

Über den Austausch von Hydroxyl gegen Chlor bei Einwirkung von Sulfochloriden.

Von
D. Klamann.

Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie
der Technischen Hochschule Wien.

(Eingelangt am 7. Nov. 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Nov. 1952.)

An Hand der Beispiele der *Ullmann-Nádaischen* Reaktion und der Indolinbildung aus o-Amino- β -phenyläthylalkohol und Sulfochloriden in Gegenwart von Natronlauge wird erläutert, daß beim Austausch von Hydroxyl gegen Chlor bei Einwirkung von aromatischen Sulfochloriden zumindest bei Anwesenheit von säurebindenden Substanzen primär der Ester der betreffenden Sulfosäure entsteht. Erst der hierbei (z. B. als Pyridinhydrochlorid) auftretende Chlorwasserstoff kann eine Spaltung dieses Esters unter Bildung des Chlorderivats und der Sulfosäure bewirken.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit¹ wurde über die Reaktionsweise von Carbon- und Sulfosäureestern aliphatischer und cycloaliphatischer Alkohole, des Phenols und 2,4-Dinitrophenols mit Pyridinhydrohalogeniden berichtet. Die Ergebnisse dieser Umsetzungen lassen einen erweiterten Einblick in den Mechanismus einer Anzahl von Reaktionen zu, weshalb hier über die Bearbeitung einiger solcher Umsetzungen berichtet werden soll.

Über den Mechanismus der *Ullmann-Nádaischen* Reaktion.

Der Austausch des phenolischen Hydroxyls gegen Chlor beim Umsatz von Polynitrophenolen mit Sulfochloriden in Gegenwart von tertiärem Alkylanilin wurde erstmalig von *F. Ullmann* und *G. Nádai*² beobachtet und später vielfach zur Gewinnung aromatischer Polynitrochlorver-

¹ *D. Klamann*, Mh. Chem. **83**, 1398 (1952).

² Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 1870 (1908).

bindungen herangezogen³, ohne daß eine Aufklärung des Reaktionsverlaufes gelang.

Erst *W. Borsche* und *E. Feske*⁴ haben versucht, einen Einblick in den Mechanismus zu erhalten. Dem wahren Reaktionsverlauf schon recht nahe, ließen sie sich jedoch durch die leichte Spaltbarkeit der N-[3,5-Dinitrotolyl-2]- und -4]-pyridinium-p-toluolsulfonate durch 5 n wäßrige Salzsäure im Bombenrohr, bei der ebenfalls die entsprechenden Dinitrochlortoluole entstehen, dazu verleiten, die Bildung eines quaternären Salzes als Zwischenstufe anzunehmen.

Auf Grund der genannten eigenen Untersuchungen¹ war jedoch weitaus wahrscheinlicher, daß die Polynitrochlorbenzolbildung auf einer Reaktion zwischen dem Polynitrophenolester selbst und dem Hydrochlorid der verwendeten tertiären Base beruht. Auch entsprach die von *Borsche* und *Feske* als Beweis für die intermediäre Bildung der quaternären Ammoniumverbindungen herangezogene Umsetzung der Pyridinium-p-toluolsulfonate mit wäßriger Salzsäure in keiner Weise den Bedingungen der *Ullmann-Nádaischen* Reaktion, bei der völlige Wasserabwesenheit herrscht⁵ und der gebildete Chlorwasserstoff sofort vom tertiären Anilin gebunden wird, so daß er offenbar nur in Form des Hydrochlorids der Base auf den entstandenen Sulfosäureester einwirken kann.

Da eine ähnliche Chlorierungsreaktion, wie sie bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf Hydroxylgruppen stattfindet⁶, für Sulfochloride auf Grund der bereits erwähnten Untersuchungen¹ sowie weiterer Arbeiten über die Reaktionsweise von Sulfamiden⁷ ebenfalls ausgeschlossen werden mußte⁸, wurden entsprechende Versuche unternommen, um die obige eigene Annahme zu beweisen.

