

furthermore, its corresponding higher homologue **17**, which has a pK_a value comparable to that of **13**, but greater lipophilia, is practically inactive.

In the 2-acylamino-derivative series a high log P value does not have a favourable effect either, and the two active compounds **7** and **9** have fairly similar log P values (2.13 and 2.01, resp.) that are midway between the lowest (1.62 for **6**) and the highest (2.55 and 3.06 for **10** and **8**, resp.) recorded for the other compounds of the series to which they belong. If the pK_a and log P values of **7** and **9** are then compared with their lower homologues **2** and **4**, both of which are inactive, it can be seen that the latter compounds' pK_a values are higher (albeit slightly) and their log P values markedly lower than those recorded for their corresponding active homologues.

References

- 1 Part V: A. Monzani, M. Di Bella, D. Braghiroli, L. Raffa and M. Sandrini, *Farmaco Ed. Sci.* **37**, 151 (1982).
- 2 L. Raffa, M. Di Bella, L. Di Bella and G. Conti, *Farmaco Ed. Sci.* **19**, 425 (1964).
- 3 P. E. Cross, B. Gadsby, G. F. Holland and W. M. McLamore, *J. Med. Chem.* **21**, 845 (1978).
- 4 J. T. Barnish, P. E. Cross, R. P. Dickinson, B. Gadsby, M. J. Parry, M. J. Randall and J. W. Sinclair, *J. Med. Chem.* **23**, 117 (1980).
- 5 J. T. Barnish, P. E. Cross, R. P. Dickinson, M. J. Parry and M. J. Randall, *J. Med. Chem.* **24**, 959 (1981).
- 6 L. Raffa, M. Melegari, G. Vampa and A. Albasini, *Farmaco Ed. Sci.* **21**, 430 (1966).
- 7 L. Raffa, M. Di Bella and L. Di Bella, *Farmaco Ed. Sci.* **18**, 530 (1963).
- 8 S. H. Unger, J. R. Cook and J. S. Hollenberg, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1364 (1978).

[Ph 889]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 304–311 (1985)

Herstellung und Eigenschaften von β -Ketopropansultonen und -sultamen

Hans-Dietrich Stachel* und Gustav Drasch

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
D 8000 München 2

Eingegangen am 27. Dezember 1983

Durch *Dieckmann*-Kondensation wurden die 1,2-Oxathiolan-4-on-2,2-dioxide **5** und Isothiazolidin-4-on-1,1-dioxide **6** hergestellt. Alle Verbindungen besitzen pK_s -Werte um 4. Bemerkenswert ist die große Alkalistabilität insbesondere der Sultone **5**.

Tab. 1: Sulfonester und Sulfonamide 3/4 sowie β -Ketosultone und -sultame 5/6

Verb..	X	R ¹	R ²	R ³	5,6 pK _s
3a, 5a	O	CH ₃	H	H	4.29
3b, 5b	O	CH ₃	CH ₃	H	4.31
3c, 5c	O	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	3.85
3d, 5d	O	H	H	C ₆ H ₅	3.94
3e, 5e	O	CH ₃	H	C ₆ H ₅	3.97
3f, 5f	O	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	3.80
4a, 6a	N-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	4.65
4b, 6b	N-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	4.34
4c, 6c	N-CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	
4d, 6d	N-CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	
4e, 6e	N-CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	4.20

überwiegend enolisiert. Allgemein zeigen die Sultame eine geringere Enolisierungstendenz als die Sultone. Darauf weisen auch die IR-Spektren (in KBr) hin. Während alle Sultame Carbonylbanden im Bereich von 1730–1770 cm⁻¹, z. T. allerdings neben OH- und C=C-Absorptionen, zeigen, deutet das Fehlen entsprechender Banden bei **5c** und **d** auf das Vorliegen der Enolform im festen Zustand hin.

Nur geringe Unterschiede zwischen den Sultonen und den Sultamen bestehen bei der Acidität, wie die pK_s-Werte (Tab. 1), gemessen in Wasser oder extrapoliert aus Messungen in Wasser/Ethanol, zeigen. Gering ist auch der Einfluß der α -Substituenten auf die Acidität. Dies steht in auffälligem Gegensatz zu den Verhältnissen bei Tetron- und Tetransäuren **2** sowie den entsprechenden heterologen Phosphorcyclen **7**³⁾, bei denen Substituenteneffekte von 3 Zehnerpotenzen vorkommen. Vergleicht man die Sultone und Sultame 5/6 mit dem analogen β -Ketosulfon **8**, dessen pK_s-Wert bei 5.83 liegt⁴⁾, so zeigt sich eine deutlich höhere Azidität bei den Sulfonsäurederivaten.

