

Untersuchungen an β-Sultonen, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

Reaktionen in-situ-erzeugter Sulfene mit vicinalen Tricarbonylverbindungen

Wolfgang Hanefeld\* und Bernd Spangenberg<sup>2)</sup>

Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg

Eingegangen am 9. Juni 1987

In situ aus Sulfonylchloriden und tert. Aminen erzeugte Sulfene wurden mit vicinalen Tricarbonylverbindungen wie Indantrion, 1-Methyl-2,3,4(1H)-chinolin-trion, Alloxan und Mesoxalsäurediethylester umgesetzt. Es wurden überwiegend Produkte vom Typ des Pyridinium-[dichlor-(2-chlor-1,3-dioxo-2-indanyl)-methansulfonat] (**1e**) gebildet. In einigen Fällen wurden abweichende Reaktionsprodukte beobachtet.

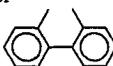
Investigations on β-Sultones, VI<sup>1)</sup>; Reactions of in-situ Generated Sulfenes with Vicinal Tricarbonyl Compounds.

Sulfenes generated in situ from sulfonyl chlorides and tert. amines were treated with vicinal tricarbonyl compounds such as indan-1,2,3-trione, 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,3,4-trione, alloxane, and diethyl mesoxalate. The products mainly were of the same structural type as pyridinium [dichloro-(2-chloro-1,3-dioxo-2-indanyl)methanesulfonate] (**1e**). In some cases other products were observed.

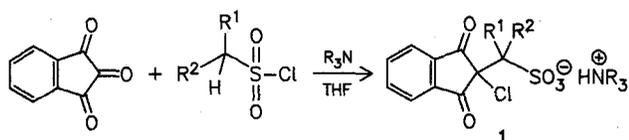
Borrmann und Wegeler<sup>3)</sup> berichteten 1966 zuerst über die Reaktion in-situ-erzeugter Sulfene (aus Alkansulfonylchloriden und tert. Aminen) mit stark elektrophilen Carbonylverbindungen, z. B. Chloral, wobei β-Sultone durch [2 + 2] Cycloaddition resultierten. Seitdem wurden einige Versuche unternommen, das ursprüngliche Dreikomponentensystem: perhalogenierter Acetaldehyd, Sulfonylchlorid und Triethylamin auf andere Komponenten auszudehnen. Einziger Erfolg war die Einführung perhalogenierter Acetonderivate durch Truce und Liu 1969<sup>4)</sup>. 1981 konnten wir einige neue β-Sultone nach diesem Schema darstellen<sup>5)</sup>.

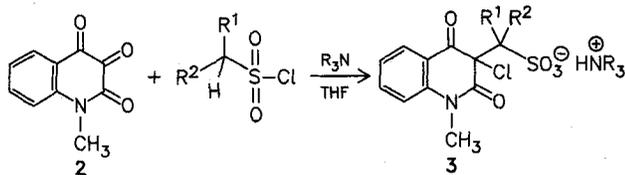
Bei folgenden Arbeiten versuchten wir, perhalogenierte Acetaldehyd- oder Acetonderivate als stark elektrophile Komponenten durch vicinale Tricarbonylverbindungen wie 2,3,4-Pentantrion, Tetramethyl-1,2,3-cyclopentantrion, 1,3-Dimethylalloxan oder Mesoxalsäurediethylester zu ersetzen, aber ohne Erfolg. Definierte Produkte konnten nur aus den Reaktionen mit 1,3-Diphenylpropantrion und 1,2,3-Indantrion isoliert werden. Sie erwiesen sich allerdings nicht als die erwarteten β-Sultone, sondern als Triethylammonium-sulfonate des Typs **1**, die als Produkte einer Ringöffnung der intermediär gebildeten β-Sultone durch Triethylammoniumchlorid aufgefaßt werden können<sup>6)</sup>.