Tatsächlich konnte hierbei festgestellt werden, daß das quaternäre Salz aus 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat und Pyridin bei Reaktion mit dem Hydrochlorid dieser Base unter vergleichbaren Bedingungen

³ *F. Ullmann* und *W. Bruck*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3932, 3939 (1908). — *F. Ullmann* und *S. M. Sané*, ebenda **44**, 3732 (1911). — *W. Borsche*, ebenda **50**, 1339 (1918). — *S. M. Sané* und *S. S. Joshi*, J. Chem. Soc. London **1924**, 2481; J. Indian Chem. Soc. **5**, 299 (1928); **9**, 59 (1932). — *S. S. Joshi*, ebenda **10**, 677 (1933). — Vgl. auch *F. Bell*, J. Chem. Soc. London **1931**, 609. — *A. B. Sen*, Proc. Nat. Acad. Sci. India **7**, 218 (1937).

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 150 (1927).

⁵ *F. Drahowzal* und *D. Klamann*, Mh. Chem. **82**, 460 (1951).

⁶ Über den Mechanismus dieser Reaktion vgl. z. B. *W. Hückel*, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Bd. I, Akad. Verl.-Ges. Leipzig, 1940, 3. Aufl., S. 542, und 7. Aufl. 1952, S. 600.

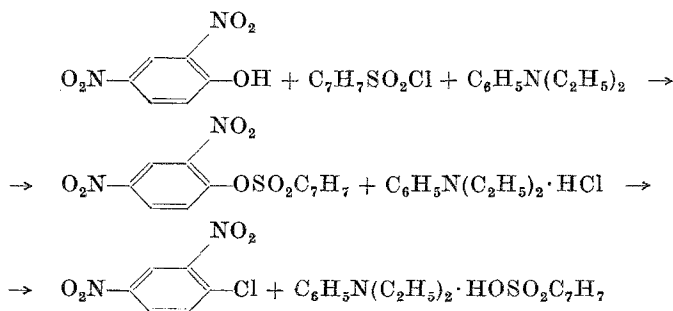
⁷ Hierüber wird in Kürze berichtet [siehe Mh. Chem. **84**, 62 (1953)].

⁸ Sämtliche Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei Sulfosäurederivaten keine Anlagerungen unter Auffüllung der Elektronenschale des Schwefels stattfinden. Eine theoretische Auswertung dieser Untersuchungen erscheint in Kürze.

nur sehr wenig 2,4-Dinitrochlorbenzol liefert, während man bei der analogen Umsetzung des genannten Esters dieses Chlorderivat leicht in sehr guter Ausbeute erhält.

Es kann demnach eine Bildung der quaternierten Ammoniumsulfonate bei der *Ullmann-Nádaischen* Reaktion nur als störende Nebenreaktion betrachtet werden, was um so wahrscheinlicher erscheint, als das wesentlich leichter zu quaternierende Pyridin unter den Bedingungen dieser Reaktion im Gegensatz zum Diäthylanilin kein Chlorderivat, sondern nur die Pyridiniumverbindung ergibt⁹.

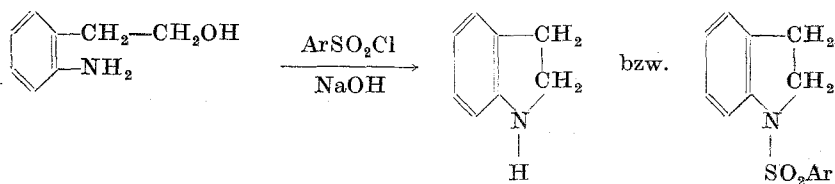
Der Mechanismus der Reaktion dürfte daher folgender sein:



Aus dem Polynitrophenol und dem Sulfochlorid bildet sich unter der Einwirkung des Diäthylanilins der Sulfosäureester des Polynitrophenols, und das bei dieser Reaktion entstandene Diäthylanilinhydrochlorid spaltet den Ester unter Bildung von Polynitrochlorbenzol und sulfosaurem Diäthylanilin.

