

Originalarbeiten • Full Papers

Darstellung sulfonylsubstituierter Heterocyclen durch Cyclokondensation von Sulfonen mit bifunktionellen Verbindungen

Thomas Lemcke und Paul Messinger

Hamburg, Institut für Pharmazie der Universität

Eingegangen am 24. Oktober 1992 bzw. 23. Februar 1993

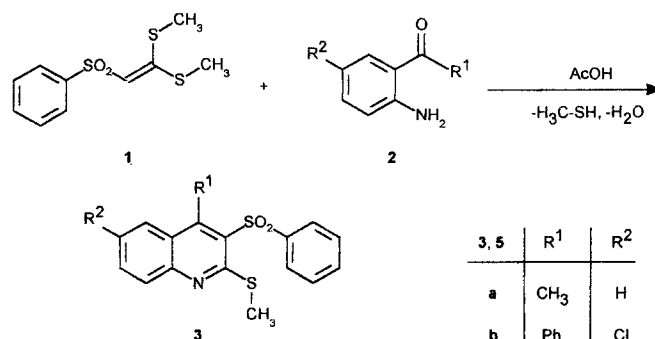
Synthesis of Sulfonylsubstituted Heterocycles by Cyclocondensation of Sulfones with Bifunctionalised Compounds

Abstract. 2-Sulfonylketendithioacetals (**1**), alkyl-sulfonylacetates (**6**), 2-sulfonyl-acetophenones (**9**) and -nitriles (**12**) react by cyclocondensation with bifunctionalised compounds **2**, **4**,

7, **10** and **13** yielding the sulfonylsubstituted chinoline- **3**, chinolone- **5**, barbituric acid- **8**, pyrane- **11** and coumarine **15** derivatives.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Einfluß von Sulfongruppen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen haben wir einige sulfonylsubstituierte Heterocyclen dargestellt. Ihre Synthese erfolgt durch Cyclisierung zweier Komponenten, von denen eine bereits einen Sulfonylrest trägt. Unter bestimmten Synthesebedingungen kann dieser Sulfonrest als starkes Nucleofug in Form von Sulfinsäure abgespalten werden [1]. Aus diesem Grund wurden solche Reaktionspartner gewählt, die von vornherein zu einem maximal ungesättigten Heterocyclen kondensieren, so daß eine nachträgliche Eliminierung von Sulfinsäure ausgeschlossen ist.

Durch Cyclokondensationsreaktion von 2-Sulfonylketendithio-acetalen **1** [2] mit äquimolaren Mengen an o-Amino-phenylketon-hydrochloriden **2** in Eisessig erhielten wir unter Abspaltung von Methylmercaptan 2-Methylmercapto-3-arylsulfonyl-chinoline **3**.

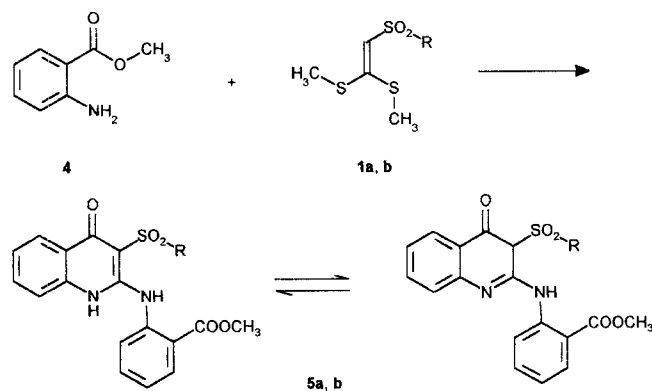


Formelschema 1

3, 5	R ¹	R ²
a	CH ₃	H
b	Ph	Cl
c	Ph	H

Verwendet man anstelle von **2** doppelt molare Mengen an Anthranilsäure-methylester **4**, so gelangt man zu 2-Arylamino-3-sulfonyl-chinolonen **5**. Sie besitzen strukturelle Ähnlichkeit mit 4-Chinolon-3-carbonsäuren, die als Gyrasehemmer gegen bakterielle Infektionen therapeutisch verwendet werden.