Wir wollen nun über weitere Bemühungen berichten, die Komponenten des Dreikomponentensystems: vicinale Tricarbonylverbindung, Sulfonylchlorid und tert. Amin, zu verändern. Vorwegnehmend kann gesagt werden, daß das eigentliche Ziel der Isolierung neuer β-Sultone in keinem Falle erreicht wurde, sondern in der Regel Salze des Typs **1** isoliert wurden. Versuche zur Ausbeutenoptimierung am Indantrionsystem unter Variation der Aminkomponente gaben mit Trimethylamin bessere Ausbeuten als mit dem ursprünglich verwendeten Triethylamin, mit Pyridin schlechtere. Der Effekt der Reaktionstemp. wird an **1e** deutlich.

I	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sub>3</sub> N	Ausb. (% d. Th.)
a	H	H	Pyridin	20
b	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	76
c	Cl	Cl	"	86
d	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	99
e	H	CH <sub>3</sub>	"	21 (-10°)
"	"	"	"	72 (25°)
"	"	"	"	48 (50°)
f	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> N	84
g	Cl	Cl	"	90
h			"	9

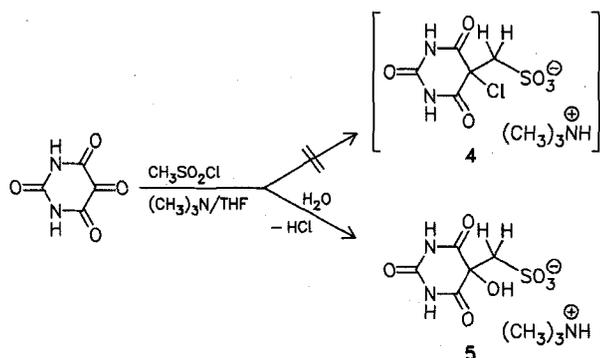
Beste Ausbeuten werden bei 25 °C erzielt, im Falle von **1d** 99 %. Versuche mit bisher nicht verwendeten Sulfonylchloriden waren erfolgreich mit Phenylmethansulfonylchlorid, Dichlormethansulfonylchlorid und 9-Fluorensulfonylchlorid unter Bildung der Triethylammoniumsalze **1f-h**. Ethansulfonylchlorid gab nur bei Verwendung von Trimethylamin das isolierbare Salz **1e**. 10-Campfersulfonylchlorid reagierte nicht. Die geringe Ausbeute an **1h** ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß es nicht möglich war, mit isoliertem 9-Fluorensulfonylchlorid zu arbeiten. Beim Versuch der Darstellung nach Paquette<sup>7)</sup> aus Fluoren, Butyllithium und Sulfurylchlorid in Hexan bei -78 °C erhielten wir als einzig isolierbares Produkt 70 % 9,9-Bifluorenyl. Reaktion des übrigen Teils der Reaktionsmischung mit Indantrion und Triethylamin ergab dann nur 9 % **1h**. Bei weiteren Versuchen haben wir die Triketoverbindung Indantrion durch Komponenten ersetzt, die eine oder zwei Amid-Carbonylgruppen außer der zentralen Carbonylgruppe besaßen. Als Beispiel mit einer Amidgruppierung neben zwei Carbonylgruppen wählten wir 1-Methyl-2,3,4(1H)-chinolintrion (**2**), das vielstufig nach Wittmann<sup>8)</sup> erhalten werden konnte. Die Ergebnisse zeigt Schema 2.



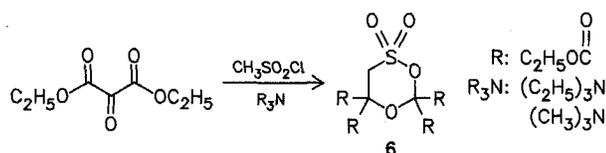


3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sub>3</sub> NH <sup>⊕</sup>	Ausb. (% d. Th)
a	Cl	Cl	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>⊕</sup>	86
b	H	Cl	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>⊕</sup>	54
c	Cl	Cl	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> NH <sup>⊕</sup>	85
d	H	H	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>⊕</sup>	84

Die Reaktion nahm den gleichen Verlauf wie beim Indantrion. Alloxan als Komponente mit zwei die zentrale Carbonylgruppe flankierenden Amidgruppen gab nicht das erwartete Chlorsulfonat 4, sondern nach Kontakt mit Wasser das Hydroxy-sulfonat 5. Dieses abweichende Ergebnis wird noch später diskutiert.