Überraschend ist die große Beständigkeit der neuen Sultone gegenüber Basen und Nucleophilen. Anders als bei cyclischen β -Ketosulfonen bzw. gesättigten Sultonen⁵⁾ sind hier weder Säurespaltungen noch Alkylierungen zu beobachten. So werden die Sultone **5** nach längerem Erhitzen mit Alkoholat, wäßrigen Laugen oder Aminen unverändert wiedergewonnen. Weitgehend unverändert bleiben die Verbindungen auch beim Erhitzen in konz. Salzsäure, azeotroper Bromwasserstoffsäure oder methanol. Schwefelsäure. Die Sultame dagegen sind, mit substituentenabhängigen Unterschieden, unter diesen Bedingungen weniger stabil.

Über Umsetzungen mit den neuen Sultonen und Sultamen wird gesondert berichtet^{6,7)}. Einige der Verbindungen besitzen immunsuppressive Wirkung⁸⁾.

Experimenteller Teil

Schmp., Sdp. uncorr. IR: Flüssigkeiten als Film, Festsubstanzen in KBr. – Die analytischen und spektroskopischen Daten sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2: Analytische und spektroskopische Daten der Verbindungen 3-6

Summenformel (Molmasse)	C	Analyse			IR-Spektrum cm ⁻¹	¹ H-NMR- Spektrum δ -Werte (in CDCl ₃)ppm:
		H	N	S		
3a C ₆ H ₁₂ O ₅ S (196.2)	Ber. 36.7 Gef. 36.9	6.16 6.11		16.3 16.2	1755(C=O), 1370, 1185(S=O)	1.2(t; 3H), 1.5 (d; 3H), 3.1(s; 3H), 4.2(q; 2H), 5.1(q; 1H)
3b C ₇ H ₁₄ O ₅ S (210.3)	Ber. 40.0 Gef. 40.0	6.67 6.54		15.2 14.9	1740(C=O), 1355, 1185(S=O)	1.4(t; 3H), 1.8(s; 6H), 3.1(s; 3H), 4.2(q; 2H)
3c C ₁₀ H ₁₈ O ₇ S (282.3)	Ber. 42.6 Gef. 42.7	6.43 6.66		11.4 11.3	1745(C=O), 1370, 1185(S=O)	1.3(t; 6H), 1.8(s; 6H), 4.3(m; 6H)
3d C ₁₁ H ₁₄ O ₅ S (258.3)	Ber. 51.2 Gef. 51.3	5.46 5.46		12.4 12.4	1760(C=O), 1375, 1175(S=O)	1.3(t; 3H), 4.5(m; 6H), 7.5(s; 5H)
3e C ₁₂ H ₁₆ O ₅ S (272.3)	Ber. 52.9 Gef. 53.0	5.92 5.91		11.8 11.6	1755(C=O), 1365, 1175(S=O)	1.4(m; 6H), 4.2 (q; 2H), 4.5(s; 2H), 4.9(q; 1H), 7.4(s; 5H)
3f C ₁₃ H ₁₈ O ₅ S (286.4)	Ber. 54.5 Gef. 54.7	6.34 6.29		11.2 11.3	1740(C=O), 1355, 1180(S=O)	1.4(t; 3H), 1.6 (s; 6H), 4.3(m; 4H), 7.4(s; 5H)
4a C ₈ H ₁₇ NO ₄ S (223.3)	Ber. 43.0 Gef. 43.1	7.67 7.58	6.3 6.1	14.4 14.4	1735(C=O), 1325, 1135(S=O)	1.2(t; 3H), 1.5(s; 6H), 2.8(d; 6H), 4.1(q; 2H)
4b C ₁₁ H ₂₁ NO ₆ S (295.4)	Ber. 44.7 Gef. 44.6	7.17 7.01	4.7 4.7	10.8 10.5	1755, 1735(C=O), 1345, 1145(S=O)	1.2(m; 6H), 1.3 (s; 6H), 2.95(s; 3H), 4.0(m; 6H)
4c C ₁₂ H ₁₇ NO ₄ S (271.3)	Ber. 53.1 Gef. 53.2	6.32 6.49	5.2 5.0		1745(C=O), 1335, 1140(S=O)	1.3(t; 3H), 2.85(s; 3H), 3.0(s; 2H), 4.25(s; 2H), 4.4 (q; 2H), 7.4(s; 5H)
4d C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ S (285.4)	Ber. 54.7 Gef. 54.8	6.71 6.66	4.9 5.0	11.2 11.3	1735(C=O), 1330, 1140(S=O)	1.2(m; 6H), 2.8(s; 3H), 4.5(m; 5H), 7.4(s; 5H)
4e C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ S (299.4)	Ber. 56.2 Gef. 56.3	7.07 6.90	4.7 4.6		1735(C=O), 1330, 1160(S=O)	1.4(m; 9H), 2.4 (s; 3H), 4.2(m; 4H), 7.3(s; 5H)

