

Über die Reaktion von Chlorsulfonylisocyanat mit monosubstit. Malonsäuren und anderen Dicarbonsäuren

Von

Helga Wittmann, P. Sroka und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 20. Mai 1968)

Die Umsetzung von Chlorsulfonylisocyanat (**1**) mit monosubstit. Malonsäuren führt in Analogie zum Verhalten der Monocarbonsäuren¹ zu Malonsäurediamid-N,N'-disulfochloriden (**2—5**), deren Reaktivität vom Substituenten am Malonylrest abhängt. Dicarbonsäuren, die leicht Anhydride bilden, geben mit **1** Carbonsäureanhydride in Ausb. zwischen 40 und 65%. Malonsäure reagiert mit **1** zum Malonsäure-bis-(N-chlorsulfonyl-carbamidsäure)-anhydrid (**9**). Damit ist erstmalig die von *Graf*² postulierte Zwischenstufe bei der Einwirkung von **1** auf Carbonsäuren in Substanz gefaßt worden.

The N,N'-bis(chlorosulfonyl)malonamides **2—5** are the reaction products obtained from the reaction between **1** and monosubstituted malonic acids. The reactivity of compounds **2** to **5** depends on the substituent of the malonic acid moiety. Dicarboxylic acids with suitable steric positions of their carboxyl groups are dehydrated by **1** to give the corresponding cyclic anhydrides in 40—65% yield. Unsubstituted malonic acid reacts with **1** to give malonic bis(N-chlorosulfonylcarbamie) anhydride **9**. Mixed anhydrides of this type have already been suggested by *Graf*² as intermediates of the reaction of **1** with carboxylic acids, but **9** is the first species to be isolated.

*R. Graf*¹ hat im Chlorsulfonylisocyanat (**1**) eine sehr reaktive Verbindung gefunden, welche zu einer Fülle von Umsetzungen befähigt ist. Besonders leicht reagiert **1** mit H-aciden Verbindungen, wobei sich das Proton an den Stickstoff und der Rest R an den Kohlenstoff der Isocyanatgruppe anlagert.

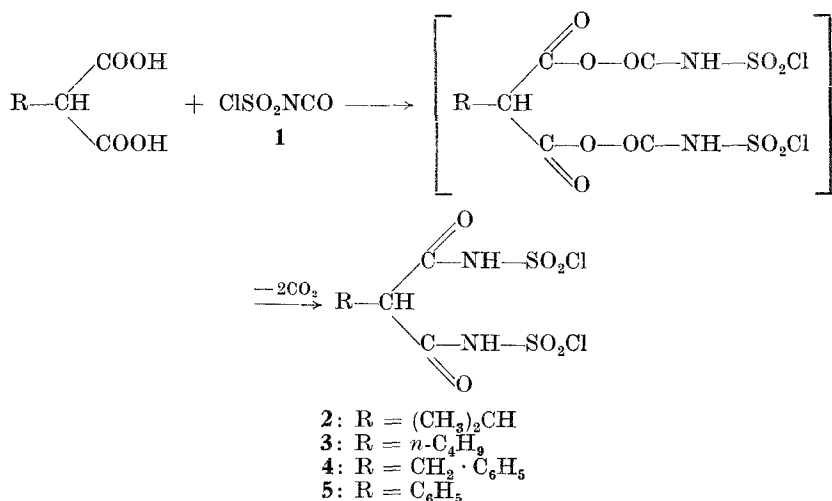
¹ *R. Graf*, Chem. Ber. **89**, 1071 (1956).

² *R. Graf*, D. B. Pat. 931 225 (1952) Farb. Hoechst, Chem. Zbl. **1956**, 3995; Ann. Chem. **661**, 112, 118 (1963).

Aus Carbonsäuren und **1** entstehen auf diese Weise intermediär nicht faßbare gemischte Anhydride der Carbonsäure mit N-Chlorsulfonylcarbamidsäure, welche sofort unter CO_2 -Abgabe in Carbonsäureamid-N-sulfochloride² übergehen.

Diese Befunde waren Anlaß, das Verhalten von monosubstituierten Malonsäuren und anderen Dicarbonsäuren gegenüber Chlorsulfonylisocyanat (**1**) zu untersuchen.