Im Gegensatz zur Darstellung von **3** wird hier durch Anthranilsäure-ester **4** auch die zweite Methylmercapto-gruppe substituiert.



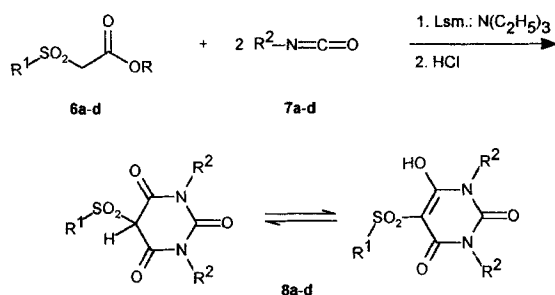
Formelschema 2

1, 5	R
a	Ph
b	4-CH ₃ -Ph

Ein weiterer Zugang zu sulfonylsubstituierten Heterocyclen besteht in der Reaktion von β -Sulfonylessigsäureestern **6** [3] mit zwei Mol Isocyanat **7** zu 5-sulfo-

nyl-substituierten Barbitursäuren in Triethylamin als Lösungsmittel. Dabei entstehen mit Phenylisocyanat zunächst die gut wasserlöslichen Triethylammoniumsalze, aus denen nach Ansäuern der wäßrigen Lösungen die 1,3-Diphenyl-5-sulfonyl-barbitursäuren **8a, b** ausfallen. Mit Naphthyl- und Ethylisocyanat erhält man dagegen zunächst harzige Niederschläge, aus denen nach saurer Aufarbeitung die freien Barbitursäuren **8c, d** isoliert werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ von **8b** ist u. a. ein Singulett eines austauschbaren Protons bei 9,47 ppm zu beobachten. Es läßt sich dem Hydroxyl-Proton der Enol-Form zuordnen, oder es handelt sich, die Keto-Form vorausgesetzt, um das an C-5 befindliche Proton; durch den Elektronenzug der beiden benachbarten Carbonylgruppen und der Sulfonylgruppe ist sein Signal tieffeldverschoben. Die Keto-Form halten wir für wahrscheinlicher, da die in der Enol-Form mögliche Wasserstoffbrücke zwischen Hydroxylgruppe und einem Sulfonylsauerstoff eine stärkere Tieffeldverschiebung des Protons zu 12 bis 13 ppm zur Folge hätte [4]. Außerdem fällt die Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid, die für das Vorliegen der Enol-Form gesprochen hätte, negativ aus. Die anderen dargestellten Barbitursäure-Derivate geben ähnliche $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, so daß auch in diesen Fällen die Keto-Form vorzuliegen scheint.



6, 7, 8	R ¹	R ²
a	Ph	Ph
b	4-CH ₃ -Ph	Ph
c	4-CH ₃ -Ph	Naphthyl
d	4-CH ₃ -Ph	C ₂ H ₅

