

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 385–388 (1982)

Darstellung von α -Amidoalkylsulfonen

Paul Messinger* und Harald Greve

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13
Eingegangen am 7. Mai 1981

Die Titelverbindungen **3**, **5**, **7**, **9** und **11** werden aus aliphatischen Sulfinsäuren **1** durch Reaktion mit Aldehyden **2** und Amidinen, durch Kondensation mit Amidalen **4** oder Amid-*Mannich*-Basen **6** und **8** und durch Reaktion mit α -Halogenmethylamiden **10** dargestellt.

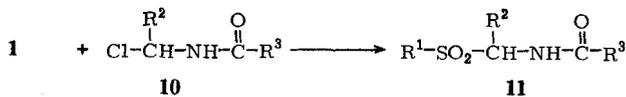
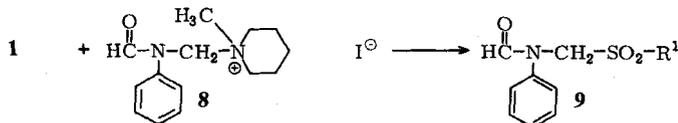
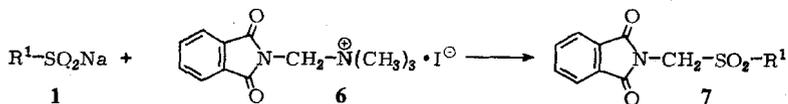
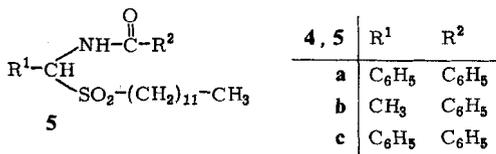
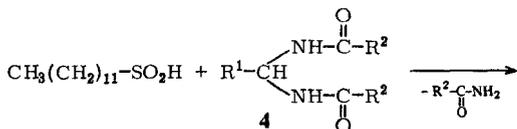
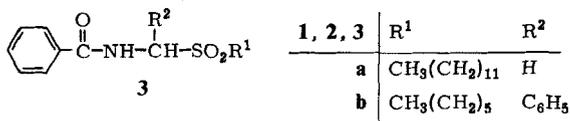
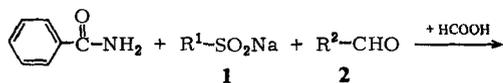
Synthesis of (α -Amidoalkyl)sulfones

The title compounds **3**, **5**, **7**, **9**, and **11** are formed from aliphatic sulfinic acids **1** by reaction with aldehydes **2** and amides, by condensation with amidales **4** or amide *Mannich* bases **6** and **8**, and by reaction with *N*-(α -halogenoalkyl)amides **10**.

Für die Synthese von α -Amidosulfonen aus aromatischen Sulfinsäuren sind drei Verfahren bekannt: die Drei-Komponenten-Reaktion mit Aldehyden und Amidinen¹⁾, die Kondensation mit Amid-*Mannich*-Basen oder Amidalen²⁾ und die Umsetzung mit α -Halogenmethylamiden³⁾. Da zwischen aliphatischen und aromatischen Sulfinsäuren bzw. den entsprechenden Sulfonen häufig erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Reaktivität bestehen – z.B. sind aliphatische Sulfinsäuren weniger stabil⁴⁾, sie lassen sich im Gegensatz zu aromatischen Sulfinsäuren nicht an Azomethine anlagern⁵⁾, γ -Oxoalkylsulfone eliminieren ihren Sulfonylrest weniger leicht als entsprechende aromatische Sulfone⁶⁾ – haben wir untersucht, ob die Methoden zur Darstellung von α -Amidoalkylsulfonen auf analoge Verbindungen mit aliphatischem Sulfonylrest übertragbar sind.

Durch Drei-Komponenten-Reaktion lassen sich die α -Amidoalkylsulfone **3a** und **b** aus Formaldehyd bzw. Benzaldehyd, Benzamid und den Natriumsalzen der aliphatischen Sulfinsäuren **1** in siedendem Wasser unter Zusatz einer überschüssigen Menge Ameisensäure erhalten. Auch durch Kondensation der Amidale **4a**, **b** und **c** mit Dodecansulfinsäure in siedendem THF gelangt man zu den Verbindungen **5a**, **b** und **c**. Ebenso reagieren die Phthalimid- bzw. Formanilid-*Mannich*-Basen **6** und **8** als Methiodide mit Natriumdodecansulfinat zu den entsprechenden α -Amidosulfonen **7** und **9**. Aus den α -Halogenmethylamiden **10a** und **b** und Alkalisulfonaten lassen sich die Titelverbindungen **11a** und **b** in siedendem Dioxan herstellen.