Setzt man monosubstituierte Malonsäuren mit einem 5—10fachen Überschuß an **1** bei Temperaturen unter 70° um, so zeigt sich, daß die entstehenden Malonsäurediamid-N,N'-disulfochloride **2—5** in Abhängigkeit vom Substituenten am Malonylrest labile und hydrolyseempfindliche Substanzen darstellen, deren Reinigung problematisch ist.

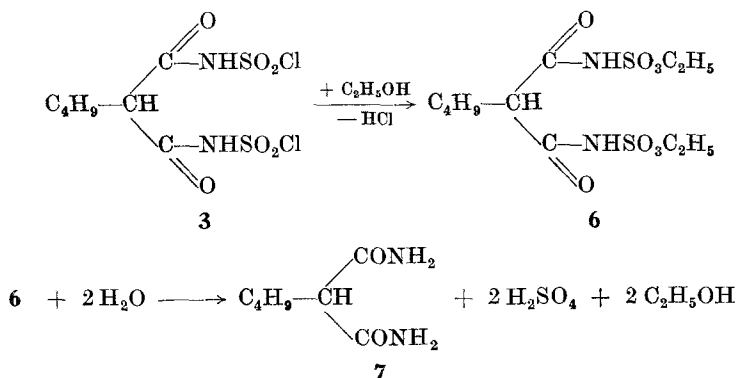


Von den Malonsäurediamid-N,N'-disulfochloriden **2—5** ist allein das Isopropyl-malonsäurederivat **2** soweit stabil, daß es aus Nitrobenzol vorsichtig umkristallisiert und im verschlossenen Gefäß einige Zeit unverändert aufbewahrt werden kann.

Versucht man, zur Charakterisierung von **2** dieses mit einem Amin (Anilin, Diäthyl- oder Benzylamin) zur Reaktion zu bringen, so sind zwar die entsprechenden Aminhydrochloride isolierbar, aber ein Isopropylmalonsäure-Strukturelement läßt sich im Rückstand nicht mehr nachweisen. Veresterungsversuche mit Äthanol, Methanol oder Na-Methylat führen in gleicher Weise zur Abspaltung von HCl, liefern jedoch ebenfalls keine definierten Endprodukte.

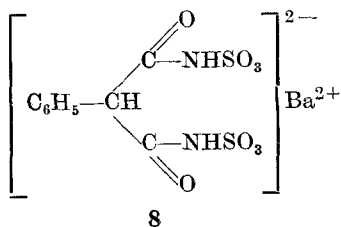
n-Butylmalonsäurediamid-N,N'-disulfochlorid (**3**) hingegen setzt sich mit Äthanol in exothermer Reaktion zum entsprechenden Sulfonsäure-ester **6** um. Der rohe Ester **6** unterliegt beim Stehen an der Luft oder,

schneller, beim Behandeln mit Wasser, der Hydrolyse³ und gibt n-Butylmalonsäurediamid⁴ (7), während der reine redestillierte Ester 6 gegen Wasser bemerkenswert stabil ist.



Benützt man zur Hydrolyse von 6 Deuteriumoxid, so läßt sich nach Abtrennen von 7 Deuterioschwefelsäure IR-spektroskopisch nachweisen.

Das äußerst zerfließliche Diamid-disulfochlorid der Benzylmalonsäure (4) ist nicht isolierbar. Man kann es lediglich in absolutem Toluol nach mehrtägigem Stehen zur Kristallisation bringen und daselbst aufbewahren. Phenylmalonsäure bildet mit 1 in siedendem Äther farbloses kristallines 5, welches durch Behandeln mit wäbr. BaCl₂-Lösung in 8 übergeht. Die Ba-Bestimmung weist darauf hin, daß es sich bei 8 um das Ba-Salz der Phenylmalonsäurediamid-N,N'-disulfonsäure handelt.

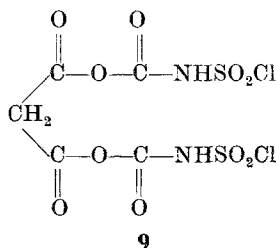


Auffallend ist das Verhalten der unsubstituierten Malonsäure gegenüber Chlorsulfonylisocyanat (1). Beim Rühren einer Suspension aus Malonsäure und 1 entsteht ein außerordentlich zerfließlicher Kristallbrei, der nur unter N₂-Atmosphäre abgesaugt werden kann. Eine Chlorbestimmung (18,31%) beweist, daß sich bei dieser Umsetzung Malonsäure-bis-(N-chlorsulfonyl-carbaminsäure)-anhydrid (9) gebildet hat. Die

³ P. Wegener, Tetrahedron Letters **1967**, 4985.