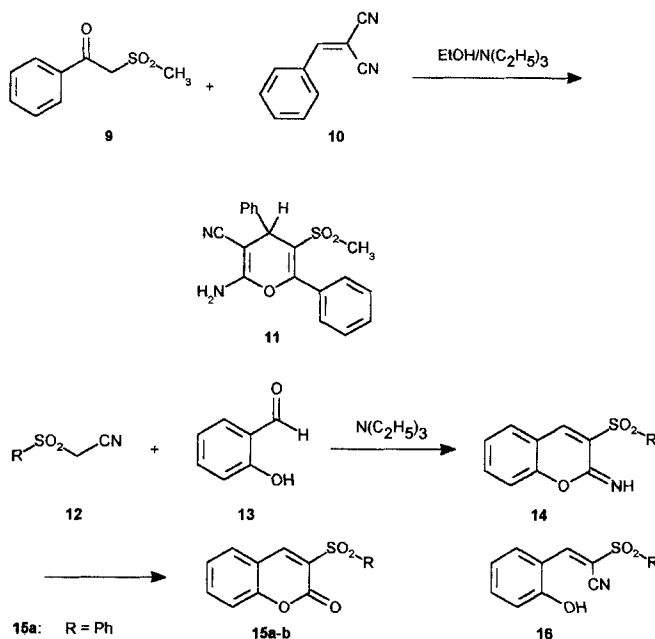
Formelschema 3

Sulfonylsubstituierte Pyran- bzw. Cumarin-Derivate entstehen unter basischer Katalyse durch Reaktion von β -aktivierten Sulfonen in einer (2 + 4)-Addition: Mit ω -Methylsulfonyl-acetophenon **9** [2] und Benzyliden-malonsäuredinitril **10** erhält man 2-Amino-3-cyano-4,6-diphenyl-5-methylsulfonyl-4H-pyran **11**.

Salicylaldehyd **13** reagiert mit Arylsulfonyl-acetonitrilen **12** [5] zu den 2-Imino-3-arylsulfonyl-cumarinen **14**. Tröger und Prochnow [6] haben unter den von uns angewandten Bedingungen eine Verbindung erhalten, die den gleichen Schmelzpunkt wie Verbindung **14** besitzt, der

sie aber die offenkettige Struktur **16** zugeordnet haben. Diese ist allerdings nicht mit den von uns gefundenen IR-Daten vereinbar: Weder Hydroxyl- noch Nitril-Banden sind zu erkennen, dagegen findet man Absorptionen für N-H bei 3460 und 3360 cm^{-1} , für C-N bei 1640 cm^{-1} und für Sulfonyl bei 1340 und 1150 cm^{-1} . Wahrscheinlich haben Tröger und Prochnow die cyclische Struktur wegen fehlender spektraler Daten nicht erkannt.

Die Verbindungen **14** wurden in saurem Milieu zu den 3-Arylsulfonyl-cumarinen **15** hydrolysiert. Letztere zeigen im IR bei ca. 1740 cm^{-1} eine Carbonyl-Schwingung. Im $^1\text{H-NMR}$ ist neben den Aromaten- bzw. Methylresonanzen ein Singulett bei 9,14 bzw. 9,17 ppm für das olefinische Proton an C-4 des Cumarinringes zu erkennen. Die 3-Arylsulfonyl-cumarine **15** sind auch aus Salicylaldehyd und einer Mischung aus β -Arylsulfonyl-essigsäure und seinem Natrium-Salz in Acetanhydrid dargestellt worden [7]. Die angegebenen Schmelzpunkte stimmen mit den von uns gefundenen überein.



15a: R = Ph

15b: R = 4-CH₃-Ph

Formelschema 4

Beschreibung der Versuche

4-Methyl-2-methylthio-3-(phenylsulfonyl)-chinolin (**3a**)

1,3 g (5 mmol) 1,1-Di-methylthio-2-(phenylsulfonyl)-ethen (**1a**) und 0,85 g (5 mmol) o-Amino-phenylketon-hydrochlorid (**2a**) werden in 20 ml Eisessig 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen tritt Kristallisation ein. Reinigung erfolgt durch Waschen mit Eisessig und Wasser. – Ausb. 18,2%. – Fp. 142–143 °C (Zers.). – IR (KBR): 1535, 1320, 1150 cm^{-1} (SO₂). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ = 2,64 (s, 3 H, CH₃), 3,04 (s, 3 H, CH₃), 7,25–8,27 (m, 9 H, Aromaten-H)

C₁₇H₁₅NO₂S₂ Ber. C 61,98 H 4,59 N 4,25 S 19,47 (329,45) Gef. C 61,63 H 4,55 N 4,24 S 19,39

6-Chlor-2-methylthio-4-phenyl-3-phenylsulfonyl-chinolin (3b)

Analog **3a** aus 1,3 g (5 mmol) 1,1-Di-methylthio-2-phenylsulfonyl-ethen (**1a**) und 1,3 g (5 mmol) 2-Amino-5-chlor-benzophenon-hydrochlorid (**2b**). Blaßgelbe Nadeln aus THF/Ethanol. – Ausb. 32,8 %. – Fp. 236–239 °C (Zers.). – IR (KBr): 1535; 1320, 1150 cm⁻¹ (SO₂).

