

Richard Neidlein, Walter Haussmann und Elmar Heukelbach

N-Methylen-sulfonamid-Derivate

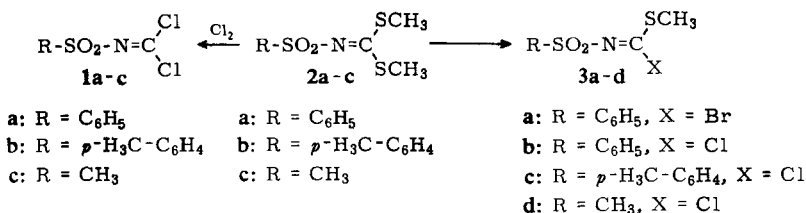
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 12. Oktober 1965)

Die Chlorierung von *N*-[Bis-methylmercapto-methylen]-arylsulfonamiden bzw. -alkylsulfonamiden führt zu *N*-Dichlormethylen- bzw. *N*-[Chlor-methylmercapto-methylen]-sulfonamiden. *N*-Dichlormethylen-benzolsulfonamid setzt sich mit Äthylmercaptan zu *N*-[Bis-äthylmercapto-methylen]-benzolsulfonamid, mit Aminen zu *N*-Diaminomethylen-benzolsulfonamiden (*N*-Benzolsulfonyl-guanidinen), mit Trialkylphosphiten zu *N*-[Bis-dialkoxyphosphinyl-methylen]-benzolsulfonamiden und mit Alkylammoniumchloriden zu *N*-Benzolsulfonyl-carbodiimiden um.

Kürzlich berichteten wir über *N*-Dichlormethylen-carbonsäureamide (*N*-Acyl-isocyanid-dichloride¹⁾) und ihre Reaktionen; diese entstehen durch Chlorierung von Acylisothiocyanaten, *N*-Acyl-dithiocarbamidsäureestern sowie durch Chlorolyse von *N*-Acyl-dithiokohlensäureester-imiden²⁾.

N-[Bis-alkylmercapto-methylen]-sulfonamide (*N*-Sulfonyl-dithiokohlensäure-diesterimide (2)³⁾) reagieren in Tetrachlorkohlenstoff oder Schwefelkohlenstoff mit Chlor zu *N*-Dichlormethylen-sulfonamiden (*N*-Sulfonyl-isocyanid-dichloriden) (1)⁴⁾.



Inzwischen haben Anders und Kühle⁵⁾ durch Einwirkung von Chlor auf die Kaliumsalze verschiedener *N*-Sulfonyl-dithiokohlensäure-imide ebenfalls *N*-Dichlormethylen-sulfonamide (*N*-Sulfonyl-isocyanid-dichloride) erhalten.

Wird hingegen zur Spaltung von 2a die äquivalente Menge Brom (Molverhältnis 1:2) verwendet, so wird nur eine Alkylmercaptogruppe substituiert unter Bildung von *N*-[Brom-methylmercapto-methylen]-benzolsulfonamid (3a). Ein solcher selektiver Austausch von nur einer SCH₃-Gruppe gegen Chlor ist auch möglich, wenn der besseren Dosierung wegen Sulfurylchlorid als Chlordonator eingesetzt wird. Beim

¹⁾ R. Neidlein und W. Haussmann, Chem. Ber. **99**, 239 (1966).

²⁾ R. Neidlein und W. Haussmann, Angew. Chem. **77**, 733 (1965); s. weitere Lit. dort; Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 708 (1965).

³⁾ R. Gompper und W. Hägele, Angew. Chem. **74**, 753 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 553 (1962).

⁴⁾ R. Neidlein und W. Haussmann, Tetrahedron Letters [London] **22**, 1753 (1965).

⁵⁾ B. Anders und E. Kühle, Angew. Chem. **77**, 430 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 430 (1965).

Erhitzen von **2a–2c** mit den äquivalenten Mengen Sulfurylchlorid in Tetrachlorkohlenstoff entstehen die *N*-[Chlor-methylmercapto-methylen]-aryl- bzw. -alkyl-sulfonamide **3b–3d**; mit überschüssigem Sulfurylchlorid bilden sich unter denselben Bedingungen nicht die Dichlormethylen-Verbindungen **1**.

