

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 941–951 (1983)

Nichtsteroidale Entzündungshemmer, 17. Mitt.¹⁾

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-arylthio-azole mit antiphlogistischer Wirkung

Walter Klose*, Ulrich Niedballa, Katica Schwarz und Irmgard Böttcher

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstraße 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 11. Oktober 1982

Es werden die Synthesen von 4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-arylthio-imidazolen, -thiazolen und -oxazolen beschrieben und deren entzündungshemmende Eigenschaften vergleichend dargestellt. Untersucht wurden Thioether, Sulfoxide und Sulfone der Phenyl-, Fluorphenyl- und 2-Thienyl-derivate. Die Oxazolderivate zeigten nahezu keine entzündungshemmende Aktivität, eine mittlere Wirkstärke haben die Thiazole, am stärksten wirksam sind die Imidazole. Die näher untersuchten Imidazole waren im Akut-Test nicht ulcerogen.

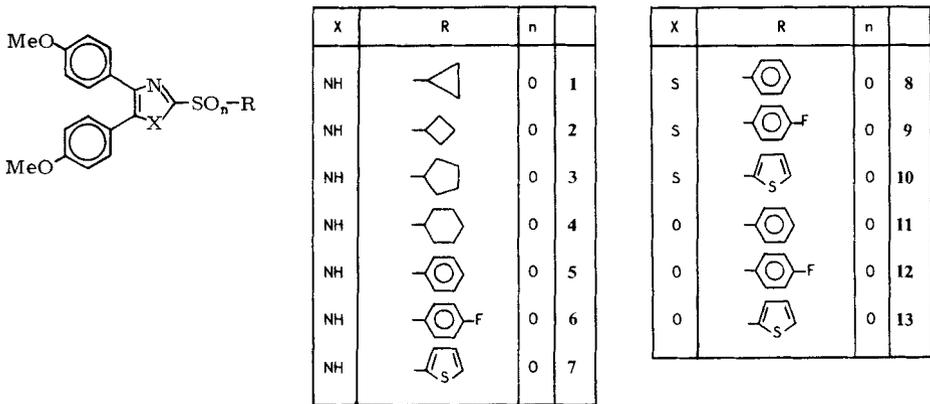
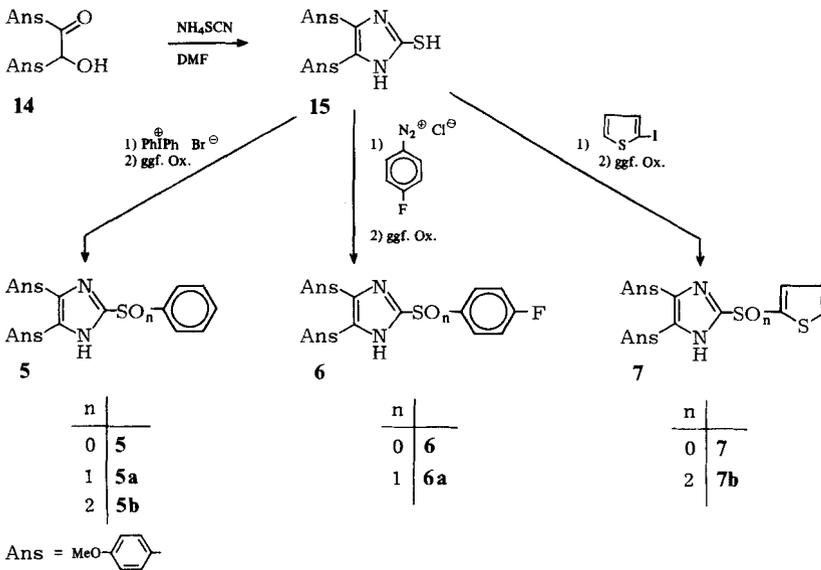
Antiinflammatory Agents, XVII: 4.5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-(arylthio)azoles with Antiinflammatory Activity

The syntheses of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-(arylthio)imidazoles, -thiazoles and -oxazoles are described and their antiinflammatory activities are compared. Thioethers, sulfoxides, and sulfones of the phenyl, 4-fluorophenyl, and 2-thienyl derivatives were investigated. The oxazole derivatives show almost no antiphlogistic activities, thiazoles have a mean efficacy, and the imidazoles are the most active compounds. In the acute test, the imidazoles were not ulcerogenic.