C₂₂H₁₆ClNO₂S₂ Ber. C 62,03 H 3,78 N 3,29 S 15,05 Cl 8,32 (425,97) Gef. C 62,07 H 3,89 N 3,32 S 14,99 Cl 8,29

2-Methylthio-4-phenyl-3-phenylsulfonyl-chinolin (3c)

Analog **3a** aus 1,3 g (5 mmol) 1,1-Di-methylthio-2-phenylsulfonyl-ethen (**1a**) und 1,17 g (5 mmol) 2-Amino-benzophenon-hydrochlorid (**2c**). Kristalle aus Ethanol. – Ausb. 20,4 %. – Fp. 153,5–157 °C. – IR (KBr): 1530, 1325, 1150 cm⁻¹ (SO₂).

C₂₂H₁₇NO₂S₂ Ber. C 67,49 H 4,37 N 3,58 S 16,38 (391,52) Gef. C 67,35 H 4,43 N 3,47 S 16,33

2-(2-Methoxycarbonyl-anilino)-3-phenylsulfonyl-1,4-dihydro-chinolin-4-on (5a)

1,3 g (5 mmol) **1a** und 1,5 g (10 mmol) Anthranilsäuremethylester (**4**) werden in 18 ml Eisessig 4,5 h zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen bildet sich ein Niederschlag, der durch Waschen mit Eisessig und Petrolether gereinigt wird. – Ausb. 69 %. – Fp. 254–256,5 °C. – IR (KBr): 3420 (NH), 2950 (CH), 1725 (COOR), 1685 (CO), 1325, 1175 cm⁻¹ (SO₂) – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,68 (s, 3 H, CH₃), 3,96–4,55 (dd, 2 H, verschwinden bei Austausch mit Deuteriumoxid, 2 NH), 7,23–8,4 (m, 13 H, Aromaten-H)

C₂₃H₁₈N₂O₅S Ber. C 63,58 H 4,18 N 6,45 S 7,38 (434,48) Gef. C 63,31 H 4,24 N 6,34 S 7,45

2-(2-Methoxycarbonyl-anilino)-3-tosyl-1,4-dihydro-chinolin-4-on (5b)

Analog **5a** aus 0,25 g (0,9 mmol) 1,1-Di-methylthio-2-tosyl-ethen (**1b**) und 0,28 g (1,85 mmol) **4** durch 6,5 h Sieden. Kristalle aus Eisessig. – Ausb. 49,5 %. – Fp. 273–274 °C. – IR (KBr): 3430 (NH), 2960 (CH), 1725 (COOR), 1685 (CO), 1325, 1175 cm⁻¹ (SO₂).

C₂₄H₂₀N₂O₅S Ber. C 64,27 H 4,49 N 6,25 S 7,15 (448,51) Gef. C 64,33 H 4,60 N 6,05 S 7,3

1,3-Diphenyl-5-(phenylsulfonyl)-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin (8a)

Eine Mischung von 10,74 g (50 mmol) ω-Phenylsulfonyl-essigsäure-methylester (**6a**), 16,08 g (135 mmol) Phenylisocyanat (**7a**) und 7,7 ml Triethylamin wird 10 h unter Rühren auf ca. 100–105 °C erhitzt. Nach Abkühlen werden 70 ml Ethanol zugefügt und kräftig gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Er wird in heißem Wasser gelöst, mit 3N Salzsäure angesäuert und der entstehende Niederschlag mit Wasser gewaschen. Kristallisation aus Toluol/Petrolether. Ausb. 15,1 % – Fp. 271–272 °C. – IR (KBr): 1735, 1680 (CO), 1270, 1130 cm⁻¹ (SO₂).