⁴ A. Scott, J. Amer. chem. Soc. **85**, 913 (1904).

Struktur von **9** wird durch das IR-Spektrum eindeutig bestätigt, welches Anhydridbanden bei 1820 und 1720 cm^{-1} aufweist.



Die erstmalig gelungene Darstellung eines gemischten doppelten Anhydrides aus Malonsäure und Carbamidsäure-N-sulfochlorid ist ein Beweis für die Richtigkeit der *Grafschen* Annahme², wonach bei der Umsetzung von Carbonsäuren mit **1** intermediär gemischte Anhydride gebildet werden, die in den bisher beobachteten Fällen unter CO_2 -Verlust sofort in Carbonsäureamid-N-sulfochloride übergehen.

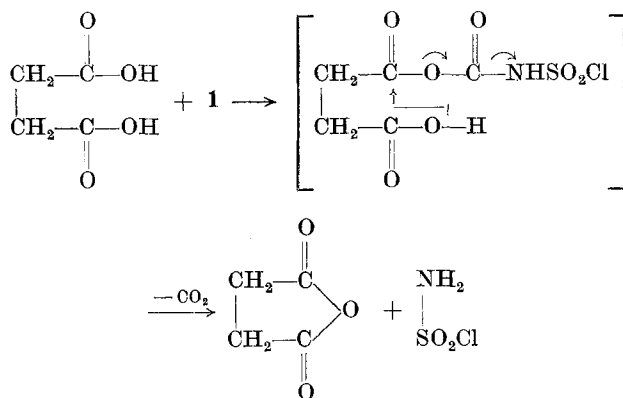
Setzt man das nächsthöhere Homologe der Malonsäure, die Bernsteinsäure, mit Chlorsulfonylisocyanat (**1**) um, so entsteht nicht das entsprechende Diamiddisulfochlorid, sondern es bildet sich in glatter Reaktion Bernsteinsäureanhydrid in 65proz. Ausbeute. Als Nebenprodukt wird Sulfamidsäure gefunden. Auch bei Dicarbonsäuren in der aromatischen Reihe ist mit **1** Anhydridbildung in guten Ausbeuten zu beobachten, wie aus Tab. 1 ersichtlich ist.

Tabelle 1. Anhydridbildung mit Chlorsulfonylisocyanat (**1**)

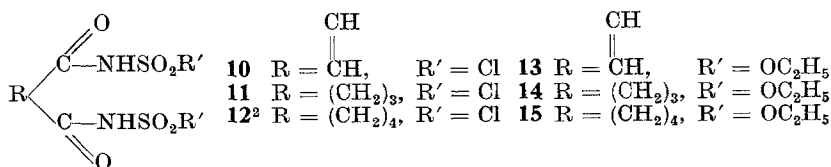
Dicarbonsäure	Ausb. an Anhydrid % d. Th.
Bernsteinsäure	65
Phthalsäure	61
Homophthalsäure	59
Naphthalsäure	42
Diphensäure	41

Die auf diese Weise gewonnenen Säureanhydride sind nach einmaligem Umkristallisieren nicht mehr durch freie Säure verunreinigt — wie IR-spektroskopisch sehr leicht nachgewiesen werden kann — und liegen bereits sehr rein vor. Dieses gilt besonders für das Bernsteinsäureanhydrid, dessen in der DMS-Kartei angeführtes IR-Spektrum Nr. 8736 noch COOH -Banden bei 1700 cm^{-1} aufweist, während nach unserer Methode hergestelltes Bernsteinsäureanhydrid keine Absorptionsbande der COOH -Gruppe im IR zeigt. Somit ist Chlorsulfonylisocyanat (**1**) ein sehr brauchbares Reagens zur Darstellung bestimmter Säureanhydride.