Tab. 1. IR-Banden (cm^{-1}) von *N*-Dichlormethylen-sulfonamiden

$$\text{R-SO}_2\text{-N}=\text{C}\begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{matrix}$$

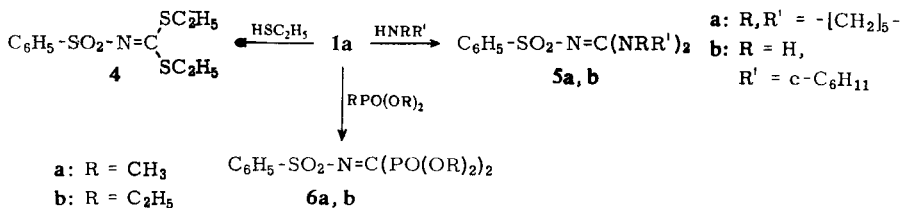
R		$\nu_{\text{N}=\text{C}}$	ν_{SO_2}
C_6H_5	(1a)	1605, 909	1355, 1172(Film)
<i>p</i> - H_3C - C_6H_4	(1b)	1600, 917	1342, 1163(KBr)
CH_3	(1c)	1600, 917	1325, 1152(KBr)

Tab. 2. IR-Banden (KBr, cm^{-1}) von *N*-[Halogen-methylmercapto-methylen]-sulfonamiden

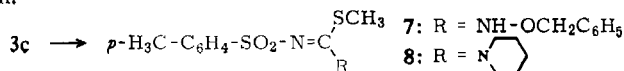
$$\text{R-SO}_2\text{-N}=\text{C}\begin{matrix} \text{SCH}_3 \\ \text{X} \end{matrix}$$

R	X		$\nu_{\text{N}=\text{C}}$	ν_{SO_2}
C_6H_5	Br	(3a)	1538, 892	1332, 1156
C_6H_5	Cl	(3b)	1527, 930	1333, 1166
<i>p</i> - H_3C - C_6H_4	Cl	(3c)	1531, 925	1352, 1152
CH_3	Cl	(3d)	1563 (breit)	1325, 1145 925 (breit)

Die *N*-Dichlormethylen-sulfonamide **1** sind sehr reaktionsfähige Verbindungen: Aus **1a** entsteht mit Äthylmercaptan in Gegenwart von gepulvertem Natriumhydroxid und Benzol als Lösungsmittel *N*-[Bis-äthylmercapto-methylen]-benzolsulfonamid (**4**), mit primären und sekundären Aminen bilden sich *N*-Diaminomethylen-sulfonamide (*N,N'*-Dialkyl-*N''*-benzolsulfonyl-guanidine) (**5**), mit Trialkylphosphiten unter Abspaltung von Alkylchlorid die *N*-[Bis-dialkoxyphosphinyl-methylen]-benzolsulfonamide (**6**).



In manchen Fällen scheinen die Verbindungen vom Typ **3** nicht sehr reaktionsfähig zu sein; Versuche, das Chlor mit Natriumazid in Tetrahydrofuran oder Dioxan gegen die Azidgruppe auszutauschen mit dem Ziel, *N*-Sulfonyl-alkylmercapto-tetrazole zu synthetisieren, scheiterten bisher. Hingegen setzte sich *N*-[Chlor-methylmercapto-methylen]-toluolsulfonamid (**3c**) mit jeweils 2 Mol *O*-Benzyl-hydroxylamin und Piperidin zu aminosubstituierten *N*-[Amino-methylmercapto-methylen]-sulfonamiden **7** und **8** um.