Wir berichteten bereits über die guten entzündungshemmenden Eigenschaften und die geringe Ulcerogenität der 4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-cycloalkylthio-imidazole **1–4**¹⁾. In Weiterführung dieser Arbeiten sollte geprüft werden, ob sich die therapeutischen Qualitäten erhöhen und die Nebenwirkungen weiter erniedrigen lassen, wenn der *Alkylthio*rest in 2-Position des Imidazolrings durch *Arylthio*reste ersetzt wird. Darüber hinaus sollten die zu diesen Verbindungen isosteren Thiazole und Oxazole untersucht werden. Die dazu analog substituierten 4.5- und 4.6-Bis(4-methoxyphenyl)-2-arylthio-pyrimidine zeigten keine nennenswerten entzündungshemmenden Aktivitäten²⁾.

Wir synthetisierten zunächst die Bis-4.5(4-methoxyphenyl)-imidazole mit Phenylthio-**5**, 4-Fluorphenylthio-**6** und 2-Thienylthio-**7** in 2-Position und anschließend die isosteren Thiazole **8**, **9**, **10** und die Oxazole **11**, **12**, **13** prüften auf entzündungshemmende Eigenschaften. Dabei bezogen wir die aus den Thioethern leicht zugänglichen Sulfoxide und Sulfone in unsere Untersuchungen ein (Schema 1).

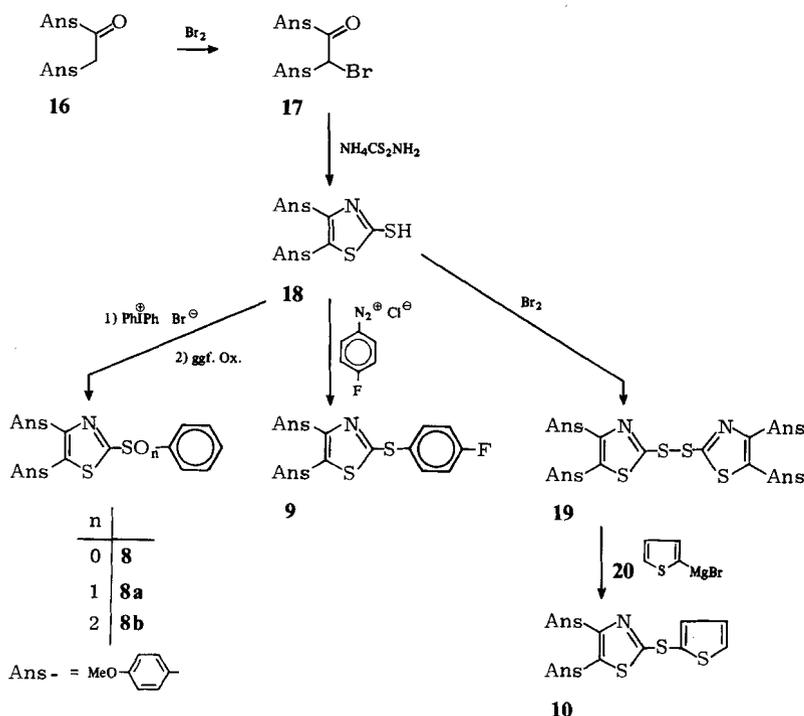
Die Imidazolderivate **5**, **6**, **7** ließen sich über das literaturbekannte Mercaptoimidazol **15**³⁾ darstellen (Schema 2).

Schema 1: Untersuchte Stammverbindungen

Schema 2


Durch Umsetzung mit Diphenyliodoniumbromid⁴⁾ erhielten wir die Phenylthioverbindung **5**, mit 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid⁵⁾ den Thioether **6** und mit 2-Iodthiophen die Thienylthioverbindung **7**. Durch Oxidation von **5** mit einem Äquiv. 3-Chlorperbenzoesäure gelangten wir zum Sulfoxid **5a**, bei Verwendung zweier Äquiv. zum Sulfon **5b**. **6** wurde in das entsprechende Sulfoxid **6a** und **7** in das Sulfon **7b** überführt.

Die Thiazole wurden wie folgt synthetisiert (Schema 3).