Fortsetzung Tab. 2

Summenformel (Molmasse)	C	Analyse			IR-Spektrum cm ⁻¹	¹ H-NMR- Spektrum δ-Werte (in CDCl ₃)ppm:
		H	N	S		
5a C ₄ H ₆ O ₄ S (150.2)	Ber. 32.0 Gef. 32.2	4.03 4.10		21.3 21.0	1740(C=O), 1360, 1145(S=O)	1.7(d;3H), 4.0 (s;2H,D ₂ O), 5.1 (q;1H)
5b C ₅ H ₈ O ₄ S (164.2)	Ber. 36.6 Gef. 36.8	4.91 4.94		19.5 19.2	1765(C=O),1360, 1145(S=O)	1.7(s;6H), 4.1 (s;2H,D ₂ O)
5c C ₈ H ₁₂ O ₆ S (236.2)	Ber. 40.7 Gef. 40.5	5.12 5.18		13.6 14.0	3200(OH),1680 (C=O), 1630(C=C), 1350, 1145(S=O)	1.4(t;3H), 1.7 (s;6H), 4.5(q; 2H), 9.4(s;1H, D ₂ O)
5d C ₉ H ₈ O ₄ S (212.2)	Ber. 50.1 Gef. 49.9	3.80 3.86		15.1 15.3	3250(OH), 1690 (C=C), 1370,1150 (S=O)	4.8(d;2H), 5.2 (s;1H,D ₂ O), 7.5 (m;5H) in d ₆ -DMSO
5e C ₁₀ H ₁₀ O ₄ S (226.3)	Ber. 53.1 Gef. 53.2	4.77 4.60		14.2 14.2	3210(OH), 1740 (C=O), 1675(C=C), 1380,1160(S=O)	1.7(m;2H, nach D ₂ O m;1H),7.7 (m;5H);1.7(d; 3H),5.5(q;1H), 7.6(m;5H),9.5 (s;1H,D ₂ O) in d ₆ -DMSO
5f C ₁₁ H ₁₂ O ₄ S (240.3)	Ber. 55.0 Gef. 55.2	5.03 5.23		13.3 13.0	1765(C=O),1365, 1130(S=O)	1.8(d;6H), 5.1 (s;1H,D ₂ O),7.5 (m;5H); in d ₆ -DMSO: 1.8 (s;6H),7.6(m; 5H),8.6(s;1H, D ₂ O)
6a C ₆ H ₁₁ NO ₃ S (177.2)	Ber. 40.7 Gef. 40.5	6.26 6.12	7.9 7.9	18.1 18.0	1765(C=O),1315, 1115(S=O)	1.5(s;6H), 2.9 (s;3H),3.9(s;2H, D ₂ O)
6b C ₉ H ₁₅ NO ₅ S (249.3)	Ber. 43.4 Gef. 43.5	6.07 6.07	5.6 5.8	12.9 12.6	3420(OH), 1730(Keto- C=O), 1640(C=O), 1620(C=C), 1320, 1125(S=O)	1.4(m;9H), 2.7 (s;3H), 4.3(q; 2H), 8.0(s;1H, D ₂ O)

Fortsetzung Tab. 2

Summenformel (Molmasse)	C	Analyse			IR-Spektrum cm ⁻¹	¹ H-NMR- Spektrum δ -Werte (in CDCl ₃)ppm:
		H	N	S		
6c C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S (225.3)	Ber. 53.3 Gef. 53.1	4.92 5.10	6.2 6.4		3170(OH), 1760(C=O), 1670(C=C), 1320, 1125(S=O)	2.95(s;3H), 3.90 (s;2H), 4.85(s; 1H, D ₂ O), 7.4(m; 5H)
6d C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S (239.3)	Ber. 55.2 Gef. 55.3	5.48 5.61	5.9 5.7	13.4 13.1	1770(C=O), 1315, 1120(S=O)	1.5(d;3H), 2.8 (s;3H), 5.0(m; 2H, nach D ₂ O, q;1H), 7.5(m;5H)
6e C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S (253.3)	Ber. 56.9 Gef. 56.7	5.97 6.01	5.5 5.6		1760(C=O), 1320, 1130(S=O)	1.5(s;6H), 2.9 (s;3H), 4.95(s; 1H, D ₂ O), 7.4(m; 5H); 1.4(s;6H), 2.7(s;3H), 7.5(m; 5H), 8.9(s;1H, D ₂ O) in d ₆ -DMSO