Über den Mechanismus der Indolinbildung aus o-Amino- β -phenyläthanol und aromatischen Sulfochloriden.

Bei der Umsetzung von o-Amino- β -phenyläthylalkohol mit Benzol- oder p-Toluolsulfochlorid in Gegenwart von 10%iger wäßriger Natronlauge beobachteten *G. M. Bennet* und *M. M. Hafez*¹⁰ (*B. u. H.*) die Bildung von Indolin und bei Anwendung eines Überschusses an Sulfochlorid die des entsprechenden Sulfonylderivats der cyclischen Base.



⁹ *K. Freudenberg* und *H. Hess*, *Ann. Chem.* **448**, 121 (1926). — *R. S. Tipson*, *J. Org. Chem.* **9**, 235 (1944).

¹⁰ *J. Chem. Soc. London* **1941**, 287, 652.

Bei Verwendung von Pyridin als salzsäurebindendem Mittel haben *B. u. H.* den gewünschten Arylsulfonamidoalkohol erhalten, und auch mit Acetyl- oder Benzoylchlorid an Stelle der Sulfochloride wurde kein cyclisches Produkt gebildet. Aus N-Acet- und N-Benzamido- β -phenyläthylalkohol konnten mit Sulfochlorid dagegen wiederum die acylierten Indoline erhalten werden, so daß ein deutlicher Unterschied zwischen dem Verhalten von Carbonsäure- und Sulfochloriden bei dieser Reaktion besteht.

Die Verfasser diskutieren vier Reaktionsmechanismen, von denen sie schließlich denjenigen als wahrscheinlichsten annehmen, der unter primärer Bildung von o-Amino- β -phenyläthylchlorid verlaufen soll¹⁰. Dieses Chlorid wiederum geht Ringschluß zur cyclischen Base ein, die gegebenenfalls in das Sulfonylderivat übergeführt wird.

Zur Erhärtung dieser Theorie geben *B. u. H.* an, daß es ihnen nicht gelungen ist, den β -Phenyläthylalkohol mit Benzolsulfochlorid und 10%iger Lauge in den Sulfosäureester zu überführen, sondern sie den Alkohol unverändert wiedergewonnen haben. Alkyl-p-toluolsulfonate würden überhaupt „leicht hydrolysiert, und es sei unwahrscheinlich, sie direkt in alkalischer Lösung darstellen zu können“. Andererseits konnten die Verfasser nachweisen, daß das o-Amino- β -phenyläthylchlorid mit Alkali ebenfalls Ringschluß zum Indolin erleidet.

Abgesehen von der Tatsache, daß Alkyl-p-toluolsulfonate mit wäßriger Lauge leicht in ausgezeichneter Ausbeute erhalten werden können¹¹, erschien eine direkte Chloridbildung aus dem Alkohol durch aromatische Sulfochloride besonders in Gegenwart von wäßriger Natronlauge auf Grund von Beobachtungen bei früheren Arbeiten über die Darstellung und Reaktionsweise von Sulfosäureestern¹² sehr unwahrscheinlich und konnte auch bisher nie beobachtet werden. Die von *B. u. H.* angegebenen Beispiele für den Austausch von Hydroxyl gegen Chlor durch Carbonsäurechloride finden gleichfalls ausschließlich bei Abwesenheit salzsäurebindender Mittel statt, so daß die Möglichkeit des intermediären Auftretens von freiem Chlorwasserstoff gegeben ist (z. B. tert. Butylchlorid aus tert. Butylalkohol und Acetylchlorid oder Oxalylchlorid).