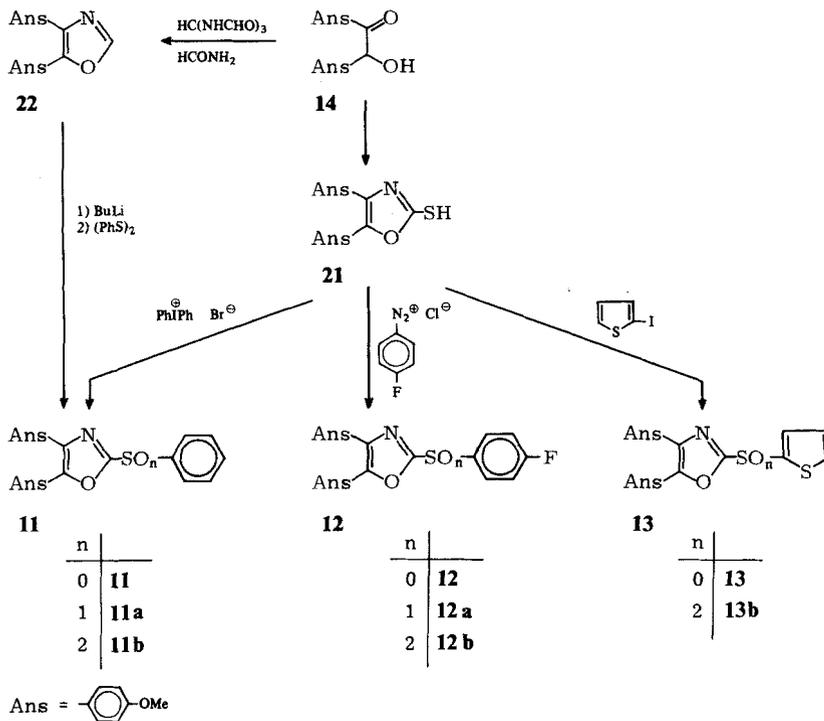
Schema 3



Desoxyanisoin (**16**) wurde ins Bromdesoxyanisoin (**17**) überführt und dieses mit Ammoniumthiocarbamat⁶⁾ zum Mercaptothiazol **18** umgesetzt. Der Phenyl- bzw. 4-Fluorphenylsubstituent konnte bei den Thiazolen analog den Imidazolen eingeführt werden; die Einführung des Thienylrestes gelang jedoch durch Umsetzung von **18** mit Iodthiophen nicht. Hier mußte ein anderer Weg beschritten werden. **18** ließ sich durch Brom zum Disulfid **19** oxidieren, das mit Thienylmagnesiumbromid (**20**)⁷⁾ nun zur gewünschten Thienylthioverbindung **10** reagierte. Durch Oxidation mit 3-Chlorperbenzoesäure wurden aus **8** das Sulfoxid **8a** und das Sulfon **8b** erhalten.

Die substituierten Oxazole **11**, **12** und **13** (Schema 4) wurden dann wiederum analog den entsprechenden Imidazolen durch Reaktion der Mercaptoverbindung **21** mit Diphenyldioniumbromid, 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid bzw. 2-Iodthiophen erhalten. **21** wurde durch Umsetzung von Anisoin (**14**) mit Rhodanwasserstoff dargestellt⁸⁾. Alternativ ließ sich Phenylthiooxazol **11** durch Umsetzung des aus **22** in situ dargestellten 2-Lithiumoxazolderivates mit Diphenyldisulfid synthetisieren. **22** wurde aus **14** mit Trisformylamidomethan erhalten. Vom Phenylthioderivat **11** bzw. 4-Fluorphenylthioderivat **12** wurden die entsprechenden Sulfoxide **11a**, **12a** und Sulfone **11b**, **12b** hergestellt. Aus dem Thienylderivat **13** dagegen nur das Sulfon **13b**.

Schema 4:



Biologische Ergebnisse

Die einzelnen Verbindungen wurden im Carrageenin-Ödem-Test⁹⁾ und im Adjuvans-Arthritis-Test¹⁰⁾ an Ratten nach oraler Gabe untersucht. Die Wirksamkeit im Carrageenin-Ödem-Test ist in % Hemmung des 3h-Pfotenödems nach 15 und 75 mg/kg Prüfsubstanz (Applikation 1h vor Carrageenin-Injektion) angegeben. Im Adjuvans-Arthritis-Test ist die Ödemhemmung in % angegeben, die durch viermalige orale Applikation von 30 mg/kg Prüfsubstanz vom 11.–14. Tag nach der intraplantaren Adjuvans-Injektion erzielt wurde. Wirksame Verbindungen wurden außerdem durch einen Test auf Ulcerogenität an der Ratte¹¹⁾ charakterisiert. Hierbei wurden Anzahl und Fläche von Magenepithelläsionen 3h nach oraler Substanzgabe ermittelt. Als Vergleichssubstanz diente Indometacin.

Für einzelne wirksame Verbindungen wurde die Beeinflussung der Prostaglandinsynthese in vitro am Modell ¹⁴C-Arachidonsäureumsatz durch Schafsamenblasenhomogenat ermittelt¹²⁾.

