

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 698–703 (1978)

Wolfgang Hanefeld und Detlef Kluck

Untersuchungen an β -Sultonen, 1. Mitt.Reaktionen des 2-Trichlormethyl-1,2-äthansultons mit Stickstoffbasen⁺)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 29. August 1977)

2-Trichlormethyl-1,2-äthansulton (**1**) reagiert mit Stickstoffbasen ausreichender Basizität zu DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonsäure-derivaten.

Investigations on β -Sultones, I:

Reactions of 2-Trichloromethyl-1,2-ethanesultone with Nitrogen Bases.

2-Trichloromethyl-1,2-ethanesultone (**1**) reacts with nitrogen compounds of suitable basicity to derivatives of DL-2-hydroxy-3,3,3-trichloropropanesulfonic acid.

In vorangegangenen Arbeiten^{1,2,3)} haben wir verschiedentlich die Reaktivität von β -Lactonen gegenüber stickstoff- und schwefelhaltigen Nucleophilen zur Synthese von Heterocyclen ausgenutzt. Uns interessierte nun, ob auch die analog gebauten β -Sultone zu ähnlichen Reaktionen herangezogen werden können. Da unsubstituierte β -Sultone bisher nicht dargestellt werden konnten und uns die direkt am β -Sultonring halogensubstituierten, relativ leicht zugänglichen β -Sultone⁴⁾ wegen der möglichen Nebenreaktionen wenig geeignet erschienen, haben wir als Modells substanz das 2-Trichlormethyl-1,2-äthansulton (**1**) gewählt, das in guter Ausbeute nach einer modifizierten Vorschrift von *Borrmann* und *Wegler*⁵⁾ aus Methansulfonsäurechlorid, Chloral und Triäthylamin erhalten werden kann. Analog lassen sich auch einige andere, in der Seitenkette halogensubstituierte β -Sultone darstellen⁶⁾.

In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise über die Reaktivität von **1** gegenüber Nucleophilen. *Luknitskii* und *Vovsi*⁷⁾ beschrieben die saure Hydrolyse von **1** zu DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonsäure und die weiterführende alkalische

+ Teil der geplanten Dissertation von D. Kluck.

1 W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 476 (1974).

2 W. Hanefeld, *ibid.* 310, 273 (1977).

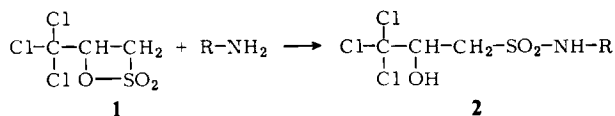
3 W. Hanefeld, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 2015.

4 I. L. Knunjanz und G. A. Sokolski, Angew. Chem. 84, 623 (1972).

5 D. Borrmann und R. Wegler, Chem. Ber. 99, 1245 (1966).

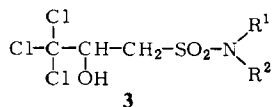
6 W. E. Truce und L. K. Liu, Chem. Ind. (London) 1969, 457.

Hydrolyse von **1** zu 3-Sulfonyl-2-hydroxy-propionsäure, wobei auch die Trichlormethylgruppe verseift wurde. Weiterhin wurden Umsetzungen von **1** mit Ammoniak Cyclohexylamin, Morpholin, Hydrazinhydrat⁷⁾ und Hydroxylamin-Hydrochlorid⁸⁾ beschrieben und in einem russischen Patent⁹⁾ die Umsetzung von **1** mit Aminen als allgemeine Darstellungsmethode für DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonsäureamide erwähnt, ohne daß die Grenzen der Reaktion oder etwaige Nebenreaktionen aufgezeigt wurden. Da sich bereits beim ersten Nacharbeiten der beschriebenen Verbindungen zeigte, daß die Reaktionen eine starke Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und der Art der Stickstoffbase zeigten, wurden Umsetzungen mit einer breiten Palette von Stickstoffbasen durchgeführt, um die Grenzen des Verfahrens zu ermitteln. Die durch Umsetzung von **1** mit primären Aminen erhaltenen DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonsäureamide **2** sind in Tab. 1 zusammengestellt.



Als Nebenreaktion wurde in unterschiedlich starkem Ausmaß eine Chloridabspaltung aus der Trichlormethylgruppe, erkennbar am Auftreten des entsprechenden Amin-Hydrochlorids, beobachtet, wodurch die Ausbeuten an **2** zum Teil erheblich gemindert wurden.

Auch sekundäre aliphatische Amine sowie stark basische sekundäre heterocyclische Amine reagierten mit **1** glatt zu den entsprechenden Sulfonsäureamiden **3**, die in Tab. 2 zusammengefaßt sind.