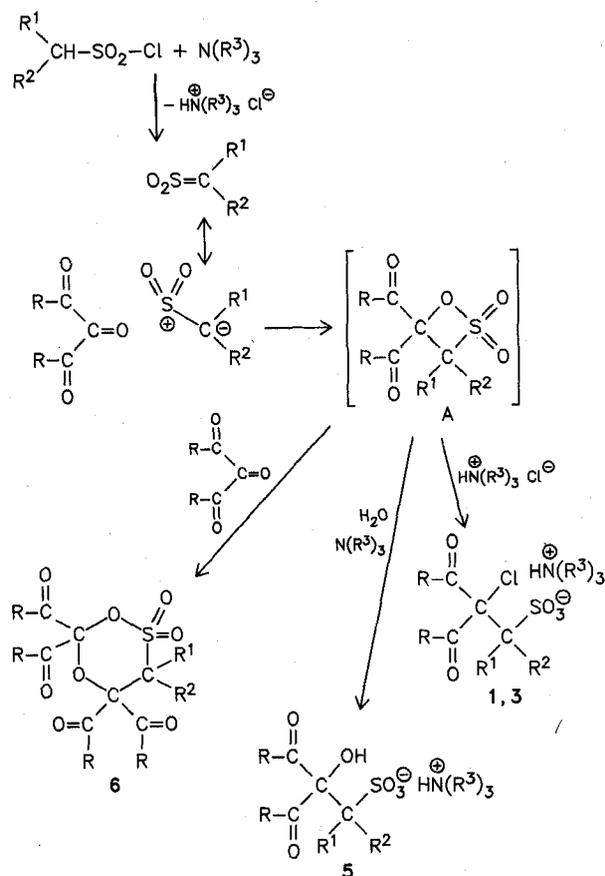


Die Reaktion von Mesoxalsäurediethylester gab nahezu quantitative Ausbeuten von Trimethyl- bzw. Triethylammoniumchlorid statt der erwarteten Chlorsulfonate. Das 6-Ringsulton 6 als Reaktionsprodukt von einem Mol Sulfen mit zwei Mol Mesoxalsäurediethylester entstand nur in geringer Ausbeute.



Die bei der Dreikomponentenreaktion auftretenden verschiedenen Reaktionswege können durch Schema 5 erklärt werden.

Das in situ aus Sulfonylchlorid und tert. Amin erzeugte Sulfen reagiert mit der vicinalen Tricarbonylverbindung zum nicht isolierbaren β-Sulton A. In fast allen Fällen erfährt dieses eine nucleophile Ringöffnung durch das im Reaktionsgemisch anwesende Hydrochlorid des tert.amins unter Bildung der Sulfonate 1 und 3. Die Bildung des Hydroxysulfonats 5 anstatt des erwarteten Chlorsulfonats dürfte nicht auf



eine nucleophile Substitution des Chlors eines intermediären Chlorsulfonats durch Wasser zurückzuführen sein, da wir gefunden haben, daß das Chloratom in dieser Position extrem schwer durch Nucleophile zu substituieren ist mit Ausnahme von Thioharnstoff<sup>6)</sup>. Die Erklärung liegt vielmehr in abweichenden Reaktionsbedingungen: In allen Fällen der Bildung von Chlorsulfonaten scheiden sich diese Salze aus der wasserfreien Reaktionsmischung direkt in kristalliner Form ab. Im Falle des Alloxans schied sich kein Niederschlag ab, und ungetrocknetes Methanol wurde zugegeben. Ein direkter Angriff von Wasser am intermediären β-Sulton und Reaktion der gebildeten β-Hydroxysulfonsäure mit Amin könnte die Ursache der Bildung von 5 sein. Die Bildung des 1,3,4-Dioxathianderivates 6 durch Ringerweiterung des intermediären β-Sultons über die Carbonylgruppe eines zweiten Mols Tricarbonylverbindung entspricht früheren Beobachtungen, bei denen derartige Strukturen als Nebenprodukte neben dem Sulfonattyp 1 isoliert worden waren<sup>6)</sup>.