Von den von uns untersuchten 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-azolen waren die Imidazol-derivate eindeutig am stärksten entzündungshemmend wirksam (Tab. 1). Die Thiazolderivate zeigten eine deutlich schwächere Wirksamkeit, die meisten Oxazolderivate hatten keine entzündungshemmende Aktivität im geprüften Dosisbereich. Auffällig war jedoch, daß die Oxazolderivate **11**, **11a** und **13** zwar im Carrageenin-Ödem-Test bei 75 mg/kg den entsprechenden Imidazol-derivaten durchaus vergleichbare Wirksamkeit zeigten, im Adjuvans-Arthritis-Test aber unwirksam waren.

Tab. 1: Entzündungshemmende Aktivität der untersuchten 2-Arylthio-azole

X	n	R	Carrageenin-Ödem-Test ⁹⁾		Adjuvans-Arthr.-Test ¹⁰⁾		
			% Hemmung		% Hemmung		
			15 mg/kg	75 mg/kg	4 x 30 mg/kg	4 x 10 mg/kg	
5	NH	0	Phenyl	42	57	41	27
5a	NH	1	Phenyl	34	51	37	n.t.
5b	NH	2	Phenyl	15	46	43	23
6	NH	0	4-Fluorphenyl	30	73	48	22
6a	NH	1	4-Fluorphenyl	21	52	n.t.	n.t.
7	NH	0	2-Thienyl	51	55	43	29
7b	NH	2	2-Thienyl	10	76	32	23
8	S	0	Phenyl	21	21	27	n.t.
8a	S	1	Phenyl	7	17	n.t.	n.t.
8b	S	2	Phenyl	0	17	n.t.	n.t.
9	S	0	4-Fluorphenyl	10	28	34	n.t.
10	S	0	2-Thienyl	0	34	29	n.t.
11	0	0	Phenyl	26	59	10	n.t.
11a	0	1	Phenyl	9	46	0	n.t.
11b	0	2	Phenyl	0	0	n.t.	n.t.
12	0	0	4-Fluorphenyl	0	0	0	n.t.
12a	0	1	4-Fluorphenyl	0	0	n.t.	n.t.
12b	0	2	4-Fluorphenyl	0	0	n.t.	n.t.
13	0	0	2-Thienyl	17	50	16	n.t.
13b	0	2	2-Thienyl	0	0	n.t.	n.t.
Indometacin				27 ⁺)	56 ⁺⁺⁾	40 ⁺⁺⁺⁾	

⁺) 0.8 mg/kg, ⁺⁺⁾ 2.5 mg/kg, ⁺⁺⁺⁾ 4 x 2 mg/kg, n.t.: nicht getestet

Überraschenderweise ergab sich bei der Weitercharakterisierung der mit 30 mg/kg deutlich antiarthritisch wirksamen Imidazolderivate, daß diese selbst bei einer mehr als zehnfachen Überdosierung (400 mg/kg, höhere Dosen wurden nicht getestet) im Akuttest keine Magengeschwüre erzeugten. Indometacin dagegen ist unter identischen Versuchsbedingungen schon im antiarthritisch-wirksamen Dosisbereich ($\geq 2,5$ mg/kg) deutlich ulcerogen (Tab. 2).

Da für klassische nichtsteroidale Entzündungshemmer wie Indometacin und Aspirin eine Korrelation zwischen antiinflammatorischer Wirksamkeit, akuter Ulcerogenität und Prostaglandinsynthesehemmung besteht, wurde für die Verbindungen 5, 6 und 7 die Beeinflussung der Prostaglandinsynthese in vitro untersucht (Tab. 3).

Alle 3 Verbindungen zeigten eine unerwartet starke Hemmung der Prostaglandinsynthese mit IC_{50} -Werten um 10^{-5} M/l (Indometacin: IC_{50} um 5×10^{-6} M/l), die nicht mit der sehr guten Magenverträglichkeit dieser Verbindungen korrelierbar ist. Indometacin als potenter Prostaglandinsynthesehemmer ist hingegen schon im antiinflammatorisch wirksamen Dosisbereich ($\geq 2,5$ mg/kg) deutlich ulcerogen (Tab. 2 + 3).

Tab. 2: Akute Magenulcerogenität an der Ratte¹¹⁾

Wirkstoff	Dosis		Ulcerata	
	[mg/kg p.o.]		Anzahl	Fläche [mm]
1 ¹⁾	10		0.8	0.4
	100		3.0	1.9
	200		5.2	3.7
5	200		0.6	0.4
	400		0.8	0.4
5a	200		0.4	0.7
5b	200		0.2	0.1
6	200		0.6	0.8
7	400		0.8	0.4
7b	200		0.4	0.2
	400		0.4	0.2
Indometacin	2.5		4.4	2.3
	8.0		17.8	12.2

Tab. 3: Prostaglandinsynthesehemmung am Modell Schafsamenblasenhomogenat¹²⁾

Wirkstoff	Dosis [M]	Hemmung [%]
5	10 ⁻³	95.6
	10 ⁻⁴	95.1
	10 ⁻⁵	46.5
6	10 ⁻³	96.3
	10 ⁻⁴	95.1
	10 ⁻⁵	50.3
7	10 ⁻³	77.7
	10 ⁻⁴	67.5
	10 ⁻⁵	39.6
Indometacin	10 ⁻³	97.3
	10 ⁻⁴	88.7
	10 ⁻⁵	67.0
	10 ⁻⁶	49.3

Die experimentellen Daten zeigen, daß durch Austausch der Cycloalkyl- gegen Arylsubstituenten die therapeutische Breite innerhalb einer Gruppe von Imidazol-derivaten verbessert werden konnte. Die in Verbindung **1** noch vorhandene akute Ulcerogenität wurde unter Beibehaltung der antiinflammatorischen Wirkstärke eliminiert. Aufgrund des bisher vorliegenden pharmakologischen Profils kann aus der Gruppe der Arylthioimidazole **5–7** keine Verbindung favorisiert werden. Erweiterte Untersuchungen zur gastro-intestinalen Verträglichkeit unter chronischen Versuchsbedingungen sind geplant, um die Verbindung mit der besten therapeutischen Breite selektionieren zu können.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. ¹⁾.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-imidazol-2-thiol (**15**)

Gegenüber Lit.³⁾ modifizierte Methode: Eine Lösung von 272.2 g (1 mol) **14** und 152.2 g (2 mol) Ammoniumthiocyanat in 500 ml DMF wird 2 h gekocht. Danach wird in 3 l Eiswasser gegossen und aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 224 g (72 %), Schmp. 263–264°.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(phenylthio)-imidazol (**5**)

Zu einer Lösung von 230 mg (10 mmol) Natrium in 100 ml absol. EtOH gibt man 3.12 g (10 mmol) **15** und, nach Auflösung, 3.61 g (10 mmol) Diphenyliodoniumbromid⁴⁾. Nach 2 h am Rückfluß wird nochmals mit 115 mg (5 mmol) Natrium und 1.81 g (5 mmol) Diphenyliodoniumbromid versetzt und erneut 2 h gekocht. Nach Abkühlen gießt man in 300 ml Eiswasser, extrahiert mit Essigester und engt die organische Phase ein. Der Rückstand wird aus Hexan/EtOAc umkristallisiert. Ausb. 3.34 g (86 %), Schmp. 177–179°. C₂₃H₂₀N₂O₂S (388.5) Ber. C 71.1 H 5.19 N 7.2 S 8.3 Gef. C 70.9 H 5.24 N 7.1 S 8.5.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenylthio)-imidazol (**6**)

Zu einer Lösung von 6.25 g (20 mmol) **15** in einer Mischung von 240 ml DMF, 10 ml 2N-NaOH und 1.45 g Cu-Pulver wird bei 0° eine Diazoniumsalzlösung getropft, die aus 2.5 g (22 mmol) 4-Fluoranilin, 1.58 g (23 mmol) NaNO₂ und 10 ml 6N-HCl bereitet wurde⁵⁾. Nach 3 h bei 20° wird eingeeengt. Man nimmt mit 100 ml Wasser auf und extrahiert mit EtOAc. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Aceton/Hexan (2:3) chromatographiert. Ausb. 3.09 g (38 %), Schmp. 106°, C₂₃H₁₉FN₂O₂S (406.5) Ber. C 68.0 H 4.71 N 6.9 S 7.9 F 4.7 Gef. C 67.9 H 4.63 N 6.9 S 7.7 F 4.9.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylthio)-imidazol (**7**)

3.12 g (10 mmol) **15** in 50 ml absol. DMF werden mit 0.3 g (10 mmol) NaH (80-proz. in Weißöl) versetzt. Nach 30 min tropft man 2.31 g (1 mmol) 2-Iodthiophen, gelöst in 25 ml DMF, hinzu, versetzt mit einer Spatelspitze Cu-Pulver und läßt 12 h unter Argon bei 100° rühren. Dann gießt man die Lösung in 300 ml Eiswasser, extrahiert das Produkt mit EtOAc und engt die organische Phase bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan (2:3) chromatographiert. Ausb. 3.06 g (77 %), Schmp. 156°, C₂₁H₁₈N₂O₂S₂ (394.5) Ber. C 63.9 H 4.60 N 7.1 S 16.3 Gef. C 63.7 H 4.55 N 7.0 S 16.5.