Bei der Anhydrierung der angeführten Dicarbonsäuren nimmt Chlorsulfonylisocyanat (**1**) formal ein Mol Wasser auf und geht dabei in Carbamidsäure-N-sulfochlorid über, welches zu Sulfamidsäurechlorid decarboxyliert wird. Es ist daher naheliegend anzunehmen, daß zuerst ein asymmetrischer Angriff von **1** an nur einer Carboxylgruppe der Dicarbonsäure unter Ausbildung eines einfachen Anhydrides erfolgt. Dieses stabilisiert sich dann unter CO₂-Abgabe zum cyclischen Anhydrid der Dicarbonsäure, wobei Sulfamidsäurechlorid entsteht, wie die Auffindung von Sulfamidsäure als Nebenprodukt beweist.



Maleinsäure bildet bei der Umsetzung mit **1** nur Spuren von Maleinsäureanhydrid, wie dünnschichtchromatographisch an Hand von Vergleichssubstanz nachweisbar ist. In überwiegender Menge entsteht vielmehr Maleinsäurediamid-N,N'-disulfochlorid (**10**), welches als Diäthylester (**13**) charakterisiert worden ist. Die Reaktion der Fumarsäure mit **1** führt dagegen zu keinen definierten Endprodukten. Glutarsäure wie auch Adipinsäure setzen sich mit **1** zu den Diamiddisulfochloriden **11** bzw. **12**² um, welche ohne weiteres in ihre Äthylester **14** und **15** umgewandelt werden können.



Die Einwirkung von **1** auf Oxalsäure führt unter stürmischer Entwicklung von CO und CO₂ nur zum Sulfamidsäurechlorid, was in Analogie zur Beobachtung von *Graf*⁵ an der Ameisensäure steht.

Zusammenfassend kann man über die Versuchsergebnisse der Umsetzungen von Chlorsulfonylisocyanat (**1**) mit Dicarbonsäuren feststellen,

⁵ R. Graf, Angew. Chem. **80**, 183 (1968).

daß dort, wo relativ energiearme Dicarbonsäureanhydride gebildet werden können, ihre Entstehung gegenüber den energiereicheren Diamid-N,N'-disulfochloriden begünstigt ist. Aber auch die Dicarbonsäurediamid-N,N'-disulfochloride besitzen eine sehr unterschiedliche Reaktivität, wie vor allem am Beispiel einiger Malonsäurederivate noch berichtet werden soll.

Wir danken der Firma J. R. Geigy AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit und besonders Herrn Dr. H. Sterk vom hiesigen Institut für Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

Experimenteller Teil

Die Identifizierung der Dicarbonsäurediamid-N,N'-disulfochloride ist wegen ihrer Zersetzlichkeit IR-spektroskopisch vorgenommen worden, wobei die Spektren von N-Acetylsulfamidssäurechlorid² sowie N-Benzoylsulfamidssäurechlorid² als Standard dienten.

Die eingesetzten Dicarbonsäuren sind mehrere Tage über P₂O₅ im Vakuum bei 20° getrocknet worden.

1. Herstellung der Dicarbonsäurediamid-N,N'-disulfochloride

Man erwärmt die Suspension von Dicarbonsäure im 5—10fachen Überschuß an **1** unter Rühren auf 50—60°, bis eine klare Lösung entsteht und die CO₂-Entwicklung beendet ist. Anschließend wird noch etwa 40 Min. auf dieser Temperatur gehalten und dann aufgearbeitet.

a) Isopropylmalonsäure-diamid-N,N'-disulfochlorid (**2**)

Reaktionsansatz: 22,2 g Isopropylmalonsäure und 42 g **1**.

Aufarbeitung: Der farblose Kristallbrei wird nach dem Absaugen mit absol. Benzol und Petroläther gewaschen und mehrmals vorsichtig aus wenig Nitrobenzol umkristallisiert, ohne das Lösungsmittel dabei siedend zu lassen. Farblose Nadeln vom Schmp. 132—133° (u. Zers.). Ausb. 12,9 g (24% d. Th.).

IR-Spektrum in KBr. 3200 cm⁻¹ NH
1730 cm⁻¹ CO
1430 cm⁻¹, 1390 cm⁻¹, 1200 cm⁻¹ SO₂.