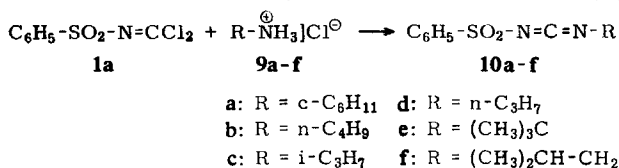


Tab. 3. IR-Banden (cm⁻¹) verschiedener *N*-Methylen-arylsulfonamid-Derivate

		$\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{X} \\ \text{Y} \end{smallmatrix}$					
X	Y	$\nu_{\text{N}=\text{C}}$	ν_{SO_2}	ν_{NH}	$\nu_{\text{P}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}}$	$\nu_{\text{P}-\text{O}-\text{C}}$	
5a ^{b)}			1481, 915	1325, 1136	-	-	-
6b ^{a)}	PO(OC ₂ H ₅) ₂	PO(OC ₂ H ₅) ₂	1613, 975	1370, 1163	-	1258	1026 (breit)
7b ⁾	SCH ₃	NH-OCH ₂ C ₆ H ₅	1538, 963	1351, 1136	3257	-	-
8b ⁾	SCH ₃		1550, 938	1361, 1143	-	-	-

a) Film. b) KBr.

Während aliphatische und cycloaliphatische Amine mit **1** zu substituierten *N*-Diaminomethylen-sulfonamiden reagieren, ergibt die Einwirkung von **1a** auf Alkylammoniumchloride (**9**) in glatter Reaktion unter Abspaltung von Chlorwasserstoff *N*-Benzolsulfonyl-carbodiimide (*N*-Alkyliminomethylen-sulfonamide) (**10**)^{6,5)}.

Tab. 4. IR-Banden (Film, cm⁻¹) der *N*-Benzolsulfonyl-carbodiimide **10a-f**

		$\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}$		
		R	$\nu_{\text{N}=\text{C}=\text{N}}$	ν_{SO_2}
10a	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁		2198	1342, 1166
10b	<i>n</i> -C ₄ H ₉		2198	1337, 1163
10c	<i>i</i> -C ₃ H ₇		2174	1333, 1160
10d	<i>n</i> -C ₃ H ₇		2198	1333, 1163
10e	(CH ₃) ₃ C		2165	1346, 1166
10f	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂		2198	1333, 1163

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir sehr herzlich für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. bestimmte man im Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korrigiert); IR-Spektren wurden mit dem Photometer 221 (Perkin-Elmer) aufgenommen und C,H- sowie N-Analysen mit dem Mikroautomaten von Heraeus und Coleman ermittelt.

N-Dichlormethylen-benzolsulfonamid (**1a**): In eine Lösung von 13.5 g (50 mmol) *N*-[Bis-methylmercapto-methylen]-benzolsulfonamid (**2a**) in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird unter zeitweiligem Kühlen und Rühren etwa 1 Stde. Chlor eingeleitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl destilliert. Sdp._{0.01} 110–112°; Ausb. 7.7 g (63%).

C₇H₅Cl₂NO₂S (238.1) Ber. C 35.30 H 2.12 N 5.89 Gef. C 35.69 H 2.08 N 5.80

⁶⁾ R. Neidlein und E. Heukelbach, Tetrahedron Letters [London] **31**, 2665 (1965).

Die Darstellung der Verbindungen **1b** und **1c** erfolgt analog.

R	R-SO ₂ -N=CCl ₂			Analyse		
	Sdp./ Torr	Schmp. % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄ (1b)	116–118/ 0.01	83–85° 73	C ₈ H ₇ Cl ₂ NO ₂ S (252.1)	Ber. 38.11 Gef. 37.78	2.80 2.71	5.56 5.51
CH ₃ (1c)	—	79–80° 82	C ₂ H ₃ Cl ₂ NO ₂ S (176.0)	Ber. 13.65 Gef. 13.29	1.72 1.81	7.96 7.89

N-[*Brom-methylmercapto-methylen*]-benzolsulfonamid (**3a**): In einen Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler werden zu 13.5 g (50 mMol) **2a** in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Rühren langsam 15.9 g (100 mMol) *Brom* in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Danach wird etwa 2 Stdn. auf 60° erhitzt und dann das Lösungsmittel sowie überschüss. *Brom* entfernt. Das zurückbleibende Öl erstarrt zu einer kristallinen Masse; aus Äther Schmp. 68–69°; Ausb. 5.9 g (39 %).