Über die Reaktivität der Chlorsulfonate 1 und 3 wird demnächst berichtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

**Experimenteller Teil**

Benutzte Geräte:<sup>9)</sup>

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 1 (Tab. 1)

Zu einer Lösung von 0.01–0.2 mol 1,2,3-Indantrion und einer äquimol. Menge des jeweiligen Sulfonylchlorids in 50–200 ml THF werden bei 0–20 °C eine äquimol. Menge des tertiärenamins in 20–50 ml THF getropft bzw. bei Trimethylamin gasförmig eingeleitet. Nach 1 h wird der farblose Niederschlag abfiltriert und wie angegeben umkristallisiert. Abweichend: bei 1f werden aus dem Filtrat 16 % d. Th. Stilben isoliert und durch IR-Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert.

**Triethylammonium-9-(2-chlor-1,3-dioxo-2-indanyl)-9-fluorensulfonat (1h)**

27 g (0.163 mol) Fluoren wurden mit 0.170 mol Butyllithium in 100 ml THF bei –80 °C umgesetzt. Nach 2 h bei 20 °C wurde das THF abgezogen. 300 ml Hexan zugegeben und nach Kühlen auf –80 °C 22 g (0.163 mol) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugefügt. Nach Abdestillieren des Hexans wurden 40 g Indantrion in 200 ml THF und dann tropfenweise 25 g Triethylamin in 50 THF bei 0 °C zugegeben. Der braune Niederschlag wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 215–216 °C, Ausb. 9.5 % d. Th. C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>N · C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>5</sub>S (526.1) Ber. C 63.9 H 5.37 Cl 6.7 N 2.7 S 6.1 Gef. C 63.7 H 5.37 Cl 6.9 N 2.7 S 5.7. – IR: 2800, 2740 (NH<sup>+</sup>), 1750, 1741 (2 C=O), 1248 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). – MS (70 eV): m/z = 324 (10 %, C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>), 308 (85, C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>), 307 (100).

**Tabelle 1:** –nium–-(2-chlor-1,3-dioxo-2-indanyl)-methansulfonat 1

1 Wortstamm Kation	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	Schmp. <sup>o</sup> C Umkrist. aus	Ausb. % d.Th.	Summenformel Ber. Molmasse Gef.	C	H	Cl	N	S	IR (cm <sup>-1</sup> )		
										NH <sup>+</sup>	C=O	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
a Pyridi-	–,–	173–175 CH <sub>3</sub> OH	20	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N · C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClO <sub>5</sub> S 353.8	50.9 51.0	3.42 3.44	10.0 9.8	4.0 3.8	9.1 9.2	3440	1745, 1713	1280
b Pyridi-	phenyl,-	97–99 CH <sub>3</sub> OH	76	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N · C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> ClO <sub>5</sub> S 429.9	58.7 58.1	3.75 3.76	8.2 8.2	3.3 3.0	7.5 7.3	3450	1752, 1715	1265, 1250
c Pyridi-	dichlor	234–236 CH <sub>3</sub> OH	86	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N · C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S 422.7	42.6 42.6	2.38 2.37	25.2 25.3	3.3 3.1	7.6 7.6	3230 3160	1745, 1715	1282, 1255
d Trimethyl- ammo	–,–	100–103 THF	99	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> N · C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClO <sub>5</sub> S 333.8	46.8 46.6	4.83 5.06	10.6 10.4	4.2 4.0	9.6 9.5	3450, 2700 2520	1752, 1720	1292, 1245
e <sup>+)</sup> Trimethyl- ammo-	methyl,-	200 THF	21(–10 <sup>o</sup> ) 31 (0 <sup>o</sup> ) 72 (25 <sup>o</sup> ) 48 (50 <sup>o</sup> )	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub> N · C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClO <sub>5</sub> S 347.8	48.4 48.0	5.22 5.17	10.2 10.2	4.0 3.9	9.2 9.3	3440, 2730 2540	1748, 1714	1268, 1250
f <sup>++)</sup> Triethyl- ammo-	phenyl,-	128–130 CH <sub>3</sub> OH	84	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N · C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> ClO <sub>5</sub> S 451.0	58.6 58.6	5.59 5.71	7.9 8.0	3.1 3.0	7.1 7.2	3450, 2800 2730	1750, 1715	1250
g Triethyl- ammo	dichlor	204–205 CH <sub>3</sub> OH	90	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N · C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S 444.8	43.2 43.3	4.53 4.55	23.9 23.9	3.1 3.0	7.2 7.2	3450 2805	1750, 1722	1278, 1256