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Sulfonsäureester 3 und der Sulfonamide 4

Zur Lösung von 0.1 mol des angegebenen α -Hydroxyesters oder des frisch dest. α -Aminosäureesters und 15 g (0.15 mol) Triethylamin in 200 ml Ether wird unter Rühren bei der jeweils genannten Temp. eine Lösung von 0.1 ml des betreffenden Sulfonsäurechlorids in 200 ml Ether (im Falle von Phenylmethansulfonsäurechlorid eine gesättigte Lösung) getropft. Man rührt noch einige Zeit bei Raumtemp. und trennt dann das ausgefallene Triethylammoniumchlorid ab. Die Lösung wird mit 300 ml 1N-HCl sowie mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingengt. Die Rückstände sind viskose, farblose Öle, die teilweise wachstartig erstarren oder kristallisieren. Wo keine weiteren Angaben gemacht werden, handelt es sich um Öle, die bei 0.02 Torr nicht unzersetzt destillierbar sind und ohne Reinigung verwendet werden.

2-Methansulfonylpropionsäureethylester (3a): Aus Milchsäureethylester und Methansulfonsäurechlorid bei 20°, 2 h rühren. Ausb. 65%.

2-Methansulfonyl-2-methylpropionsäureethylester (3b): Aus 2-Methylmilchsäureethylester und Methansulfonsäurechlorid bei 20°, 2 h rühren. Ausb. 70%.

2-Ethoxycarbonylmethansulfonyl-2-methylpropionsäureethylester (3c): Aus 2-Methylmilchsäureethylester und Chlorsulfonylessigsäureethylester bei -50°, 4 h rühren. Ausb. 60%.

Phenylmethansulfonyl-essigsäureethylester (3d): Aus Glykolsäureethylester und Phenylmethansulfonsäurechlorid bei 20°, 12 h rühren. Ausb. 69%.

2-Phenylmethansulfonylpropionsäureethylester (3e): Aus Milchsäureethylester und Phenylmethansulfonsäurechlorid bei 20°, 12 h rühren. Ausb. 65%.

2-Methyl-2-phenylmethansulfonylpropionsäureethylester (3f): Aus 2-Methylmilchsäureethylester und Phenylmethansulfonsäurechlorid bei 20°, 12 h rühren. Ausb. 75 %.

2-[(N-Methyl)-methansulfonamido]-2-methylpropionsäureethylester (4a): Aus 2-Methylamino-2-methylpropionsäureethylester und Methansulfonsäurechlorid bei 20°, 12 h rühren. Ausb. 50 %.

2-[(N-Methyl)-ethoxycarbonylmethansulfonamido]-2-methylpropionsäureethylester (4b): Aus 2-Methylamino-2-methylpropionsäureethylester und Chlorsulfonylessigsäureethylester bei -50°, 1 h rühren. Gelbliches Öl, Sdp_{0,05} 137°, Ausb. 55 %.

[(N-Methyl)-phenylmethansulfonamido]-essigsäureethylester (4c): Aus Sarkosinethylester und Phenylmethansulfonsäurechlorid bei 20°, 1 h rühren. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 48°, Ausb. 75 %.

2-[(N-Methyl)-phenylmethansulfonamido]-propionsäureethylester (4d): Aus 2-Methylaminopropionsäureethylester und Phenylmethansulfonsäurechlorid bei 20°, 1 h rühren. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 42°, Ausb. 80 %.

2-[(N-Methyl)-phenylmethansulfonamido]-2-methylpropionsäureethylester (4e): Aus 2-Methylamino-2-methylpropionsäureethylester und Phenylmethansulfonsäurechlorid bei 20°, 1 h rühren. Aus n-Butanol farblose Kristalle, Schmp. 40°. Ausb. 75 %.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Sultone 5 und Sultame 6

In einer Lösung von 0.02 mol Natriummethylat in wasserfreiem Ethanol werden 0.02 mol des entsprechenden Sulfonsäurederivats **3** bzw. **4** bei Raumtemp. gelöst und 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird evtl. abgeschiedenes Natriumsulfonat abfiltriert und das Filtrat mit 5 g stark saurem Ionenaustauscher ca. 15 min gerührt oder über eine Säule gegeben. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., nimmt den öligen Rückstand in 30 ml 1N-NaOH auf und schüttelt mit 30 ml Ether; die Etherphase wird verworfen. Die alkalische Lösung wird mit 15 ml 3N-HCl versetzt und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet die gesammelten Fraktionen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Die Substanzen kristallisieren meist nach Anreiben mit Ether.

5-Methyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (5a): Aus **3a**. Aus Ether bei -50° farblose Kristalle, Schmp. 63°, Ausb. unter 10 %, rote FeCl₃-Reaktion.

5,5-Dimethyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (5b): Aus **3b**. Aus Ether bei -50° farblose Kristalle, Schmp. 59°, Ausb. 37 %, rote FeCl₃-Reaktion.

5,5-Dimethyl-4-hydroxy-5H-1,2-oxathiol-3-carbonsäureethylester-2,2-dioxid (5c): Aus **3c**. Aus Chloroform/Ether farblose Kristalle, Schmp. 84°, Ausb. 45 %, rote FeCl₃-Reaktion.

3-Phenyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (5d): Aus **3d**. Aus Chloroform farblose Kristalle, Schmp. 114°, Ausb. 12 %, rote FeCl₃-Reaktion.

5-Methyl-3-phenyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (5e): Aus **3e**. Aus Chloroform farblose Kristalle, Schmp. 126°, Ausb. 35 %, rote FeCl₃-Reaktion.

5,5-Dimethyl-3-phenyl-1,2-oxathiolan-4-on-2,2-dioxid (5f): Aus **3f**. Aus Chloroform farblose Kristalle, Schmp. 86°, Ausb. 52 %, rote FeCl₃-Reaktion.

2,3,3-Trimethylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6a): Aus **4a**. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 76°, Ausb. 60 %, schwach rote FeCl₃-Reaktion.

2,3-Dihydro-4-hydroxy-2,3,3-trimethylisothiazol-5-carbonsäureethylester-1,1-dioxid (6b): Aus **4b**. Aus Ethanol/Ether farblose Kristalle, Schmp. 90°, Ausb. 55 %, rote FeCl₃-Reaktion.

2-Methyl-5-phenylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6c): Äquimol. Mengen **4c** und Natriummethylat in Ethanol werden 12 h bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene Salz wird isoliert, seine Lösung in Wasser mit Ether gewaschen, danach angesäuert und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels erhält man ein Öl. Aus Methanol/Diisopropylether farblose Kristalle, Schmp. 122°, Ausb. 75 %, rote FeCl_3 -Reaktion.

2,3-Dimethyl-5-phenylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6d): Aus **4d**. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Methylenchlorid) farblose Kristalle vom Schmp. 124°, Ausb. 10 %, rote FeCl_3 -Reaktion.

5-Phenyl-2,3,3-trimethylisothiazolidin-4-on-1,1-dioxid (6e): Aus **4e**. Aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 153°, Ausb. 70 %, rote FeCl_3 -Reaktion.

Literatur

- 1 L. J. Hayes und J. R. Plimmer, *Q. Rev. Chem. Soc.* **14**, 292 (1960).
- 2 R. Anschütz und R. Böcker, *Liebigs Ann. Chem.* **368**, 53 (1909).
- 3 H.-D. Stachel und B. Hampl, *Chem. Ber.* **114**, 405 (1981).
- 4 W. Truce, W. Bannister und R. Knospe, *J. Org. Chem.* **27**, 2821 (1962).
- 5 J. H. Helberger, G. Manecke und R. Heyden, *Liebigs Ann. Chem.* **565**, 22 (1949).
- 6 Dissertation G. Drasch, Univ. München 1973.
- 7 Dissertation V. Lomitzky, Univ. München 1983.
- 8 H.-D. Stachel, G. Drasch, J. Kunze und J. Peh, DOS 2431734 (1973); *C. A.* **84**, 13562p (1976).

[Ph 891]

Arch. Pharm. (Weinheim) **318**, 311–318 (1985)

Über die Bromierung von 5-Benzylidenpyrrolin-2-onen

Hans-Dietrich Stachel* und Hermann Poschenrieder

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
D 8000 München 2

Eingegangen am 27. Dezember 1983

Es wird die Herstellung und Stereochemie einer Reihe von ein- und mehrfach bromierten 5-Benzylidenpyrrolin-2-onen und -pyrrolidin-2-onen beschrieben. Einige der neuen Verbindungen sind Strukturverwandte von marinen Antibiotika.