Die Ausbeuten an α -Amidoalkylsulfonen sind im allgemeinen wesentlich geringer als bei den analogen aromatischen Derivaten.



	R ¹	R ²	R ³
7, 9	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	---	---
10, 11a	CH ₃ (CH ₂) ₂	Cl ₃ C-	C ₆ H ₅ -
10, 11b	CH ₃ (CH ₂) ₂	Cl ₃ C-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -

Experimenteller Teil

N-Dodecansulfonylmethyl-benzamid (3a)

Eine Mischung aus 0.61 g (5 mmol) Benzamid, 0.38 g (5 mmol) 40proz. Formaldehydlösung (2a), 1.28 g (5 mmol) Natriumdodecansulfinat (1a) und 2 ml Ameisensäure in 20 ml Wasser wird 30 min zum Sieden erhitzt. Das sich als Öl abscheidende Produkt erstarrt beim Abkühlen. Ausb. 0.4 g

(22 %); Schmp. 66–68° (Ethanol/Wasser). $C_{20}H_{33}NO_3S$ (367.6) Ber. N 3.8 S 8.7 Gef. N. 3.7 S 8.7.

α -Benzamido- α -hexansulfonyl-toluol (3b)

Aus 1.21 g (10 mmol) Benzamid, 1.17 g (11 mmol) Benzaldehyd (**2e**), 1.72 g (10 mmol) Natriumhexansulfonat und 2.5 ml Ameisensäure in 15 ml Wasser analog **3a**. Ausb. 0.12 g (3 %); Schmp. 115–116° (Ethanol/Wasser). $C_{20}H_{25}NO_3S$ (359.5) Ber. N 3.9 S 8.9 Gef. N 4.2 S 9.2.

α -Benzamido- α -dodecansulfonyl-toluol (5a)

1.65 g (5 mmol) Benzyliden-bis-benzamid (**4a**) und 1.17 g (5 mmol) Dodecansulfinsäure in 15 ml THF werden 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (27 %); Schmp. 95–98° (Ethanol). $C_{26}H_{37}NO_3S$ (443.7) Ber. N 3.2 S 7.2 Gef. N 3.3 S 7.3.

1-Benzamido-1-dodecansulfonyl-ethan (5b)

Aus 1.34 g (5 mmol) Ethylen-bis-benzamid (**4b**) und 1.17 g (5 mmol) Dodecansulfinsäure in 15 ml THF analog **5a**. Ausb. 0.55 g (29 %); Schmp. 53–56° (Ethanol). $C_{21}H_{35}NO_3S$ (381.6) Ber. N 3.7 S 8.4 Gef. N 3.7 S 8.5.

α -Acetamido- α -dodecansulfonyl-toluol (5c)

Aus 1.03 g (5 mmol) Benzyliden-bis-acetamid (**4c**) und 1.17 g (5 mmol) Dodecansulfinsäure in 15 ml THF analog **5a**. Ausb. 0.3 g (16 %); Schmp. 107–109° (Ethanol). $C_{21}H_{35}NO_3S$ (381.6) Ber. N 3.7 S 8.4 Gef. N 3.7 S 8.3.

N-Dodecansulfonylmethyl-phthalimid (7)

1.73 g (5 mmol) N-Dimethylaminomethyl-phthalimid-methoiodid (**6**) und 1.28 g (5 mmol) Natriumdodecansulfinat werden in 15 ml DMF 45 min zum Sieden erhitzt, nach Abkühlen in 200 ml Wasser gegossen und die Fällung umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (36 %); Schmp. 113–115° (Ethanol). $C_{21}H_{31}NO_4S$ (393.6) Ber. N 3.6 S 8.2 Gef. N 3.9 S 8.3.

