rückfluß erhitzt. Vorher wurde die Apparatur mit CO₂ luftfrei gespült, während der Spaltung der entwickelte *Stickstoff* mit einem konstanten CO₂-Strom durch 3 Absorptionsgefäße mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung getrieben und dann über 50-proz. Kalilauge aufgefangen: 19.3, 24.6 bzw. 21.5 ccm (korrig.).

*Aufspaltung von **4a** und **4c** mit Salzsäure*

a) 65.1 g **4a** wurden mit 350 ccm 20-proz. *Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß und kräftigem Rühren auf 108–110° erhitzt. Dem nach Abkühlen auf 20° abgeschiedenen Produkt (A) ließen sich mit viermal 80 ccm siedendem Wasser 3.98 g **11a** entziehen. Der ungelöst gebliebene Teil von A wurde getrocknet und mit insgesamt 200 ccm Äther ausgezogen, wobei 29.4 g **4a** vom Schmp. 182–184° ungelöst zurückblieben. Der mit Na₂SO₄ getrocknete äther. Extrakt hinterließ nach Abziehen des Äthers 12.05 g eines braunen Öls, das in 80 ccm Benzol aufgenommen und dreimal mit je 30 ccm 2n NaOH ausgeschüttelt wurde; beim ersten Ausschütteln schied sich ein in Benzol und 2n NaOH unlösliches Öl ab. Die mit Na₂SO₄ getrocknete benzol. Lösung hinterließ nach Abziehen des Benzols i. Vak. 7.04 g eines braunen Öls, das viermal mit 20 ccm Petroläther (50–60°) durchgearbeitet wurde. Der Petroläther-extrakt hinterließ 3.43 g, denen sich mit 13 ccm Petroläther 1.91 g **14a**, Nadeln vom Schmp. 56–58° (Äthanol), entziehen ließen. Die ungelöst gebliebenen Anteile der 7.04 g nahm man in 20 ccm Benzol auf und gab auf eine Al₂O₃-Säule; Petroläther eluierte 1.59 g **14a** vom Schmp. 57–59°.

Das Filtrat von A wurde mit Aktivkohle aufgekocht, i. Vak. zur Trockne gebracht und durch wiederholte Wassergabe und Eindampfen die Salzsäure verjagt. Dem Rückstand (B) entzog man mit 30 ccm Wasser von 20° 3.12 g eines kristallinen Produktes; aus einem Teil davon wurde i. Vak. NH₄Cl sublimiert, das als *Benzamid* vom Schmp. 127–128° identifiziert wurde; 2.38 g der 3.12 g in 20 ccm Wasser versetzte man mit 2.0 g Na₂CO₃, filtrierte vom dabei abgeschiedenen Produkt (0.22 g), brachte i. Vak. zur Trockne und erhitzte den Rückstand mit 5.0 g PCl₅ 7 Stdn. auf 180°. Dabei konnte kein Benzolsulfochlorid nachgewiesen werden, d. h. bei der salzauren Spaltung von **4a** entstand keine nachweisbare Menge Benzolsulfinsäure. Aus dem ungelösten Teil von B wurden mit dreimal 60 ccm siedendem Wasser 6.25 g **11a** extrahiert. Der in siedendem Wasser ungelöste Teil von B wurde in einigen ccm Äthanol aufgenommen; nach Stehenlassen über Nacht kristallisierten 0.098 Mol **9a**/Mol **4a** vom Schmp. 132–133°.

b) In einem analogen Ansatz wurde das Filtrat von A über eine Kolonne destilliert (Sdp. des ternären Gemisches Wasser/HCl/Phenol 107.3°), bis Proben des Destillats Bromwasser nicht mehr entfärbten. Durch Titrieren mit 0.1n Br[⊖]/BrO₃[⊖] ließen sich im Destillat nur 0.02 Mol Phenol/Mol **4a** nachweisen.

c) *Bestimmung von N₂, CH₃CHO und CO₂*: Die Spaltung erfolgte analog der mit HBr, e und f), nur daß von **4a** ca. 50% unumgesetzt blieben. Die Werte in Tab. 1 sind auf eingesetztes minus zurückgewonnenes **4a** bezogen.

