

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 598–608 (1983)

Cyclopropanon-Halbamidale: Synthese und Anwendung für Amidoalkylierungen

Dieter Mathies* und Udo Büchling**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13

Eingegangen am 2. Juni 1982

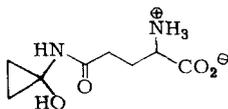
Die Synthese der Titelverbindungen **11** erfolgt durch Ringschluß von Toluol-4-sulfonylmethylisocyanid zu **4** und anschließende Modifizierung der funktionellen Gruppen. Die abgeleiteten Chlor-Verbindungen **14** bilden unter basischen Bedingungen mit Nucleophilen nach einem S_N -Mechanismus die Amidoalkylierungsprodukte **12**, **13** und **15–28**.

Cyclopropanone Hemiamidals: Synthesis and Application in Amidoalkylations

The synthesis of the title compounds **11** proceeds by reaction of tosylmethyl isocyanide with 1,2-dibromoethane to **4** and subsequent modification of the functional groups. The chloro compounds **14**, derived from **11** by reaction with thionyl chloride, react with nucleophiles under basic conditions by an S_N mechanism to yield the amidoalkylation products **12**, **13** and **15–28**.

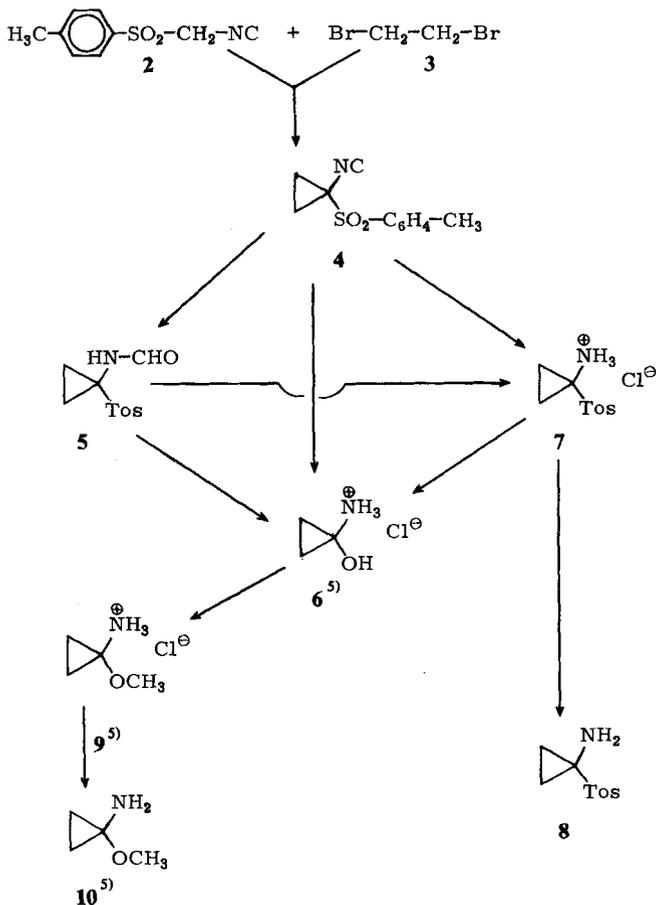
N-Acylhalbaminale, welche als Reaktionsteilnehmer klassischer Amidoalkylierungen eine wichtige Rolle spielen, lassen sich durch Addition von Säureamiden an elektrophil hinreichend aktivierte Carbonylkomponenten gewinnen. Außer den schon länger bewährten Trihalogenmethyl-carbonylverbindungen und Formaldehyd¹⁾ sind zu derartiger Adduktbildung, wie unsere Untersuchungen ergeben haben, auch α -Oxoaldehyde sowie vicinale Trioxoverbindungen gut geeignet²⁾.

Die Durchführung analoger Additionsreaktionen mit Cyclopropanon, dessen hohe Reaktivität³⁾ aus den Bindungsverhältnissen des Dreiringes resultiert, gelang uns nicht wie erwartet. Gleichwohl ist der angestrebte Verbindungstyp des geminalen Acylaminocyclopropanols existenzfähig und in Form des Pilzinhaltsstoffes Coprine (**1**), das ähnliche biologische Aktivität wie Disulfiram entfaltet, kürzlich aufgefunden worden⁴⁾.

Coprine **1**L-N⁵-(1-Hydroxycyclopropyl)-glutamin

Unter Berücksichtigung der von Wickberg und Mitarb. zur Struktursicherung von **1** erzielten Synthese-Ergebnisse⁵⁾ konnte folgende alternative Gewinnungsmethode für N-Acylhalbaminale des Cyclopropanons realisiert werden⁶⁾:

Schema 1

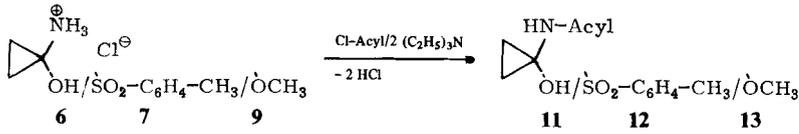


Toluol-4-sulfonylmethylisocyanid (2) (TosMIC) zyklisiert mit 1,2-Dibromethan bei Gegenwart von Natriumhydrid zum stabilen 1-Isocyano-1-tosyl-cyclopropan (4), dessen salzsaure Hydrolyse je nach den Bedingungen über die isolierbaren Stufen 5 und/oder 7 bzw. direkt zum 1-Hydroxy-cyclopropylammoniumchlorid (6) führt. Letzteres bildet mit Methanol das Aminoalkylierungsprodukt 9⁵⁾. Während aus dem Salz 6 das freie Cyclopropanonhalbaminal wegen Folgereaktionen³⁾ nicht isoliert werden kann, ist aus 7 das kristalline Aminosulfon 8 und aus 9 die destillierbare Base 10⁵⁾ erhältlich.