C₈H₈BrNO₂S₂ (294.2) Ber. C 32.66 H 2.74 N 4.76 S 21.79
Gef. C 32.48 H 2.76 N 4.78 S 21.44

N-[*Chlor-methylmercapto-methylen*]-benzolsulfonamid (**3b**): Zu einer Lösung von 13.5 g (50 mMol) **2a** in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff werden 13.4 g (100 mMol) *Sulfurylchlorid* langsam zugegeben. Dann wird bei Raumtemperatur 1 Stde. gerührt, anschließend 1/2 Stde. auf 60° erwärmt und das Lösungsmittel entfernt; der Rückstand erstarrt im Eisschrank. Aus absol. Äther Schmp. 65–66°; Ausb. 11.9 g (93 %).

C₈H₈ClNO₂S₂ (249.7) Ber. C 38.53 H 3.24 N 5.63 S 25.69
Gef. C 38.28 H 3.78 N 5.54 S 25.38

3c und **3d** werden analog dargestellt.

R	R-SO ₂ -N=C ^{SCH₃} _{Cl}			Analyse		
	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄ (3c)	89–90°	89	C ₉ H ₁₀ ClNO ₂ S ₂ (263.8)	Ber. 40.97 Gef. 41.05	3.83 3.78	5.32 5.32
CH ₃ (3d)	52–53°	74	C ₃ H ₆ ClNO ₂ S ₂ (187.7)	Ber. 19.20 Gef. 19.12	3.23 2.97	7.46 7.42

N-[*Bis-äthylmercapto-methylen*]-benzolsulfonamid (**4**): 1.24 g (20 mMol) *Äthylmercaptan* in 20 ccm wasserfreiem Benzol werden mit 0.8 g (20 mMol) fein gepulvertem *Natriumhydroxid* versetzt. Unter Rühren wird eine Lösung von 2.38 g (10 mMol) *N*-Dichlormethylen-benzolsulfonamid (**1a**) in 10 ccm wasserfreiem Benzol zugetropft, anschließend 3 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das zurückbleibende Öl ist nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert. Rohausb. 2.4 g (84 %). Aus Xylol Schmp. 90–90.5°.

C₁₁H₁₅NO₂S₃ (289.4) Ber. C 45.65 H 5.22 N 4.84 S 33.24
Gef. C 46.12 H 5.26 N 5.06 S 32.55

N-[*Bis-piperidino-methylen*]-benzolsulfonamid (**5a**): Zu 1.19 g (5.0 mMol) **1a** in 10 ccm wasserfreiem Benzol und 0.4 g (10 mMol) fein gepulvertem *Natriumhydroxid* wird eine Lösung von

0.85 g (10 mMol) *Piperidin* in 10 ccm wasserfreiem Benzol unter Rühren langsam zugetropft, wobei starke Erwärmung auftritt. Anschließend wird noch 2½ Stdn. zum Sieden erhitzt, dann vom Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das zurückbleibende Öl kristallisiert im Kühlschrank und wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 101–102°; Ausb. 1.6 g (95%).

$C_{17}H_{25}N_3O_2S$ (335.5) Ber. C 60.86 H 7.52 N 12.52 S 9.56

Gef. C 60.46 H 7.28 N 12.07 S 9.23

N-[*Bis-cyclohexylamino-methylen*]-benzolsulfonamid (**5b**): Zu 2.38 g (10 mMol) **1a** in 10 ccm wasserfreiem Benzol werden unter Rühren und Kühlung 3.96 g (40 mMol) *Cyclohexylamin* in 10 ccm wasserfreiem Benzol langsam zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung stark erwärmt. Nach Abfiltrieren des gebildeten Cyclohexylammoniumchlorids wird das Lösungsmittel entfernt; das zurückbleibende Öl kristallisiert im Kühlschrank. Aus Äthanol Schmp. 174–175°; Ausb. 2.4 g (66%).

$C_{19}H_{29}N_3O_2S$ (363.5) Ber. C 62.78 H 8.04 N 11.56 Gef. C 62.71 H 8.27 N 11.69

N-[*Bis-dimethoxyphosphinyl-methylen*]-benzolsulfonamid (**6a**): Zu 7.1 g (30 mMol) **1a** werden unter Kühlung und Rühren 7.4 g (60 mMol) *Trimethylphosphit* gegeben und 1½ Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird noch 1 Stde. auf 60° erhitzt, nach dem Abkühlen das Lösungsmittel entfernt; als Rückstand verbleibt ein zähflüssiges, farbloses Öl. Sdp._{0.001} 110–112°, Ausb. 10.8 g (95%).