C₆H₁₀Cl₂N₂O₆S₂. Ber. N 8,21, S 18,79. Gef. N 8,21, S 18,44.

b) n-Butylmalonsäurediamid-N,N'-disulfochlorid (**3**)

Reaktionsansatz: 8 g n-Butylmalonsäure und 25 ml **1**.

Aufarbeitung: Man digeriert den gebildeten gelblichen Kristallbrei zweimal mit je 100 ml absol. Benzol, saugt ab und wäscht mit Benzol nach. Farbloses, zerfließliches Kristallpulver vom Schmp. 114° (u. Zers.). Ausb. 10,6 g (60% d. Th.). Reinigung nicht möglich.

IR-Spektrum in KBr. 3200 cm⁻¹ NH
1690 cm⁻¹ CO
1280 und 1220 cm⁻¹ SO₂Cl.

n-Butylmalonsäurediamid-*N,N'*-disulfonsäurediäthylester (6)

3,5 g **3** werden mit 3 ml absol. Äthanol 5 Min. im Sieden gehalten und anschließend im Vak. destilliert. Farbloses, fruchtartig riechendes Öl, Sdp.₁₃ 90°, Ausb. 1,3 g (35% d. Th.).

IR-Spektrum in KBr. 2900 cm⁻¹ NH breit
1750 cm⁻¹ CO (Ester)
1390 cm⁻¹ SO₂.

C₁₁H₂₂N₂S₂O₈. Ber. S 17,12. Gef. S 16,58.

n-Butylmalonsäurediamid⁴ (7)

Versetzt man die Reaktionslösung aus **3** mit absol. Äthanol vor der Destillation mit 10 ml H₂O, so fällt **7** in farblosen Stäbchen an, die aus Wasser gereinigt werden. Schmp. 197°, Ausb. 0,8 g (50% d. Th.).

C₇H₁₄N₂O₂. Ber. N 17,71. Gef. N 17,57.

c) Benzylmalonsäurediamid-*N,N'*-disulfochlorid (4)

Reaktionsansatz: Man trägt in 50 ml **1** bei 50° portionsweise 9,7 g Benzylmalonsäure langsam ein. Anschließend wird 2 Stdn. bei 60° gerührt und 4 Tage bei 20° belassen. Nach dieser Zeit wird von **1** abdekantiert, mit wenig absol. Toluol digeriert und unter absol. Toluol aufbewahrt. Farblose, sehr zerfließliche Kristalle.

IR-Spektrum in KBr. 3000 cm⁻¹ NH breit
1750 cm⁻¹ CO
1600 cm⁻¹ und 1490 cm⁻¹ Aromat
1460, 1380 und 1180 cm⁻¹ SO₂Cl.

d) Phenylmalonsäurediamid-*N,N'*-disulfochlorid (5)

Reaktionsansatz: 18,1 g Phenylmalonsäure, 50 ml **1** und 50 ml absol. Äther 2,5 Stdn. unter Rückfluß gerührt.

Aufarbeitung: Das gelbliche, äußerst zerfließliche Kristallpulver wird nach dem Absaugen mit Benzol gewaschen.

Ba-(Phenylmalonsäurediamid-*N,N'*-disulfonat) (8)

Man löst **5** in 20 ml H₂O, gibt 5 ml gesätt. BaCl₂-Lösung hinzu und saugt ab. Farblose Nadeln (aus Wasser); Schmp. über 360°.

C₉H₈BaN₂O₈S₂. Ber. Ba 30,5. Gef. Ba 33 (flammenphotometrisch).

e) Maleinsäurediamid-*N,N'*-disulfochlorid (10)

Reaktionsansatz: 11,6 g Maleinsäure und 25 ml **1** bei 0°, dann 48 Stdn. bei 20°.

Aufarbeitung: Man digeriert dreimal mit je 100 ml absol. Benzol und saugt schnell ab. Sehr zerfließliche Kristalle vom Schmp. 89–91° (u. Zers.). Reinigung nicht möglich.

Maleinsäurediamid-N,N'-disulfonsäurediäthylester (13)

3,1 g **10** werden mit 2 ml absol. Äthanol wenige Min. auf 75° erwärmt, wobei die Lösung erstarrt. Man verreibt mit 20 ml Eiswasser und kristallisiert aus wenig Eisessig um. Farblose Nadeln vom Schmp. 128° (u. Zers.). Ausb. 1,2 g (36% d. Th.).