Mit aromatischen Aminen ließ sich der Sultonring auch unter drastischen Bedingungen nicht spalten, denn **1** ließ sich nach 2-stdg. Erhitzen in überschüssigem Anilin unverändert zurückgewinnen und reagierte auch nicht mit dem etwas stärker basischen p-Anisidin. Auch gemischt aliphatisch-aromatische Amine wie z. B. N-Benzylanilin oder N-Methylanilin waren nicht zur Umsetzung zu bringen. Ebenso wenig reagierte **1** mit hetero-aromatischen Aminen wie 2-Aminopyridin oder 2-Amino-1,3-thiazol.

Bei den sonst gut reagierenden sekundären aliphatischen Aminen bildete das N,N-Bis-(2-äthyl-hexyl)-amin eine Ausnahme, da es auch bei mehrstdg. Erhitzen nicht mit **1** reagierte.

7 F. I. Luknitskii und B. A. Vovsi, Zh. Org. Khim. 3, (12), 2139 (1967).

8 ibid. 3, (8) 1499 (1967).

9 F. I. Luknitskii und B. A. Vovsi, Russ. Pat. 187012, 11. 10. 1966; C. A. 67, 81805 (1967).

Tab. 1: DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonsäureamide 2

R	Lösungs- mittel	Temp. °	Zeit	Ausb. % d. Th.	Schmp. °		Analysen Ber. Gef.-		
CH ₃	Äther/ Äthanol	20	1 h	75	199	C ₄ H ₈ Cl ₃ NO ₃ S (256.5)	N 5.46 5.55	S 12.50 11.76	
C ₂ H ₅	Äther/ Äthanol	20	1 h	50	185	C ₅ H ₁₀ Cl ₃ NO ₃ S (270.6)	N 5.18 4.75	S 11.85 11.62	
HO-CH ₂ -CH ₂	Äthanol	20	2 h	36	150–154	C ₅ H ₁₀ Cl ₃ NO ₄ S (286.6)	N 4.89 4.56	S 11.19 11.35	
CH ₂ =CH-CH ₂	Äther	20	1 h	38	198	C ₆ H ₁₀ Cl ₃ NO ₃ S (282.6)	N 4.96 4.56	S 11.35 10.79	
HOOC-CH ₂ -CH ₂	Äthanol	50	1 h	61	167	C ₆ H ₁₀ Cl ₃ NO ₅ S (314.6)	N 4.45 4.74	S 10.19 10.69	
n-C ₃ H ₇	Äther/ Äthanol	20	1 h	62	198	C ₆ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ S (284.6)	N 4.92 4.80	S 11.27 10.75	
n-C ₄ H ₉	Äther	20	1 h	62	200	C ₇ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ S (298.6)	N 4.69 4.46	S 10.74 10.64	
i-C ₄ H ₉	Äther	20	1 h	42	225	C ₇ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ S (298.6)	N 4.69 4.46	S 10.74 10.53	
t-C ₄ H ₉	Äther	20	1 h	50	229 (Zers.)	C ₇ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ S (298.6)	N 4.69 4.55	S 10.74 10.56	
n-C ₅ H ₁₁	Äther	20	1 h	70	176	C ₈ H ₁₆ Cl ₃ NO ₃ S (312.6)	N 4.48 4.60	S 10.26 10.15	
n-C ₁₀ H ₂₁	Äther	20	1 h	39	158	C ₁₃ H ₂₆ Cl ₃ NO ₃ S (382.2)	N 3.66 3.40	S 8.38 8.34	
C ₆ H ₅ -CH ₂	Äther	20	0.5 h	71	217	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ S (332.6)	N 4.21 3.95	S 9.64 9.58	
4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	Äther	0	0.5 h	70	236 (Zers.)	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₄ NO ₃ S (367.1)	N 3.82 3.53	S 8.73 8.49	
C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	Äther	0	0.5 h	50	215 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₃ NO ₃ S (346.7)	N 4.04 3.87	S 9.25 8.82	
1-Adamantyl	Äther	0	3 h	72	285 (Zers.)	C ₁₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₃ S (376.7)	N 3.72 3.34	S 8.51 8.43	
2,3-Dimethyl-5-oxo- 1-phenyl-pyrazolin-4-yl	Äthanol	80 20	1 h 24 h	71	194	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₄ S (424.7)	N 9.89 9.60	S 7.55 7.55	

Bifunktionelle Amine wie 1,2-Diamino-äthan oder Piperazin bildeten auch bei variierten Konzentrations- und Reaktionsbedingungen immer mit zwei Molekülen Sulton das N,N'-disulfonylierte Produkt.