Die von *B. u. H.* durchgeführte Umsetzung von tertiärem Butylalkohol mit p-Toluolsulfochlorid und Pyridin bei 100°, die ebenfalls das Chlorid lieferte, dürfte über eine Sulfosäureester-Zwischenstufe verlaufen¹³, und für die zitierte¹⁰ *Ullmann-Nádaische* Reaktion konnte diese

¹¹ Vgl. hierzu *F. Drahowzal* und *D. Klamann*, *Mh. Chem.* **82**, 452 (1951) und die dort zitierte Literatur.

¹² *Mh. Chem.* **82**, 452, 460, 580, 594, 970 (1951); **83**, 463, 870 (1952).

¹³ Die Ester tertiärer Alkohole sind besonders leicht durch Halogenwasserstoffe spaltbar. *L. Henry*, *Chem. Zbl.* **1907 II**, 584, *B. W. Tronow* und *N. Ch. Ssibgatullin*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **62**, 2850 (1929): Die relative Geschwindigkeit der Alkylbromidbildung durch HBr in Eisessig bei 18 bis 21° ist z. B. für tert. Butylacetat um sechs Zehnerpotenzen größer als für n-Butylacetat.

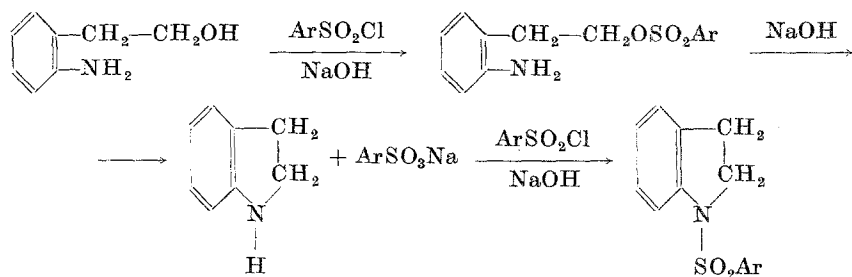
Sulfosäureesterstufe in der vorliegenden Arbeit wiederum nachgewiesen werden. Auch durch aliphatische Sulfochloride wird nach D. R. P. 742927 eine Alkylchloridbildung aus Alkoholen ausdrücklich nur „in Abwesenheit kondensierender und säurebindender Stoffe“ bewirkt.

Schließlich konnte jetzt durch entsprechende eigene Untersuchungen festgestellt werden, daß sich der β -Phenyläthylalkohol nicht nur in Gegenwart von Pyridin¹⁴, sondern (entgegen den Beobachtungen von B. u. H.¹⁰) auch mit Hilfe von 10%iger Natronlauge sowohl durch Benzol- als auch p-Toluolsulfochlorid leicht in ausgezeichneter Ausbeute in die betreffenden Sulfonate überführen läßt und somit die Bildung von Sulfosäureestern bei der Reaktion von o-Amino- β -phenyläthylalkohol mit Sulfochloriden absolut möglich ist.

Die vorstehenden Ergebnisse machen die Annahme einer intermediären Chloridstufe im Falle der genannten Indolinbildung¹⁰ weitgehend unwahrscheinlich und auch unnötig, da der Sulfosäureester einerseits die gleiche Reaktionsweise, anderseits jedoch eine noch erheblich größere Reaktionsfähigkeit als das Chlorid besitzen müßte¹⁵.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen lassen somit lediglich folgende zwei Reaktionsmechanismen möglich erscheinen:

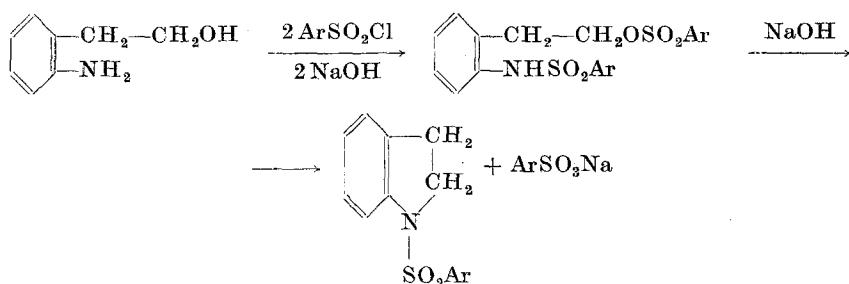
1. Der o-Amino- β -phenyläthylalkohol reagiert mit dem Sulfochlorid in Gegenwart von Natronlauge zunächst unter Bildung des o-Amino- β -phenyläthylsulfonats, das durch innere Selbstalkylierung in das sulfosaure Salz des Indolins übergeht. Aus der in Freiheit gesetzten Base wird bei Anwesenheit überschüssigen Sulfochlorids das Sulfonylderivat des Indolins gebildet.