³⁷⁾ W. M. D. Bryant, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2815 (1938).

Alkalische Hydrolyse von 4a–c

a) 10.00 g **4a** bzw. **4b** wurden 30 Min. mit 70 ccm 2*n* NaOH unter Rückfluß gekocht, die sofort abgekühlte Lösung mit 2*n* HCl auf pH 5–6 gebracht und das ausgefallene Produkt (**C**) dreimal mit 30 ccm siedendem Wasser extrahiert. Dabei blieben 4.70 g **9a**, Schmp. 132 bis 133° (Äthanol), bzw. 5.51 g **9b**, Schmp. 146.5–147.5° (Äthanol), ungelöst.

9a: C₁₅H₁₃N₃O₂S (299.4) Ber. C 60.18 H 4.38 N 14.04 Gef. C 60.05 H 4.65 N 13.97
9b: C₁₆H₁₅N₃O₂S (313.4) Ber. C 61.33 H 4.83 N 13.41 Gef. C 61.79 H 5.15 N 13.13

Zum Filtrat und Wasserextrakt von **C** wurden schnell 2.0 g FeCl₃·6H₂O in 10 ccm Wasser gegeben, das ausgefallene Eisensalz von **8a** bzw. **8b** mit heißem Wasser gewaschen und im Exsikkator über CaCl₂ getrocknet, Ausb. 3.00 g bzw. 2.61 g. Filtrat und Wasserextrakt von **C** eines analogen Ansatzes wurden mit Na₂CO₃ auf pH 8 gebracht, zur Trockne eingeengt und aus dem Rückstand (**D**) mit insgesamt 200 ccm Äther 0.64 g **11a**, Schmp. 153–154° (Wasser), bzw. 0.63 g **11b**, Schmp. 137° (Wasser), extrahiert. Der ätherunlösliche Anteil von **D** wurde unter Kühlung mit konz. Schwefelsäure angesäuert und schnell mit insgesamt 80 ccm Äther ausgezogen. Der mit wenig Wasser gewaschene und mit Na₂SO₄ getrocknete Ätherextrakt hinterließ **8a** vom Schmp. 80–81° (Salzsäure), das mit Anilin das Salz vom Schmp. 132°³⁸⁾ lieferte, bzw. **8b** vom Schmp. 82–83°; Phenylhydrazin und **8b**: Salz vom Schmp. 159–160°³⁹⁾.

b) 10.00 g umkristallisiertes **4c** und 100 ccm 2*n* NaOH wurden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit 2*n* HCl neutralisiert und analog a) aufgearbeitet. Nach Extraktion von **C** mit siedendem Wasser verblieben 4.05 g **9c** vom Schmp. 177–179°, aus Äthanol/Wasser (4:1) Schmp. 184–185° (Lit.³⁵⁾: 178–179°). Der Ätherextrakt von **D** hinterließ 0.15 g **11c** vom Schmp. 163–165° (Wasser), daraus *4-Acetamino-benzolsulfamid*, Schmp. 217–218°. Der ätherunlösliche Anteil von **D** wurde in 25 ccm 2*n* H₂SO₄ von 50° gelöst und nach Zusatz von 5 ccm konz. Schwefelsäure abgekühlt. Dabei fielen 1.54 g **8c** aus, das kein in Wasser schwer lösliches Eisensalz gibt. 0.7 g **8c** und 0.5 g Mesityloxyd wurden in 20 ccm Äthanol 90 Min. unter Rückfluß gekocht, das erhaltene Additionsprodukt (*p*)H₂N·C₆H₄·SO₂·C(CH₃)₂·CH₂·CO·CH₃ schmolz bei 152–153° (Zers.). Zur präparativen Darstellung von **8c** wird auf die Ätherextraktion verzichtet, **11c** verbleibt in der sauren Mutterlauge.

³⁸⁾ Dictionary of Organic Compounds, Vol. I, S. 247, Eyre & Spottiswoode, London 1953.

³⁹⁾ E. Fromm und E. Siebert, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 1029 (1922).