In zwei Fällen gelang es, das Sulton 1 auch durch mehrstündiges Erhitzen mit Amin-Hydrochloriden in äthanolischer Lösung zum Sulfonsäureamid zu spalten, so mit Piperidin-4-on-Hydrochlorid, wobei zusätzlich Acetalisierung an der Ketogruppe eintrat, und mit Sarkosinäthylester-Hydrochlorid.

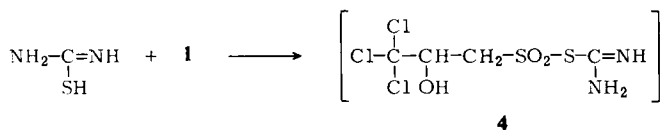
Wie bereits beschrieben⁷⁾, reagiert das Sulton 1 mit Hydrazin glatt zum Sulfonsäurehydrazid. Auch Methylhydrazin und Phenylhydrazin konnten wir in analoger Weise umsetzen. Die Reaktion gelang jedoch schon nicht mehr, als nitro-substituierte Phenylhydrazine eingesetzt wurden. Auch Acylhydrazine wie Isonicotinsäurehydrazid oder auch Thiosemicarbazid veränderten das Sulton unter drastischen Bedingungen nicht.

Tab. 2: Sulfonsäureamide 3

R^1	R^2	Lösungs- mittel	Temp.°	Zeit	Ausb. % d. Th.	Schmp.°	Analysen	Ber. Gef.
CH_3	CH_3	Äther/ Äthanol	20	1 h	90	166	$C_5H_{10}Cl_3NO_3S$ (267.6)	N 5.24 S 11.98 4.83 11.23
C_2H_5	C_2H_5	Äther	0	2 h	45	124	$C_7H_{14}Cl_3NO_3S$ (298.6)	N 4.69 S 10.73 4.51 10.66
$CH_2=CH-CH_2$	$CH_2=CH-CH_2$	Äther	0	1 h	24	160	$C_9H_{14}Cl_3NO_3S$ (322.6)	N 4.34 S 9.94 3.86 8.81
$n-C_4H_9$	$n-C_4H_9$	Äther	0	1 h	43	168	$C_{11}H_{22}Cl_3NO_3S$ (354.7)	N 3.95 S 9.04 3.86 8.81
$i-C_4H_9$	$i-C_4H_9$	Äther	20	1 h	49	170	$C_{11}H_{22}Cl_3NO_3S$ (354.7)	N 3.95 S 9.04 3.72 9.07
CH_3	$C_6H_5-CH_2$	Äther	0	1 h	47	132–134	$C_{11}H_{14}Cl_3NO_3S$ (346.7)	N 4.04 S 9.25 3.81 9.57
$C_6H_5-CH_2$	$C_6H_5-CH_2$	Äther	0	1 h	41	188–191	$C_{17}H_{18}Cl_3NO_3S$ (422.8)	N 3.31 S 7.58 3.10 7.55
R^1, R^2								
$-(CH_2)_2-$		Äther	0	3 h	45	111	$C_5H_8Cl_3NO_3S$ (268.6)	N 5.22 S 11.94 5.47 12.04
$-(CH_2)_4-$		Äther	0	0.5 h	35	165	$C_7H_{12}Cl_3NO_3S$ (304.6)	N 4.72 S 10.81 4.34 10.62
$-(CH_2)_5-$		Äther	35	1 h	54	165	$C_8H_{14}Cl_3NO_3S$ (310.6)	N 4.56 S 10.40 4.42 10.35

Andere primäre Aminoverbindungen mit abgeschwächter Basizität der Aminogruppe wie Amide, Thioamide, Cyanamid und Dicyandiamid reagierten ebenfalls nicht mit dem Sulton.

Aus den Umsetzungen zwischen Thioharnstoff bzw. N- substituierten Thioharnstoffen und dem Sulton **1** konnten keine definierten Sulfonylderivate isoliert werden. Die Abscheidung von elementarem Schwefel und die Bildung von Harnstoff läßt jedoch auf einen primären Angriff am Sulton über das Schwefelatom des Thioharnstoffs zur Struktur **4** schließen, die dann zerfällt, wie es für Umsetzungen von Sulfonylsäurehalogeniden mit Thioharnstoff beschrieben ist¹⁰⁾.



Umsetzungen von **1** mit Guanidin oder seinen Salzen führten nur zu dunklen Ölen, aus denen keine definierten Produkte zu isolieren waren.