2. Der o-Amino- β -phenyläthylalkohol wird sowohl am Stickstoff als auch am Sauerstoff tosyliert und bildet das Sulfamidophenyläthylsulfonat, das in Gegenwart von Lauge unter Selbstalkylierung in das Sulfonylderivat des Indolins übergeht.

¹⁴ H. A. Walter, U. S. P. 2456095.

¹⁵ D. Klamann, G. Hofbauer und F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 870, 875 (1952). — Auch bei der Darzens-Claisenschen Reaktion läßt sich der Chlorsäureäthylester durch das Carbäthoxymethyl-p-toluolsulfonat ersetzen: M. S. Newman und B. J. Magerlein, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 469 (1947).



Obwohl der zweite Reaktionsmechanismus prinzipiell möglich wäre¹⁵, ist er jedoch auf Grund nachstehender Ergebnisse¹⁰ weitgehend auszuschließen. Erstens bildete sich bei Umsetzung von genau einem Mol Sulfochlorid pro Mol Aminoalkohol praktisch ausschließlich das freie Indolin, und zweitens ergaben die o-Acylamido- β -phenyläthylalkohole mit Sulfochlorid und Lauge leicht die Acylderivate des Indolins, während aus dem o-Benzolsulfonamido- β -phenyläthylalkohol bei gleicher Behandlung nur sehr geringe Mengen Benzolsulfonylindolin erhalten werden konnten (B. u. H.¹⁰). Die Selbstalkylierung von Sulfamidophenyläthylsulfonaten wird nach eigenen Erfahrungen über die Alkylierung von N-Alkyl- und N-Arylsulfamiden mit Sulfosäureestern¹⁵ erst bei etwas schärferen Bedingungen günstiger verlaufen.

Für die Bildung von Indolin aus o-Amino- β -phenyläthylalkohol und Sulfochloriden in Gegenwart von wäßriger Natronlauge ist somit der Reaktionsmechanismus I als der weitaus wahrscheinlichste anzunehmen.

Diskussion der Ergebnisse.

Die dargelegten Untersuchungen über die Mechanismen der *Ullmann-Nádai*schen Reaktion und der Indolinbildung aus o-Amino- β -phenyläthylalkohol, Sulfochloriden und Alkali lassen erkennen, daß der Austausch von Hydroxyl gegen Chlor bei Einwirkung aromatischer Sulfochloride zumindest bei Gegenwart von säurebindenden Mitteln primär über eine Sulfosäureesterstufe verläuft. Im Falle geeigneter Bedingungen (so z. B. in Anwesenheit von Hydrochloriden tertiärer Basen bei erhöhter Temperatur) kann erst aus dem gebildeten Sulfosäureester unter Abspaltung der Sulfosäure das betreffende Chlorderivat entstehen.

Die Annahme einer solchen Reaktionsweise der aromatischen Sulfochloride stimmt sowohl mit dem Verhalten anderer Sulfosäurederivate (Ester, Amide)⁸ als auch mit der bisherigen Vermutung über die Verseifungsreaktion der Sulfohalogenide⁶ überein. Es dürfte also sowohl bei der Hydrolyse als auch bei Veresterungsreaktionen aromatischer Sulfochloride zur Abspaltung eines Arylsulfonylkations kommen, das dann entsprechend zur Sulfosäure bzw. dem Ester reagiert. Direkte

Chlorierungsreaktionen aromatischer Sulfochloride sind offenbar infolge der Unmöglichkeit von Anlagerungen an den Schwefel ausgeschlossen¹⁶.

Findet bei der Einwirkung aromatischer Sulfochloride auf hydroxylhaltige Verbindungen bei Anwesenheit säurebindender Stoffe eine Alkylierungsreaktion statt, so ist ebenfalls eine intermediäre Bildung des Sulfosäureesters anzunehmen, der seinerseits die betreffende Alkylierung bewirkt. Das Auftreten einer primären Chloridstufe ist auch diesfalls auf Grund vorstehender Ausführungen auszuschließen; eine sekundäre Chloridbildung aus dem Ester ist wiederum schon deswegen unwahrscheinlich, weil der Sulfosäureester nicht nur die gleiche Reaktionsweise, sondern auch eine größere Reaktionsfähigkeit als das entsprechende Chlorid besitzen müßte¹⁵, er also zweifellos selbst sofort die Alkylierungsreaktion eingeht. Letztere Annahme erhält eine beträchtliche Stütze in der eigenen Beobachtung, daß die üblichen Alkylierungsreaktionen der Sulfosäureester fast ausschließlich leichter und glatter verlaufen als die Umsetzungen derselben zu Alkylchloriden¹².

Experimenteller Teil.

N-2,4-Dinitrophenylpyridinium-p-toluolsulfonat: 6,8 g 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat und 10 ccm Pyridin wurden 30 Min. schwach erwärmt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit absol. Alkohol gewaschen. Ausbeute 7,64 g (91,5% d. Th.). Leicht löslich in verd. Salzsäure; umkrist. aus Wasser, Methyl- oder Äthylalkohol. Schmp. 256 bis 257°.

2,4-Dinitrochlorbenzol: a) 2,09 g *N-2,4-Dinitrophenylpyridinium-p-toluolsulfonat* und 20 ccm 5 n HCl wurden 10 Stdn. im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Bei entsprechender Aufarbeitung wurden 0,79 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (78,2% d. Th.; Schmp. 52°) und 0,15 g 2,4-Dinitrophenol (16,3% d. Th.; Schmp. 113°) erhalten. Die wäßrige Phase wurde alkalisch wasserdampfdestilliert und im Destillat eine Pyridinbestimmung nach *G. Spacu*¹⁷ durchgeführt. Es wurden 87,3% des als Pyridiniumverbindung eingesetzten Pyridins nachgewiesen, so daß nur unbedeutende Spaltung des Pyridinkerns eingetreten sein konnte.

b) 2,09 g *N-2,4-Dinitrophenylpyridinium-p-toluolsulfonat* und 2,2 g Pyridinhydrochlorid wurden 3 Stdn. im Ölbad von 160 bis 170° erhitzt. Aus der gelben Schmelze konnten 0,19 g unreines 2,4-Dinitrochlorbenzol [18,8% d. Th.; Schmp. (roh) 46 bis 47°] isoliert werden.

c) 4,25 g 2,4-Dinitrophenyl-p-toluolsulfonat und 4,0 g Pyridinhydrochlorid wurden 3 Stdn. im Ölbad von 160 bis 170° erhitzt. Aus der goldgelben,

¹⁶ In diesem Zusammenhang sei auch auf den früher zur Erklärung der *Waldenschen* Umkehrung der p-Toluolsulfonate optisch-aktiver Alkohole angenommenen Mechanismus hingewiesen, der vor der Sulfonatbildung über eine Chloridstufe verlaufen sollte (vgl. z. B. *W. Schlenk*, Ausführliches Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. I, F. Deuticke, Leipzig-Wien, 1932, S. 414) und sich vor allem durch die Untersuchungen von *J. Kenyon*, *H. Phillips* und *Mth.*, *J. Chem. Soc. London* **123**, 44 (1923); **127**, 399, 2552 (1925); **1926**, 2052; **1933**, 173; **1935**, 1072; **1937**, 153 als nicht zutreffend erwiesen hat.