N-Dodecansulfonylmethyl-formanilid (9)

Aus 0.9 g (2.5 mmol) N-Piperidinomethyl-formanilid-methoiodid (**8**) und 0.64 g (2.5 mmol) Natriumdodecansulfinat durch 15 min Sieden in 15 ml DMF analog **7**. Ausb. 0.2 g (22 %); Schmp. 53–54° (Ethanol/Wasser). $C_{20}H_{33}NO_3S$ (367.5) Ber. N 3.8 S 8.7 Gef. N 3.9 S 8.7.

2-Benzamido-2-propansulfonyl-1,1,1-trichlorethan (11a)

1.43 g (5 mmol) 2-Benzamido-2-chlor-1,1,1-trichlorethan (**10a**) und 0.65 g (5 mmol) Natriumpropan-sulfinat werden in 15 ml Dioxan 30 min zum Sieden erhitzt, nach Abkühlen in 150 ml Wasser gegossen und die Fällung umkristallisiert. Ausb. 0.5 g (28 %); Schmp. 96–97° (Ethanol/Wasser). $C_{12}H_{14}Cl_3NO_3S$ (358.7) Ber. Cl 29.7 N 3.9 S 8.9 Gef. Cl 29.6 N 4.1 S 8.7.

2-Phenylacetamido-2-propansulfonyl-1,1,1-trichlorethan (11b)

Aus 1.5 g (5 mmol) 2-Phenylacetamido-2-chlor-1,1,1-trichlorethan (**10b**) und 0.65 g (5 mmol) Natriumpropan-sulfinat in 15 ml Dioxan analog **11a**. Ausb. 0.7 g (38 %); Schmp. 141–142° (Ethanol/Wasser). $C_{13}H_{16}Cl_3NO_3S$ (372.7) Ber. Cl 28.5 N 3.8 S 8.6 Gef. Cl 28.7 N 3.9 S 8.6.

Literatur

- 1 T. Olijnsma, J.B. Engberts und J. Strating, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 86, 463 (1967).
- 2 P. Messinger und J. Gompertz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 653 (1974).
- 3 D. Matthies, *Z. Naturforsch.* 28c, 100 (1973).
- 4 C.S. Marvel und R.S. Johnson, *J. Org. Chem.* 13, 822 (1948).
- 5 P. Messinger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 307, 348 (1974).
- 6 P. Messinger und H. Greve, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 688 (1980); P. Messinger und R. Borchert-Bremer, unveröffentlicht.

[Ph 443]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 388–396 (1982)

Indole aus cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen mit substituierter 2-Stellung

Hans-Joachim Teuber^{*)**)}, Ernst Worbs und Dieter Cornelius

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Niederurseler Hang, Chemiegebäude,
D-6000 Frankfurt (Main) 50
Eingegangen am 8. Mai 1981

Die Phenylhydrazone von in 2-Stellung alkylierten Cyclohexan-1,3-dionen **1b–g** und **11** reagieren unter den Bedingungen der *Fischerschen* Indol-Synthese unter β -Dicarbonylsplaltung und Lactamringschluß zu den Pyrido[1,2-a]indolen **6b–g** und **12**. Dies gilt auch für einschlägige heterocyclische Verbindungen **13** \rightarrow **14**. Die den Lactamen entsprechenden Carbonsäuren vom Typ **5** werden nicht gefaßt, auch nicht bei der Synthese von **6b** und **c** aus 5-Oxo-n-heptan- bzw. 5-Oxo-n-octansäure-phenylhydrazon. – Fragen des Reaktionsverlaufs werden erörtert.

Indoles from Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds with Substituents at Position 2

The phenylhydrazones **1b–g**, **11** of cyclohexane-1,3-diones alkylated at C-2 suffer β -dicarbonyl fission under the conditions of the *Fischer* indole synthesis. A lactam ring is closed and the pyrido[1,2-a]indoles **6b–g**, **12** are formed. This reaction also applies to heterocyclic diones (**13** \rightarrow **14**). The carboxylic acids corresponding to the lactams of type **5** cannot be isolated as intermediates, nor are they obtained in the course of the synthesis of **6b** and **c** from 5-(phenylhydrazono)-n-heptanoic and 5-(phenylhydrazono)-n-octanoic acid. The reaction pathway is discussed.

Das Monophenylhydrazon des unsubstituierten Cyclohexan-1,3-dions **1a** reagiert bei Erwärmen mit 30proz. Schwefelsäure zum 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol (**2**), nicht hingegen zum isomeren 2-Oxo-Derivat **3a**¹⁾.

^{**) Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag}