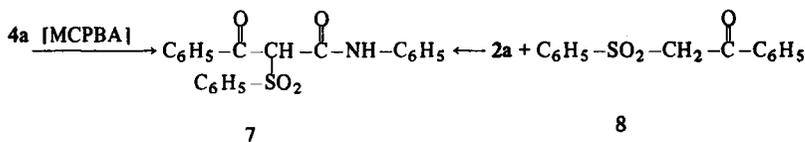


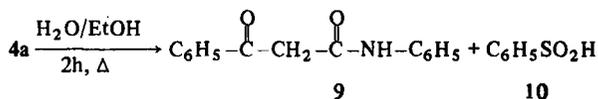
| 1, 2, 3, 4 | R ¹ | R ² | R ³ | 1, 2, 3, 4 | R ¹ | R ² | R ³ |
|------------|---|-------------------------------|--------------------------------|------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| a | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | g | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₁₁ |
| b | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | h | 2-Furyl | CH ₃ | C ₆ H ₁₁ |
| c | 2-Thienyl | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | i | n-C ₉ H ₁₉ | CH ₃ | C ₆ H ₅ |
| d | p-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | CH ₃ | C ₆ H ₅ | k | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₂ H ₅ |
| e | 2-Pyridyl | CH ₃ | C ₆ H ₅ | l | p-Cl-C ₆ H ₄ | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ |
| f | C ₆ H ₅ | CH ₃ | C ₆ H ₁₁ | | | | |

Im Gegensatz zu DMSO²⁾ reagiert das Carbanion der β -Ketosulfonide **1** unter den gewählten Bedingungen nicht mit zwei Molekülen Isocyanat **2**, ebenso scheiterte der Versuch, das Carbanion **3a** mit Phenylisocyanat (**2a**) zum Bisamid umzusetzen.

Zur Absicherung der Struktur wurde **4a** mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) zu *N*-Phenyl-2-benzoyl-2-phenylsulfonyl-acetamid (**7**) oxidiert; **7** ist identisch mit einer Verbindung, die auch durch Reaktion von 2-Phenylsulfonyl-acetophenon (**8**) mit **2a** entsteht.

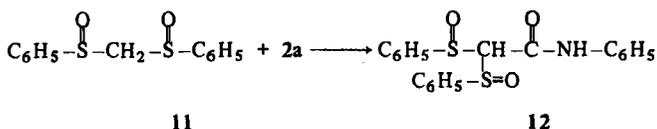


Die meisten der dargestellten α -Acyl- α -sulfinylacetamide **4** sind hydrolyseempfindlich und bilden nur schlecht reproduzierbare Zersetzungspunkte. Sie lassen sich unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. einige Wochen unverändert aufbewahren. Als Hydrolyseprodukte entstehen Acylacetamide und Sulfinensäure; z.B. erhält man aus **4a** in siedendem Ethanol/Wasser nach 2 h Benzoylacetanilid (**9**) und Benzolsulfinensäure (**10**). In absol. Ethanol tritt unter sonst gleichen Bedingungen keine Spaltung ein.



Eine ähnliche Hydrolyse von Methylsulfinylmalonsäuredianilid ist bereits beschrieben worden; das schwefelhaltige Spaltprodukt wurde aber nicht identifiziert²⁾.

Ähnlich wie mit **1** reagiert Phenylisocyanat (**2a**) auch mit Bis(phenylsulfinyl)methan (**11**), wobei 2,2-Bis-(phenylsulfinyl)-N-phenyl-acetamid (**12**) entsteht.



Experimenteller Teil

N-Cyclohexyl-2-benzoyl-2-methylsulfinyl-acetamid (**4f**): Unter Begasung mit trockenem Stickstoff, Rühren und Eiskühlung wird zu einer Suspension von 0.15 g Natriumhydrid mit 20 % Paraffin (5 mmol NaH) in 10 ml absol. THF eine Lösung von 0.91 g (5 mmol) 2-Methylsulfinylacetophenon (**1f**) in 20 ml absol. THF innerhalb 10 min zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und eine Lösung von 0.63 g (5 mmol) Cyclohexylisocyanat (**2f**) in 10 ml absol. THF während 30 min zugefügt. Man läßt 3 h bei Raumtemp. weiterrühren, setzt 30 ml absol. Petrolether hinzu und saugt das Natriumsalz **3f** nach 5 min ab. Es wird zu einer Mischung aus 25 g Eis, 1 ml 6N-HCl und 5 ml Ethanol gegeben und gut durchgerührt. Dann fügt man 20 ml Dichlormethan hinzu und rührt bis alles gelöst ist. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. unterhalb 30° eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit 30 ml Ether. Die farblosen Kristalle werden mit Ether gewaschen. Zers.-P. 118–120°. Ausb.: 0.9 g (59 % d. Th.). C₁₆H₂₁NO₃S (307.4) Ber. N 4.6 S 10.4 Gef. N 4.4 S 10.5. – IR (KBr): 3280 (NH) 1660, 1640 (CO) 1050 cm⁻¹ (SO).

Analog werden dargestellt:

N-Phenyl-2-benzoyl-2-methylsulfinyl-acetamid (**4b**): Zers.-P. 107–108°. Ausb.: 0.7 g (46 % d. Th.). C₁₆H₁₅NO₃S (301.4) Ber. N 4.7 S 10.6 Gef. N 4.6 S 10.4. – IR (KBr): 3270 (NH) 1670, 1645 (CO) 1040 cm⁻¹ (SO).

N-Phenyl-2-phenylsulfinyl-2-(2-thienylcarbonyl)-acetamid (**4c**): Darstellung von **1c** analog⁵⁾. Kristallisation durch Anreiben mit Ethanol/Ether. Zers.-P. 106–108°. Ausb.: 0.7 g (38 % d. Th.). C₁₉H₁₅NO₃S₂ (369.5) Ber. N 3.8 S 17.4 Gef. N 3.7 S 17.3. – IR (KBr): 3320 (NH) 1685, 1665 (CO) 1045 cm⁻¹ (SO).

N-Phenyl-2-*p*-methoxybenzoyl-2-methylsulfinyl-acetamid (**4d**): Zers.-P. 124–126° (absol. Ethanol). Ausb.: 1.0 g (60 % d. Th.). C₁₇H₁₇NO₄S (331.4) Ber. N 4.2 S 9.7 Gef. N 4.0 S 9.4. – IR (KBr): 3270 (NH) 1680 (CO) 1035 cm⁻¹ (SO).

N-Phenyl-2-methylsulfinyl-2-(2-pyridylcarbonyl)-acetamid (**4e**): Umgefällt aus Aceton mit Petrolether. Zers.-P. 143–144°. Ausb.: 1.0 g (66 % d. Th.). C₁₅H₁₄N₂O₃S (302.4) Ber. N 9.3 S 10.6 Gef. N 9.2 S 10.8. – IR (KBr): 3320 (NH) 1700, 1680 (CO) 1045 cm⁻¹ (SO).

N-Cyclohexyl-2-benzoyl-2-phenylsulfinyl-acetamid (**4g**): Zers.-P. 111–113°. Ausb.: 0.7 g (38 % d. Th.). C₂₁H₂₃NO₃S (369.5) Ber. N 3.8 S 8.7 Gef. N 3.7 S 8.7. – IR (KBr): 3280 (NH) 1670, 1640 (CO) 1055 cm⁻¹ (SO).

N-Cyclohexyl-2-(2-furylcarbonyl)-2-methylsulfinyl-acetamid (**4h**): Kristallisation durch Anreiben mit

Aceton/Ether (1:1). Zers.-P. 133–134°. Ausb.: 0.7 g (47 % d. Th.). $C_{14}H_{19}NO_4S$ (297.4) Ber. N 4.7 S 10.8 Gef. N 4.9 S 10.8. – IR (KBr): 3310, 3350 (NH) 1670 (CO) 1065 cm^{-1} (SO).

N-Phenyl-2-*p*-chlorbenzoyl-2-phenylsulfinyl-acetamid (**4l**): Zers.-P. 96–98°. Ausb.: 0.6 g (30 % d. Th.). $C_{21}H_{16}ClNO_3S$ (397.9) – IR (KBr): 3290 (NH) 1680, 1650 (CO) 1055 cm^{-1} (SO). Analyse von **3l**: $NaC_{21}H_{15}ClNO_3S$ (419.9) Ber. Cl 8.4 N 3.3 S 7.6 Gef. Cl 8.5 N 3.4 S 7.8.

N-Phenyl-2-benzoyl-2-phenylsulfinyl-acetamid (**4a**): Unter Begasung mit trockenem Stickstoff, Rühren und Eiskühlung wird zu einer Suspension von 1.2 g Natriumhydrid mit 20 % Paraffin (0.04 mol NaH) in 30 ml absol. THF eine Lösung von 9.77 g (0.04 mol) 2-Phenylsulfinyl-acetophenon (**1a**) in 90 ml absol. THF innerhalb 30 min zugetropft, wobei das Natriumsalz von **1a** ausfällt. Das Eisbad wird entfernt und eine Lösung von 5.36 g (0.045 mol) **2a** in 50 ml absol. THF während 10 min zugefügt, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Man läßt 3 h weiter rühren, wobei **3a** ausfällt. Dann wird Eisessig zugesetzt bis eine klare, schwach saure Lösung entsteht, und i. Vak. unterhalb 25° eingengt. Den Rückstand nimmt man in 75 ml Dichlormethan auf, schüttelt mit 50 ml Wasser aus, das anschließend zweimal mit je 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 50 ml 7proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. unterhalb 25° eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zusatz von wenig Ethanol; die Kristalle werden mit Ether und Petrolether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Zers.-P. 112–114°. Ausb.: 11.3 g (78 % d. Th.). $C_{21}H_{17}NO_3S$ (363.4) Ber. N 3.9 S 8.8 Gef. N 3.8 S 8.8. – IR (KBr): 3310, 3280 (NH) 1690 (CO) 1050 cm^{-1} (SO).

Analog werden dargestellt:

N-Phenyl-2-methylsulfinyl-3-oxo-dodecansäureamid (**4i**): Kristallisation durch Anreiben mit Ether. Zers.-P. 110–112°. Ausb.: 7.6 g (54 % d. Th.). $C_{19}H_{29}NO_3S$ (351.5) Ber. N 4.0 S 9.1 Gef. N 4.0 S 9.3. – IR (KBr): 3260, 3200 (NH) 1720, 1675 (CO) 1030 cm^{-1} (SO).

N-Ethyl-2-benzoyl-2-methylsulfinyl-acetamid (**4k**): Kristallisation durch Anreiben mit Ether. Zers.-P. 119–120° (absol. Ethanol). Ausb.: 6.8 g (67 % d. Th.). $C_{12}H_{15}NO_3S$ (253.3) Ber. N 5.5 S 12.7 Gef. N 5.4 S 12.7. – IR (KBr): 3270 (NH) 1685, 1640 (CO) 1040 cm^{-1} (SO).

N,N'-Bis-(2-methylsulfinyl-3-oxo-dodecanoyl)-hexan-1,6-diamin (**6**): Aus 0.2 g Natriumhydrid mit 20 % Paraffin (6.7 mmol NaH) in 10 ml absol. THF, 1.45 g (6.2 mmol) 1-Methylsulfinyl-undecan-2-on (**1i**) in 30 ml absol. THF und 0.5 g (3 mmol) Hexamethylendiisocyanat in 10 ml absol. THF. Kristallisation durch Anreiben mit Petrolether. Schmp. 142–144° (Ethanol). Ausb.: 0.95 g (50 % d. Th.). $C_{32}H_{60}N_2O_6S_2$ (633.0) Ber. N 4.4 S 10.1 Gef. N 4.7 S 10.1. – IR (KBr): 3280 (NH) 1715, 1660 (CO) 1040 cm^{-1} (SO).

2,2-Bis-(phenylsulfinyl)-*N*-phenyl-acetamid (**12**): Aus 0.15 g Natriumhydrid mit 20 % Paraffin (5 mmol NaH) in 10 ml absol. THF, 1.32 g (5 mmol) Bis(phenylsulfinyl)methan (**11**) in 30 ml absol. THF und 0.6 g (5 mmol) **2a** in 10 ml absol. THF. Kristallisation durch Anreiben mit Ether. Zers.-P. 176–178°. Ausb.: 1.4 g (73 % d. Th.). $C_{20}H_{17}NO_3S_2$ (383.5) Ber. N 3.7 S 16.7 Gef. N 3.7 S 16.7. – IR (KBr): 3310, 3270 (NH) 1675 (CO) 1035 cm^{-1} (SO).