¹⁷ *Z. analyt. Chem.* **64**, 340 (1924).

klaren Schmelze wurden 1,88 g 2,4-Dinitrochlorbenzol (74,5% d. Th.; Schmp. 53°) und 0,44 g 2,4-Dinitrophenol (19,1% d. Th.; Schmp. 113 bis 114°) isoliert.

Das bei vorstehender Reaktion gewonnene Dinitrophenol dürfte durch Verseifung von primär gebildetem Dinitrochlorbenzol entstanden sein, da dieses unter den gegebenen Bedingungen von Pyridinhydrochlorid in Gegenwart von geringen Mengen Wasser verseift werden kann. Chlorbenzol wird dagegen unter gleichen Verhältnissen nicht angegriffen¹⁸.

2,0 g 2,4-Dinitrochlorbenzol und 4,0 g Pyridin·HCl (mit 2 bis 3% Wassergehalt) wurden 3 Stdn. im Ölbad von 170° erhitzt. Neben 1,43 g unverändertem Dinitrochlorbenzol wurden 0,35 g 2,4-Dinitrophenol (19%) isoliert.

2,25 g Chlorbenzol und 4,2 g Pyridin·HCl (Wassergehalt 2 bis 3%) wurden 7 Stdn. unter Rückfluß im Ölbad von 150 bis 160° erhitzt. Der Ätherextrakt des Reaktionsgemisches wurde mit verd. NaOH ausgezogen und diese wäßr. Lösung nach Ansäuern mit diazotierter p-Nitranilinlösung versetzt und alkalisch gemacht. Es trat nicht die geringste Rotfärbung auf, was die völlige Phenolabwesenheit zeigte. Das Chlorbenzol wurde praktisch quantitativ wiedergewonnen.

*β-Phenyläthyl-p-toluolsulfonat*¹⁹: 12,2 g *β*-Phenyläthylalkohol und 19 g p-Toluolsulfochlorid (je 0,1 Mol) wurden bei 13 bis 18° unter Rühren innerhalb von 30 Min. mit 42 ccm 10%iger NaOH versetzt und nach Zusatz weiterer 20 ccm NaOH 4 Stdn. bei 13 bis 25° ausgerührt. Der nach dem Eingießen des Reaktionsgemisches in kaltes Wasser erstarrte Ester wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 22,3 g (81% d. Th.); Schmp. 39 bis 40°.

$C_{15}H_{16}O_3S$ (M = 276,34). Ber. S 11,60. Verseifungszahl 203,0.

Gef. S 11,68. Verseifungszahl 205,1.

*β-Phenyläthyl-benzolsulfonat*¹⁹: a) Je 0,1 Mol *β*-Phenyläthylalkohol und Benzolsulfochlorid wurden in gleicher Weise wie oben mit 10%iger NaOH behandelt. Der Ester wog 16,15 g (61,7% d. Th.). n_D^{20} : 1,5584; Schmp. 16°.

b) 0,1 Mol *β*-Phenyläthylalkohol wurden in 40 ccm Pyridin gelöst, bei — 8 bis — 5° unter Rühren mit 0,11 Mol Benzolsulfochlorid versetzt und 1 Std. bei gleicher Temp. ausgerührt. Nach Zusatz von Wasser und Salzsäure wurde ausgeäthert. 25,7 g *β*-Phenyläthyl-benzolsulfonat (98,2% d. Th.); n_D^{20} : 1,5584; Schmp. 16°.

$C_{14}H_{14}O_3S$ (M = 262,31). Ber. S 12,22. Verseifungszahl 213,9.

Gef. S 12,26. Verseifungszahl 214,5.

¹⁸ Vgl. hierzu D. Klamann, Mh. Chem. 83, 1404 (1952).

¹⁹ Erstmalig beschrieben.