C₂₂H₁₆N₂O₅S Ber. C 62,85 H 3,84 N 6,66 S 7,63 (420,46) Gef. C 62,57 H 3,80 N 6,59 S 7,65

1,3-Diphenyl-5-tosyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin (8b)

Analog **8a** aus 4,56 g (20 mmol) Tosyl-essigsäure-methylester (**6b**), 6,43 g (54 mmol) Phenylisocyanat (**7a**) und 3,1 ml

Triethylamin. Nach Abkühlen wird in 30 ml Ethanol unter Erwärmen gelöst. Durch Zugabe von 10 ml Diethylether bildet sich ein Niederschlag, aus dessen wäßriger Lösung **8b** nach Ansäuern ausfällt. Kristallisation aus Ethanol/Petrolether. – Ausb. 20,4 % – Fp. 266–267 °C – IR (KBr): 1735, 1680 (CO), 1270, 1125 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 2,3 (s, 3 H, CH₃), 7,0–7,8 (m, 14 H, Aromaten-H), 9,47 (s, 1 H, 5-CH).

C₂₃H₁₈N₂O₅S Ber. C 63,58 H 4,17 N 6,48 S 7,4 (434,48) Gef. C 63,63 H 4,34 N 6,38 S 7,8

1,3-Di-(1-naphthyl)-5-tosyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin (8c)

2,3 g (10 mmol) ω-Tosyl-essigsäure-methylester (**6b**), 4 g 1-Naphthyl-isocyanat (**7c**) und 4 ml Triethylamin werden 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die feste Masse wird in 30 ml Ethanol unter Rühren suspendiert und 20 ml Diethylether zugefügt. Der harzige Niederschlag wird in 120 ml Dichlormethan aufgenommen und 3 mal mit 30 ml 3N Salzsäure sowie 2 mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. – Ausb. 9,7 %. – Fp. 286–289 °C (Zers.). – IR (KBr): 1730, 1680 (CO), 1275, 1110 cm⁻¹ (SO₂). C₃₁H₂₂N₂O₅S Ber. C 69,67 H 4,14 N 5,24 S 5,99 (534,59) Gef. C 68,79 H 4,21 N 5,17 S 6,05

1,3-Diethyl-5-tosyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin (8d)

4,56 g (20 mmol) **6b**, 3,83 g (54 mmol) Ethylisocyanat (**7d**) und 3,1 ml Triethylamin werden 48 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Danach wird i. Vak. bei 100 °C eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und 3 mal mit 3 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird 4 mal mit 10 ml 6 N Natronlauge und 3 mal mit 15 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird wieder mit 3 N Salzsäure angesäuert und 4 mal mit 25 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird aus wenig Ethanol/Petrolether umkristallisiert. – Ausb. 14,8 %. – Fp. 131–134 °C (Zers.). – IR (KBr): 1740, 1680 (CO), 1300, 1120 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 0,8–1,2 (t, 6 H, 2CH₃), 2,35 (s, 3 H, CH₃), 3,34–3,9 (q, 4 H, 2CH₂), 7,0–7,95 (m, 4 H, Aromaten-H), 9,53 (s, 1 H, 5-CH).