Bromdesoxyanisoin (17)

Zu einer Lösung von 51.2 g (200 mmol) Desoxyanisoin (**16**) in 1500 ml CCl_4 werden bei 30° 32.26 g (202 mmol) Brom getropft. Danach wird 30 min nachgerührt und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Lösung wird eingengt und der erhaltene Rückstand aus CCl_4 umkristallisiert. Ausb. 52.3 g (77.5 %), Schmp. 103°.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-thiazol-2-thiol (18)

Eine Lösung von 49.6 g (450 mmol) Ammoniumthiocarbamat in 250 ml absol. EtOH wird zu einer Suspension von 100.5 g (300 mmol) **17** in 1200 ml absol. EtOH gegeben. Nach 3 h bei 60° wird abgekühlt. Das gewünschte Produkt kristallisiert aus. Ausb. 60.8 g (61 %), Schmp. 233–235°.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylthio-thiazol (8)

13.16 g (40 mmol) **18** werden analog der Darstellung von **5** mit Diphenyliodoniumbromid in **8** überführt. Das Rohprodukt wird durch SC an Kieselgel mit Toluol/EtOH (98:2) gereinigt. Ausb. 8.72 g (53 %), Schmp. 101°, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$ (405.5) Ber. C 68.1 H 4.72 N 3.4 S 15.8 Gef. C 68.1 H 4.63 N 3.3 S 15.5.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-thiazol (9)

13.17 g (40 mmol) **18** werden analog der Darstellung von **6** mit 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid in **9** überführt. Das Rohprodukt wird durch SC an Kieselgel, Aceton/Hexan (3:2), gereinigt. Ausb. 1.05 g (6 %), Schmp. 120°, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}_2$ (423.5) Ber. C 65.2 H 4.28 F 4.5 N 3.3 S 15.1 Gef. C 64.9 H 4.31 F 4.2 N 3.0 S 15.0.

Di-[bis(4.5-(4-methoxyphenyl)-2-thiazolyl)]-disulfid (19)

Eine Lösung von 1.67 g (5 mmol) **18** in 150 ml Dioxan wird mit 0.42 g (5 mmol) NaHCO_3 und dann langsam mit einer Lösung aus 0.80 g (5 mmol) Brom in 10 ml CHCl_3 versetzt. Nach 2 h bei 20° wird auf 50 ml eingengt. Unumgesetztes Ausgangsmaterial wird abfiltriert. Das Filtrat wird eingengt und ohne weitere Aufreinigung zur Darstellung von **10** eingesetzt. Ausb. 1.32 g (80 %), rotes Öl.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylthio)-thiazol (10)

Eine Lösung von 1.04 g (1.6 mmol) Disulfid **19** in 10 ml absol. THF wird bei 20° zu einer Lösung von 10 mmol 2-Thienylmagnesiumbromid⁷⁾ in 50 ml absol. THF getropft. Nach 2 h Kochen wird abgekühlt, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, mit EtOAc extrahiert, und die organische Phase eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel, Laufmittel Toluol, gereinigt. Ausb. 0.22 g (33 %), Schmp. 66°, $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_3$ (411.5) Ber. C 61.3 H 4.16 N 3.4 S 23.4 Gef. C 61.4 H 4.37 N 3.3 S 23.1.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-oxazol-2-thiol (21)⁸⁾

16.5 g (170 mmol) KSCN werden, in 375 ml EtOH gelöst, bei 20° mit 15 ml konz. HCl versetzt. Nach 15 min bei 20° wird vom KCl dekantiert. Die Lösung wird zu 22.3 (82 mmol) **14** in 200 ml EtOH gegeben. Nach 18 h am Rückfluß wird eingengrund der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 18.3 g (71 %), Schmp. 210–211°.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-oxazol (22)

Eine Lösung von 27 g (100 mmol) **14** in 100 ml Formamid wird mit 15.9 g (110 mmol) Trisformidomethan¹³⁾ versetzt. Nach 3 h unter Argon bei 160° wird gekühlt, in Wasser gegeben, mit Essigester

extrahiert, die organische Phase eingeengt, und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 12.5 g (45 %), Schmp. 105°.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylthio-oxazol (**11**)

Methode a): 0.28 g (1 mmol) **22** werden in 10 ml Ether gelöst und auf -10° abgekühlt. Dazu werden 0.7 ml (1.1 mmol) Butyllithiumlösung (1.6 M in Hexan) getropft. Nach 30 min werden 0.24 g (1.1 mmol) Diphenyldisulfid, gelöst in 5 ml Benzol, zugegeben und 14 h bei 20° nachgerührt. Nach Eintragen in Eiswasser wird mit EtOAc extrahiert, die organische Phase eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit CH_2Cl_2 gereinigt. Ausb. 0.16 g (50 %), Schmp. 73° , $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (389.4) Ber. C 70.9 H 4.91 N 3.6 S 8.2 Gef. C 71.0 H 5.08 N 3.5 S 8.4.