<sup>+) 1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7.9 (m; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.01 (q; CH, I = 7 Hz), 2.86 (s; 3 CH<sub>3</sub>), 2.03 (d; CH<sub>3</sub>, I = 7 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 194.0, 193.0 (2s; 2 C=O), 140.2–124.0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 63.4 (s; CCl), 60.6 (d; CH), 45.5 (q; NCH<sub>3</sub>), 12.3 (q; CH<sub>3</sub>).

<sup>++) 13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 192.7, 191.7 (2s; 2 C=O), 139.7–123.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 70.4 (s; CCl), 62.8 (d; CSO<sub>3</sub>), 45.8 (t; CH<sub>2</sub>N), 8.2 (q; CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/z = 234 (62 %, C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>), 235 (10), 233 (100).

**Tabelle 2:** –nium–-(3-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2,4-dioxo-3-chinoly)-methansulfonat 3

3 Wortstamm Kation	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	Schmp. <sup>o</sup> C Umkrist. aus	Ausb. % d.Th.	Summenformel Ber. Molmasse Gef.	C	H	Cl	N	S	IR (cm <sup>-1</sup> )		
										NH <sup>+</sup>	C=O	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
a Triethyl- ammo-	dichlor	168–171 CH <sub>3</sub> OH, gelb	86	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N · C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S 473.8	43.1 43.1	4.89 4.86	22.5 22.2	5.9 6.0	6.8 6.9	2810	1700, 1665	1264 1230
b Triethyl- ammo-	chlor,-	168–169 CH <sub>3</sub> OH	54	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N · C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S 439.4	46.5 46.2	5.51 5.50	16.1 16.2	6.4 6.3	7.3 7.4	3140 2810	1704, 1666	1250
c Pyridi-	dichlor	217 CH <sub>3</sub> OH, gelb	85	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N · C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S 451.7	42.5 42.6	2.90 2.97	23.6 22.8	6.2 6.0	7.1 7.4	3240 3170	1710, 1673	1265
d <sup>+) Triethyl- ammo-</sup>	–,–	163 CH <sub>3</sub> OH	84	C <sub>6</sub> H <sub>16</sub> N · C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> CINO <sub>5</sub> S 404.9	50.4 50.5	6.22 6.20	8.8 8.7	6.9 6.3	7.9 8.0	2720 2610	1695, 1660	1255

<sup>+) 1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.0–7.2 (m; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NH), 3.86 (s; CH<sub>2</sub>), 3.43 (s; NCH<sub>3</sub>), 3.13 (m; 3 CH<sub>2</sub>), 1.2 (t; 3 CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 186.1 (s; 4–C=O), 165.0 (s; 2–C=O), 142.1–116.0 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 60.6 (s; C–3), 57.7 (t; CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), 45.6 (t; NCH<sub>2</sub>), 30.0 (q; NCH<sub>3</sub>), 8.4 (q; CH<sub>3</sub>).

Das Filtrat von **1h** ergab beim Einengen auf 50 ml farblose Kristalle, Schmp. 246 °C, Ausb. 70 % d. Th. Analytische Daten und Schmp.-Vergleich (Lit.<sup>10</sup>: 242 °C) identifizierten das Produkt als 9,9'-Bifluorenyl.  $C_{26}H_{18}$  (330.3) Ber. C 94.5 H 5.49 Gef. C 94.0 H 5.47. - IR: 3025, 3010, 1470, 1440, 750, 740  $cm^{-1}$ . - MS (70 eV):  $m/z = 330$  (10  $M^{+}$ ), 165 (100  $M^{+}/2$ ).