IR-Spektrum in KBr. 3200 cm⁻¹ NH
1710 cm⁻¹ CO
1200 cm⁻¹ SO₂

C₈H₁₄N₂S₂O₈. Ber. S 19,42. Gef. S 20,22.

f) Glutarsäurediamid-N,N'-disulfochlorid (11)

Reaktionsansatz: 2,3 g Glutarsäure in 10 ml absol. Benzol und 10 ml **1** 30 Min. bei 20° belassen, anschließend 5 Min. im Sieden halten.

Aufarbeitung: Man dekantiert von dem Kristallbrei und digeriert zweimal mit je 50 ml absol. Benzol. Farblose, zerfließliche Nadeln vom Schmp. 98° (u. Zers.). Ausb. 3,8 g (59% d. Th.). Reinigung nicht möglich.

IR-Spektrum in KBr. 3140 cm⁻¹ NH
1720 cm⁻¹ CO
1450, 1380 und 1190 cm⁻¹ SO₂Cl.

Glutarsäurediamid-N,N'-disulfonsäurediäthylester (15)

1 g **11** wird mit 3 ml absol. Äthanol versetzt, wobei in exothermer Reaktion eine klare, ölige Lösung entsteht, die solange bei 20° belassen wird, bis sie zu einem farblosen Kristallbrei erstarrt ist. Danach fügt man 5 ml absol. Äthanol zu und saugt ab. Aus Äthanol farblose seidenglanzende Nadeln; Schmp. 139°, Ausb. 1,0 g (91% d. Th.).

C₉H₁₈N₂O₈S₂. Ber. S 18,51. Gef. S 18,05.

g) Adipinsäurediamid-N,N'-disulfonsäurediäthylester (14)

1 g **12**² wird mit 5 ml absol. Äthanol solange bei 20° belassen, bis die Lösung zu einem Kristallbrei erstarrt. Farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 141° (u. Zers.); Ausb. 0,9 g (90% d. Th.).

IR-Spektrum in KBr. 3320 cm⁻¹ NH
1720 cm⁻¹ CO
1460, 1360 und 1200 cm⁻¹ SO₂.

C₁₀H₂₀N₂O₈S₂. Ber. N 7,77. Gef. N 7,69.

2. Malonsäure-bis-(N-chlorsulfonyl-carbaminsäure)-anhydrid (9)

Die Suspension aus 5,2 g Malonsäure und 20 ml **1** wird unter Rühren gelinde erwärmt, bis eine klare Lösung entsteht. Dann beläßt man 30 Min. bei 0° und erwärmt anschließend erneut gelinde, bis die Lösung trüb und gallertig erscheint. Sie erstarrt dann in wenigen Sekunden zu einem sandfarbenen Kristallbrei, den man sofort auf 0° abkühlt. Nach dreimaligem Digerieren mit je 50 ml absol. Benzol wird unter N₂-Atmosphäre abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Äußerst zerfließliche Kristalle.

IR-Spektrum in KBr. 3180 cm^{-1} NH
1820 cm^{-1} CO Anhydrid
1720 cm^{-1} CO Anhydrid

$\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$. Ber. Cl 18,32. Gef. Cl 18,31 (nach *Carius*).

3. Dicarbonsäureanhydride

a) Aus Bernsteinsäure, Phthalsäure und Homophthalsäure

Die jeweilige Dicarbonsäure wird mit dem 5fachen Überschuß an **1** versetzt und so lange gelinde erwärmt, bis Gasentwicklung einsetzt. Anschließend beläßt man bis zur Beendigung der Reaktion bei 20°, versetzt mit Äther und saugt die anfallenden Anhydride ab. Die einmalige Umkristallisation gibt bereits sehr reine Produkte, deren Schmelzpunkte und IR-Spektren mit authentischen Proben identisch sind.

b) Aus Naphthalsäure und Diphtensäure

Die jeweilige Dicarbonsäure wird mit dem 10fachen Überschuß an **1** unter Zusatz von absol. Benzol so lange unter Rückfluß am Sieden gehalten, bis klare Lösung eintritt. Die Aufarbeitung, Reinigung und Identifizierung erfolgen analog 3 a.