Methode b): 4.6 g (14.8 mmol) **21** werden analog der Darstellung von **5** mit Diphenyliodoniumbromid ins Phenylthiooxazol **11** überführt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch SC an Kieselgel mit CH_2Cl_2 . Ausb. 3.98 g (69 %).

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenylthio)-oxazol (**12**)

12.52 g (40 mmol) **21** werden analog der Darstellung von **6** mit 4-Fluorphenyldiazoniumchlorid⁵⁾ zu **12** umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch SC an Kieselgel mit Toluol/Ethanol (98:2) gereinigt. Ausb. 3.53 g (22 %), Schmp. 103° , $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$ (407.4) Ber. C 67.8 H 4.45 F 4.7 N 3.4 S 7.9 Gef. C 67.8 H 4.44 F 4.7 N 3.5 S 7.9.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylthio)-oxazol (**13**)

6.26 g (20 mmol) **21** werden analog der Darstellung des Thienylthioimidazols **7** mit 2-Iodthiophen zu **13** umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch SC an Kieselgel mit Toluol. Ausb. 2.85 g (36 %), Schmp. 75° , $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$ (395.6) Ber. C 63.8 H 4.33 N 3.5 S 16.2 Gef. C 64.0 H 4.51 N 3.6 S 16.1.

Darstellung der Sulfoxide

Zu einer Lösung von 10 mmol des entsprechenden Thioethers in 100 ml CH_2Cl_2 wird eine Lösung von 10 mmol 3-Chlorperbenzoesäure (80-proz.) zu 150 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach 3 h bei 20° wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, eingeengt und aus Ether/Hexan umkristallisiert oder an Kieselgel chromatographiert.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfinyl-imidazol (**5a**)

83 % Ausb., Schmp. $188-190^{\circ}$, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (404.5) Ber. C 68.3 H 4.98 N 6.9 S 7.9 Gef. C 68.0 H 4.90 N 6.6 S 7.6.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenyl-sulfinyl)-imidazol (**6a**)

89 % Ausb., amorpher Schaum, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ (422.5) Ber. C 65.4 H 4.53 F 4.5 N 6.6 S 7.6 Gef. C 65.2 H 4.45 F 4.3 N 6.5 S 7.7.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfinyl-thiazol (**8a**)

72 % Ausb., amorpher Schaum, $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ (421.5) Ber. C 65.5 H 4.54 N 3.3 S 15.2 Gef. C 65.6 H 4.61 N 3.1 S 15.0.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfinyl-oxazol (**11a**)

31 % Ausb., Schmp. 80° , $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ (405.4) Ber. C 68.1 H 4.72 N 3.4 S 7.9 Gef. C 68.0 H 4.65 N 3.2 S 7.7.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenylsulfinyl)-oxazol (12a)

40 % Ausb., Schmp. 95°, C₂₃H₁₈FNO₄S (423.4) Ber. C 65.2 H 4.28 N 3.3 S 7.6 F 4.5 Gef. C 65.0 H 4.29 N 3.2 S 7.8 F 4.3.

Darstellung der Sulfone

Zu einer Lösung von 10 mmol des entsprechenden Thioethers in 100 ml CH₂Cl₂ wird eine Lösung von 20 mmol 3-Chlorperbenzoesäure (80-proz.) in 300 ml CH₂Cl₂ getropft. Nach 3 h bei 20° wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, eingeengt und aus Ether/CH₂Cl₂ umkristallisiert oder an Kieselgel chromatographiert.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfonyl-imidazol (5b)

80 % Ausb., Schmp. 106°, C₂₃H₂₀N₂O₄S (420.5) Ber. C 65.7 H 4.79 N 6.7 S 7.6 Gef. C 65.4 H 4.51 N 6.5 S 7.7.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylsulfonyl)-imidazol (7b)

75 % Ausb., Schmp. 179°, C₂₁H₁₈N₂O₄S₂ (426.5) Ber. C 59.1 H 4.25 N 6.6 S 15.0 Gef. C 59.3 H 4.37 N 6.8 S 15.3.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfonyl-thiazol (8b)

74 % Ausb., amorpher Schaum, C₂₃H₁₉NO₄S₂ (437.5) Ber. C 63.1 H 4.37 N 3.2 S 14.7 Gef. C 63.0 H 4.47 N 3.0 S 14.4.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylsulfonyl-oxazol (11b)

21 % Ausb., Schmp. 108°, C₂₃H₁₉NO₅S (421.4) Ber. C 65.5 H 4.54 N 3.3 S 7.6 Gef. C 65.3 H 4.52 N 3.1 S 7.8.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(4-fluorphenylsulfonyl)-oxazol (12b)

81 % Ausb., Schmp. 147°, C₂₃H₁₈FNO₅S (439.4) Ber. C 62.9 H 4.12 F 4.3 N 3.1 S 7.3 Gef. C 62.6 H 4.28 F 4.0 N 2.9 S 7.0.