Die Untersuchungen an **1** mit weiteren Nucleophilen werden fortgesetzt.

Experimenteller Teil

Benutzte Geräte³⁾.

2-Trichlormethyl-1,2-äthansulton (**1**)

Zu einer Lösung von 11.4 g (0.1 mol) Methansulfonsäurechlorid und 14.9 g (0.1 mol) wasserfreiem Chloral in 30 ml Äther wurden unter Rühren eine Lösung von 10.1 g (0.1 mol) Triäthylamin in 70 ml Äther bei ca. -5° getropft, dann 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Triäthylamin-Hydrochlorids wurde die ätherische Lösung über eine Säule von Aluminiumoxid neutral aktiv S gereinigt. Nach weitgehendem Einengen der Lösung wurden die farblosen Kristalle mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 49 % d. Th. Zur Analyse wurde durch Sublimation i. Vak. bei 100° gereinigt.

Darstellung der DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonsäureamide **2** und **3** (Tab. 1 und 2)

Zu einer 0.05 M Lösung des Sultons in dem angegebenen Lösungsmittel wurde bei der angegebenen Temp. eine äquivalente Menge des Amins als 0.1 M Lösung im gleichen Lösungsmittel gegeben. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Äther/Äthanol umkristallisiert.

IR von **2**: 3300 (OH), 3100 (NH), $1160/\text{cm}^{-1}$ (SO_2).

10 F. Kreuzer in Organic Sulfur Compounds I, S. 500 ff, Pergamon Press, New York – Oxford – London – Paris 1961.

N,N'-Bis-(DL-2-hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonyl)-piperazin

4.5 g (0.02 mol) 1 wurden mit 0.9 g (0.01 mol) Piperazin 3 h in 20 ml Äthanol erhitzt. Nach Filtration über Kohle beim Abkühlen farblose Kristalle, Schmp. 278–281° (Zers.) (Äthanol/-Wasser), Ausb. 30 % d. Th. $C_{10}H_{16}Cl_6N_2O_6S_2$ (537.1) Ber.: N 5.22 S 11.94; Gef.: N 5.10 S 11.44.

N,N'-Bis-(DL-2-hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonyl)-1,2-diaminoäthan

Wie vorstehend. Schmp. 270° (Zers.), Ausb. 54 % d. Th. $C_8H_{14}Cl_6N_2O_6S_2$ (511.1) Ber.: N 5.48 S 12.55; Gef.: N 5.08 S 11.86.

1-(DL-2-Hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonyl)-4,4-di-äthoxy-piperidin

2.25 g (0.01 mol) 1 und 1.36 g (0.01 mol) Piperidin-4-on-Hydrochlorid wurden 4 h in 20 ml Äthanol erhitzt. Das mit Äther ausgefällte Öl kristallisierte nach Reinigung über Aluminiumoxid. Schmp. 150–152° (Äther/Äthanol), Ausb. 25 % d. Th. $C_{12}H_{22}Cl_3NO_5S$ (398.7) Ber.: N 3.51 S 8.04; Gef.: N 3.47 S 8.04.

N-Methyl-*N'*-(DL-2-hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonyl)-aminoessigsäureäthylester

Aus 2.25 g (0.01 mol) 1 und 1.54 g (0.01 mol) Sarkosinäthylester-Hydrochlorid wie vorstehend. Schmp. 167° (Äther/Äthanol), Ausb. 61 % d. Th. $C_8H_{14}Cl_3NO_5S$ (314.6) Ber.: N 4.45 S 10.19; Gef.: N 4.06 S 9.86.

N-Methyl-*N'*-(DL-2-hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonyl)-hydrazin

11.3 g (0.05 mol) 1 wurden in Äther gelöst und bei –5° mit einer 10 proz. Lösung von 2.3 g (0.05 mol) Methylhydrazin in Äther versetzt. Anschließend wurde 30 min bei Raumtemp. gerührt. Farblose Kristalle, Schmp. 156–158° (Äther/Äthanol), Ausb. 71 % d. Th. $C_4H_9Cl_3N_2O_3S$ (271.6) Ber.: N 10.32 S 11.81; Gef.: N 9.84 S 11.81.

N-Phenyl-*N'*-(DL-2-hydroxy-3,3,3-trichlor-propansulfonyl)-hydrazin

Wie vorstehend mit Phenylhydrazin in Äther/Äthanol mit 1 stdg. Rühren bei Raumtemp., Schmp. 208°, Ausb. 46 % d. Th. $C_9H_{11}Cl_3N_2O_3S$ (333.6) Ber.: N 8.40 S 9.61; Gef.: N 8.61 S 9.40.