N-Phenyl-2-benzoyl-2-phenylsulfonyl-acetamid (**7**): A. Analog **4a** aus 0.15 g Natriumhydrid mit 20 % Paraffin (5 mmol NaH) in 10 ml absol. THF, 1.3 g (5 mmol) 2-Phenylsulfonyl-acetophenon (**8**) in 20 ml absol. THF und 0.6 g (5 mmol) **2a** in 10 ml absol. THF. Kristallisation durch Anreiben mit Ether. Schmp. 154–156° (Ethanol); Schmp. Lit.⁹⁾: 155°. Ausb.: 1.4 g (74 % d. Th.). $C_{21}H_{17}NO_4S$ (379.4) Ber. N 3.7 S 8.5 Gef. N 3.6 S 8.4 – IR (KBr): 3310 (NH) 1675 (CO) 1335, 1150 cm^{-1} (SO).

B. Aus **4a** durch Oxidation: Zu einer eisgekühlten Lösung von 1 g (2.75 mmol) **4a** in 20 ml absol. Dichlormethan wird unter Rühren eine Lösung aus 1.22 g (6 mmol) 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure

in 10 ml absol. Dichlormethan so zugetropft, daß die Temp. unter 5° bleibt. Es wird 30 min im Eisbad und dann 2 d bei Raumtemp. gerührt. Dann wird zweimal mit je 50 ml 7proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Kristallisation durch Anreiben mit Ethanol. Ausb.: 0.3 g (29 % d. Th.). Identisch mit der nach A. dargestellten Verbindung.

Hydrolyse von N-Phenyl-2-benzoyl-2-phenylsulfinyl-acetamid (4a): 0.6 g (1.65 mmol) **4a** werden in 50 ml 70proz. Ethanol 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 50 ml 7proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand besteht aus Benzoylacetanilid (**9**). Schmp. 103–104° (Ethanol). Ausb.: 0.3 g (76 % d. Th.). Aufgrund von IR identisch mit authentischer Verbindung⁶. Aus der Natriumhydrogencarbonat-Ausschüttelung läßt sich nach Ansäuern mit 6 N-HCL und Ausschütteln mit Ether und üblicher Aufarbeitung Benzolsulfinsäure (**10**) erhalten; aufgrund von IR identisch mit authentischer Probe.

Literatur

- 1 O. P. Vig, K. L. Matta, J. M. Sehgal und S. D. Sharma, J. Indian Chem. Soc. 47, 894 (1970); F. Bergmann und D. Diller, Isr. J. Chem. 7, 57 (1969); C. A. 71, 38534 f. (1969); G. A. Russell und L. A. Ochrymowycz, J. Org. Chem. 34, 3624 (1969).
- 2 M. v. Strandtmann, S. Klutchko, D. Connor und J. Shavel Jr., J. Org. Chem. 36, 1742 (1971).
- 3 V. M. Neplyuev, T. A. Sinenko, R. G. Dubenko und P. S. Pel'kis, Zh. Org. Khim. 9, 347 (1973); C. A. 79, 5109 h (1973).
- 4 Agfa-Gevaert A. G. (Erf. T. E. Hermans und G. A. Delzenne), Ger. Offen. 2308529 (6. Sept. 1973); C. A. 79, 151694 m (1973).
- 5 H. J. Monteiro und J. P. De Souza, Tetrahedron Lett. 1975, 921.
- 6 C. J. Kibler und A. Weissberger, Org. Syntheses 25, 7 (1945).

[Ph 2]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1090–1095 (1985)

Über biochemisch-pharmakologische Untersuchungen pflanzlicher Arzneistoffe, 1. Mitt.

Isolierung von Rosmarinsäure aus *Symphytum officinale* und ihre anti-inflammatorische Wirksamkeit in einem In-vitro-Modell

Lajos Gracza^{*)}), Heinrich Koch⁺⁺⁾ und Eva Löffler⁺⁺⁾

^{*)} Abteilung Entwicklung der Firma Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Göppingen, Carl Müller, Apotheker, GmbH u. Co. KG, Postfach 869, 7320 Göppingen, ⁺⁺⁾ Institut für Pharmazeutische Chemie der Univ. Wien, Laboratorium für Biopharmazie, A 1090 Wien
Eingegangen am 25. September 1984