4.5-Bis(4-methoxyphenyl)-2-(2-thienylsulfonyl)-oxazol (13b)

47 % Ausb., Schmp. 127°, C₂₁H₁₇NO₅S₂ (427.3) Ber. C 59.0 H 4.00 N 3.3 S 15.0 Gef. C 58.9 H 4.09 N 3.2 S 15.3.

Literatur

16. Mitt.: U. Niedballa, W. Klose und I. Böttcher Arch. Pharm. (Weinheim), voranstehende Arbeit.
- W. Klose und K. Schwarz, J. Heterocycl. Chem., im Druck.
- R. Anschütz und K. Schwickerath, Justus Liebigs Ann. Chem. 284, 24 (1895).
- Diphenyliodoniumbromid, Ventron GmbH, vgl. a. L.F. Fieser und M. Fieser in Reagents for Organic Synthesis, Bd. 1, S. 340, John Wiley and Sons, New York 1967.
- Autorenkollektiv, Organikum, 9. Aufl., S. 583, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970.
- J.J. Ritter und H.J. Sokol, J. Am. Chem. Soc. 70, 3419 (1948).

- 7 Thienylmagnesiumbromid wurde durch Standardmethode aus 2-Bromthiophen mit Magnesium in THF dargestellt.
- 8 G. Lacasse und J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.* 50, 3082 (1972).
- 9 C.A. Winter, E.A. Risley und G.W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111, 544 (1962).
- 10 B. B. Newbould, *Br. J. Pharmacol.* 21, 127 (1963).
- 11 Y.H. Lee, K.W. Mollison und W.D. Cheng, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 192, 370 (1971).
- 12 D.P. Wallach und E.G. Daniels, *Biochim. Biophys. Acta* 231, 445 (1971).
- 13 H. Bredereck, R. Gompfer, H. Rempfer, K. Klemm und H. Keck, *Chem. Ber.* 92, 329 (1959).

[Ph 677]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 951–955 (1983)

Charakterisierung polymorpher Modifikationen durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Klaus Rehse* und Wilhelm Schinkel**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 22. Oktober 1982

Die Photocyclisierungsprodukte von zwanzig 4-Hydroxy-3-(1-oxo-2-propenyl)-2-pyronen werden mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bei 250 MHz untersucht. Bei 17 Substanzen kann Polymorphie nachgewiesen werden, wobei bis zu vier Modifikationen aufgefunden werden. Es werden überwiegend und mit fast gleicher Häufigkeit Dimere von δ -Truxinsäuretyp (Kopf-Kopf-Addition) und vom α -Truxillsäuretyp (Kopf-Schwanz-Addition) gebildet.

Identification of Polymorphic Modifications by $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy

The light induced formation of cyclobutanes from twenty 4-hydroxy-3-(1-oxo-2-propenyl)-2-pyrones is investigated by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy at 250 MHz. The results strongly suggest the existence of polymorphism in 17 compounds. In case of the 4-fluorophenyl compound **8** four polymorphic modifications are clearly identified. Predominantly photodimers of the δ -truxinic acid type (head to head) and of the α -truxillic acid type (head to tail) are formed. Both types occur with similar frequencies.

Arzneistoffe treten oft in verschiedenen Kristallformen auf, die sich u. a. hinsichtlich ihrer Lösungsgeschwindigkeit und daher bezüglich ihrer biologischen Verfügbarkeit unterscheiden können. Ein klassisches Beispiel ist das Chloramphenicolpalmitat, bei dem durch allmähliche Umwandlung der ursprünglich vorliegenden metastabilen Modifikation in die stabile Form völliger Wirkungsverlust eintritt^{1,2}. Die Analyse polymorpher Modifikationen ist nicht einfach. Methoden wie die Differentialthermoanalyse oder die Röntgenbeugung müssen zu ihrer Beschreibung herangezogen werden. Wir haben nun kürzlich gefunden³, daß Kristalle anticoagulanter 4-Hydroxy-3-(1-oxo-2-propenyl)-2-pyrone durch sichtbares Licht zu Cyclobutanderivaten dimerisiert werden