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen 3 (Tab. 2)*

Zu einer Lösung von 1.9 g (0.01 mol) 1-Methyl-2,3,4-(1H)-chinolintrion (2) und 0.01 mol des jeweiligen Sulfonylchlorids in 50 ml THF werden bei 20 °C 0.01 mol des tert.amins in 20 ml THF gegeben. Das Produkt fällt kristallin aus und wird wie angegeben umkristallisiert.

*Trimethylammonium-hexahydro-5-hydroxy-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methansulfon (5)*

16 g (0.1 mol) Alloxan werden in 200 ml THF gelöst und dieses bei -30 °C mit gasförmigem Trimethylamin gesättigt. Zur roten Lösung wird langsam eine Lösung von 11.5 g (0.1 mol) Methansulfonylchlorid in 100 ml THF unter weiterem Einleiten von Trimethylamin gegeben. Nach 3 h Rühren werden 300 ml Methanol zugesetzt. Aus der violetten Lösung scheiden sich farblose Kristalle ab. Schmp. 244-246 °C, Ausb. 29 % d. Th.  $C_3H_{10}N \cdot C_3H_5N_2O_7S$  (297.3) Ber. C 32.3 H 5.09 N 14.1 S 10.8 Gef. C 32.3 H 5.13 N 13.9 S 11.3. - IR: 3530, 3430 (NH, OH), 2740 ( $NH^+$ ), 1760, 1714 (3 C=O), 1255  $cm^{-1}$  ( $SO_3^-$ ). -  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.23 (s;  $CH_2SO_3$ ), 3.35 (s;  $NCH_3$ ).

*Tetraethyl-4,4-dioxo-4 $\lambda^6$ -1,3,4-dioxathian-2,2,6,6-tetracarboxylat (6)*

5.8 g (57 mmol) Triethylamin in 50 ml THF werden langsam zu einer Lösung von 10 g (57 mmol) Mesoxalsäurediethylester und 6.6 g (57 mmol) Methansulfonylchlorid in 400 ml THF bei 0 °C getropft. Nach 7 d Rühren bei 20 °C wird Triethylammoniumchlorid abfiltriert und die Lösung eingengt. Mit Hexan farblose Kristalle, Schm. 70-72 °C, Ausb. 9.4 % d. Th.  $C_{15}H_{22}O_{12}S$  (426.4) Ber. C 42.3 H 5.20 S 7.5 Gef. C 42.4 H 5.14 S 7.9. - IR: 1770, 1750 (4 C=O), 1387, 1145  $cm^{-1}$  ( $SO_2$ ). -  $^1H$ -NMR ( $DMSO-D_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.25 (s;  $CH_2SO_3$ ), 4.35 (q;  $CH_2O$ ), 1.32 (t;  $CH_3$ ). - MS (70 eV):  $m/z = 353$  (53), 289 (20), 197 (100), 179 (30), 127 (74).

## Literatur

- 1 Untersuchungen an  $\beta$ -Sultonen, V: W. Hanefeld und D. Kluck, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 68 (1982).
- 2 B. Spangenberg, Dissertation Marburg 1987.
- 3 D. Borrmann und R. Wegeler, Chem. Ber. 99, 1245 (1966).
- 4 W. E. Truce und L. K. Liu, Chem. Ind. (London) 1969, 457.
- 5 W. Hanefeld und D. Kluck, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 799 (1981).
- 6 W. Hanefeld und D. Kluck, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 57 (1982).
- 7 L. A. Paquette, J. P. Freeman und R. W. Houser, J. Org. Chem. 34, 2901 (1969).
- 8 H. Wittmann, Monatsh. Chem. 96, 523 (1965).
- 9 W. Hanefeld und E. Bercin, Liebigs Ann. Chem. 1985, 58.
- 10 I. Goodman, J. Chem. Soc. 1951, 2209.

[Ph 364]