$C_{11}H_{17}NO_8P_2S$ (385.3) Ber. C 34.28 H 4.45 N 3.64 Gef. C 34.20 H 4.30 N 3.34

N-[*Bis-diäthoxyphosphinyl-methylen*]-benzolsulfonamid (**6b**) wird analog dargestellt. Sdp._{0.001} 120–122°; Ausb. 12.7 g (96%).

$C_{15}H_{25}NO_8P_2S$ (441.4) Ber. C 40.81 H 5.71 N 3.18 Gef. C 40.24 H 5.78 N 3.24

N-[*Methylmercapto-p-toluolsulfonylimino-methyl*]-*O*-benzyl-hydroxylamin (**7**): Zu 2.65 g (10 mMol) **3c** in 20 ccm wasserfreiem Benzol werden unter Rühren und Eiskühlung 3.9 g (20 mMol) *O*-Benzyl-hydroxylamin in 10 ccm wasserfreiem Benzol gegeben. Bei Raumtemperatur wird noch 6 Stdn. gerührt und dann aufgearbeitet. Das zurückbleibende Öl kristallisiert im Kühlschrank; aus Toluol/Petroläther Schmp. 95–96.5°; Ausb. 2.6 g (76%).

$C_{16}H_{18}N_2O_3S_2$ (350.5) Ber. C 54.83 H 5.18 N 7.99 Gef. C 54.79 H 5.18 N 8.19

N-[*Piperidino-methylmercapto-methylen*]-toluolsulfonamid (**8**): 1.32 g (5.0 mMol) **3c** in 20 ccm wasserfreiem Benzol werden bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Lösung von 0.85 g (10 mMol) *Piperidin* in 10 ccm wasserfreiem Benzol versetzt. Bei Raumtemperatur wird anschließend noch 3 Stdn. gerührt, das ausgefallene Piperidinhydrochlorid abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das zurückbleibende Öl kristallisiert nach einiger Zeit im Kühlschrank. Aus Toluol/Petroläther Schmp. 111–112°; Ausb. 1.5 g (96%).

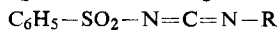
$C_{14}H_{20}N_2O_2S_2$ (312.5) Ber. C 53.81 H 6.45 N 8.97 S 20.53

Gef. C 53.68 H 6.27 N 8.96 S 20.56

N-Benzolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-carbodiimid (**10a**): In einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden in 50 ccm wasserfreiem Chlorbenzol oder Xylol 11.9 g (50 mMol) **1a** mit 6.8 g (50 mMol) fein gepulvertem und frisch getrocknetem *Cyclohexylammoniumchlorid* so lange unter Rückfluß erhitzt, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der verbleibende ölige Rückstand destilliert. Sdp._{0.01} 175 bis 180°; Ausb. 6.1 g (46%).

$C_{13}H_{16}N_2O_2S$ (264.3) Ber. C 59.08 H 6.10 N 10.59 Gef. C 58.46 H 6.05 N 10.20

Die Darstellung der Verbindungen **10b**–**10f** erfolgt analog **10a**.



Verbin- dung	R	Sdp. (Torr)	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
10b	n-C ₄ H ₉	160–165° (0.01)	51	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (238.3)	Ber. 55.44 Gef. 55.25	5.92 5.70	11.75 11.5
10c	i-C ₃ H ₇	135–138° (0.01)	59	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (224.3)	Ber. 53.55 Gef. 53.33	5.40 5.10	12.49 12.98
10d	n-C ₃ H ₇	140–142° (0.01)	39	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (224.3)	Ber. 53.55 Gef. 53.35	5.40 5.11	12.49 12.29
10e	(CH ₃) ₃ C	158–160° (0.01)	33	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (238.3)	Ber. 55.44 Gef. 54.91	5.92 5.71	11.75 11.32
10f	(CH ₃) ₂ CH–CH ₂	153–155° (0.01)	54	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (238.3)	Ber. 55.44 Gef. 55.04	5.92 5.72	11.75 11.07

[480/65]