C₁₅H₁₈N₂O₅S Ber. C 53,24 H 5,36 N 8,28 S 9,47 (338,38) Gef. C 53,06 H 5,42 N 8,15 S 9,41

2-Amino-3-cyano-4,6-diphenyl-5-methylsulfonyl-4H-pyran (11)

1,98 g (10 mmol) ω-Methylsulfonyl-acetophenon (**9**) und 1,54 g (10 mmol) Benzylidenmalonsäuredinitril (**10**) werden mit 0,3 ml Triethylamin in 30 ml Ethanol 6 h zum Sieden erhitzt und anschließend 12 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der Niederschlag besteht aus nicht umgesetztem **9** und wird abgesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. zur Hälfte eingengt, wobei **11** auskristallisiert. Umkristallisieren aus DMF/Wasser. – Ausb. 15,6 %. – Fp. 224–229 °C (Zers.). – IR (KBr): 3420, 3320, 3300 (NH), 2200 (Nitril), 1295, 1125 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 2,56 (s, 3 H, CH₃), 4,57 (s, 1 H, 4-CH), 7,1 (s, 2 H, verschwindet beim Austausch mit Deuteriumoxid langsam, NH₂), 7,23–7,7 (m, 10 H, Aromaten-H).

C₁₉H₁₆N₂O₃S Ber. C 64,76 H 4,58 N 7,95 S 9,09 (352,41) Gef. C 64,64 H 4,68 N 8,22 S 9,15

3-Phenylsulfonyl-2H-1-benzopyran-1-on (15a)

Zu einer Suspension von 1,81 g (10 mmol) 2-Phenylsulfonyl-acetonitril (**12a**) und 1,22 g (10 mmol) Salicylaldehyd (**13**) in 25 ml absol. Ethanol werden unter Rühren 0,15 ml Triethylamin zugetropft und solange erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim Abkühlen fällt 2-Imino-3-phenylsulfonyl-2H-1-benzopyran (**14a**) aus, das in wenig Ethanol unter Zusatz von 2 ml 10 proz. Salzsäure zum Sieden erhitzt wird. Nach Abkühlen wird **15a** abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. – Ausb. 32,6 %. – Fp. 216–218 °C (Lit. [7]: 217–217,5 °C). – IR (KBr): 1740 (CO), 1325, 1155 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 7,3–8,25 (m, 9 H, Aromaten-H), 9,17 (s, 1 H, 4-CH).

C₁₅H₁₀O₄S Ber. C 62,93 H 3,52 S 11,2
(286,31) Gef. C 63,0 H 3,48 S 11,17

2-Imino-3-phenylsulfonyl-2H-1-benzopyran (14a)

Fp. 152–155 °C – IR (KBr): 3460, 3360 (NH), 1645 (CN), 1290, 1130 cm⁻¹ (SO₂)

3-Tosyl-2H-1-benzopyran-2-on (15b)

Analog **15a** aus 1,95 g (10 mmol) Tosyl-acetonitril (**12b**) und 1,22 g (10 mmol) **13**. Umkristallisation aus Ethanol. – Ausb. 35 %. – Fp. 222–224 °C (Lit. [7]: 221 °C). – IR (KBr): 1745 (COOR), 1320, 1155 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ = 2,41 (s, 3 H, CH₃), 7,3–8,23 (m, 8 H, Aromaten-H), 9,14 (s, 1 H, 4-CH).

C₁₆H₁₂O₄S Ber. S 10,68
(300,33) Gef. S 10,21

2-Imino-3-tosyl-2H-1-benzopyran (14b)

Fp. 150–153 °C (Lit. [6]: 152 °C). – IR (KBr): 3440, 3360 (NH), 1640 (CN), 1340, 1150 cm⁻¹ (SO₂).

Literatur

- [1] P. Messinger, H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 443
- [2] D. Laduree, P. Rioult, J. Vialle, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 637
- [3] G. Beck, D. Günther, Chem. Ber. **106** (1973) 2758
- [4] L. Capuano, P. Bosch, H. W. Heyer, G. Wachter, Chem. Ber. **106** (1973) 312
- [5] N. Ono, R. Tamura, R. Tanikaga, A. Kaji, Synthesis **1977**, 690
- [6] J. Tröger, A. Prochnow, J. Prakt. Chem. **78** (1908) 126
- [7] J. Tröger, F. Bolte, J. Prakt. Chem. **103** (1922) 163

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. P. Messinger
Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
Bundesstr. 45
D-20146 Hamburg