Die gewünschten N-Acylhalbaminale 11 entstehen durch Einwirkung von Säurechloriden auf 6 bei vorsichtiger Zugabe von Hilfsbase⁵⁾. Analog reagieren 7 bzw. 8 und 9 bzw. 10 zu den Verbindungstypen 12 und 13, die formal auch als die Produkte der Kondensation von Methanol bzw. Toluol-4-sulfinsäure mit entsprechenden Amidocyclopropanolen 11 aufzufassen sind.

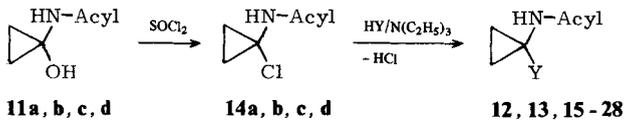
Tatsächlich ist diese Amidoalkylierung weder unter sauren noch unter basischen Bedingungen direkt durchführbar. Die Bildung der Verbindungen 12 und 13 sowie 15–28

Schema 2



| 11 | 12 | 13 | Acyl |
|----|----|----|------|
| a | a | a | |
| b | b | b | |
| c | c | c | |
| d | | | |
| e | | | |
| f | | | |

Tab. 1: Amidoalkylierungsprodukte

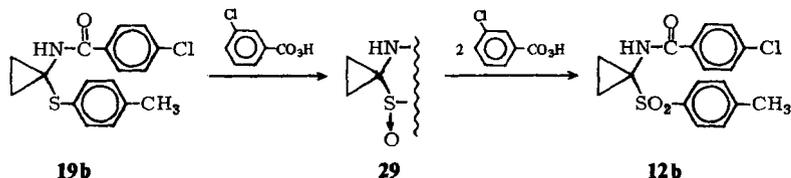


| | Y | | Y |
|-------|---|--------|---|
| 12a-d | | 21b | |
| 13a-c | | 22b | |
| 15d | | 23b | |
| 16c | | 24c | |
| 17b | | 25b | |
| 18d | | 26b, d | |
| 19b | | 27a-b | |
| 20b-c | | 28b | |

gelingt hingegen durch Umsetzung der weitgehend beständigen Chlorderivate **14** mit den Nucleophilen HY unter basischen Bedingungen.

Die Amidocyclopropylsulfone **12** sind zusätzlich auch durch milde Oxidation entsprechender Amidoalkylierungsprodukte des 4-Thiokresols erhältlich. Beispielsweise wandeln drei Äquivalente *m*-Chlorperbenzoesäure **19b** in **12b** um.

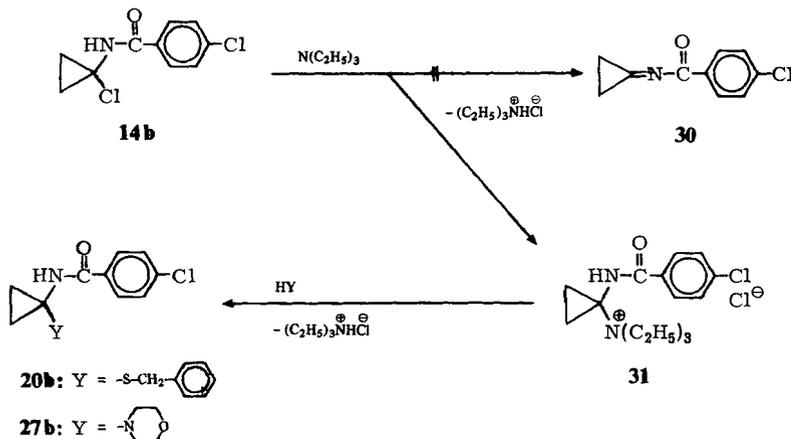
Schema 3



Das entsprechende Sulfoxid **29** läßt sich nach Zugabe der äquimolaren Menge Oxidationsmittel abfangen.

Anhaltspunkte zum Vorgang der Amidoalkylierung mit den Chlorverbindungen ergeben sich bei alleiniger Einwirkung von Triethylamin: So erfolgt am Beispiel **14b** nicht die erwartete Eliminierung von Chlorwasserstoff zum N-Acylketimin **30**, sondern die Bildung des stabilen Ammoniumsalzes **31**, welches mit Benzylmercaptan bzw. Morpholin zu den bereits zuvor erhaltenen Produkten **20b** bzw. **27b** weiter umgesetzt werden kann.

Schema 4



Im Gegensatz zu Amidoalkylierungen mit α -Chlor-N-acylglycin-Derivaten, die nach einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus über die N-Acylimin-Zwischenstufe verlaufen²⁷⁾, vollziehen sich die Umsetzungen hier nach einem S_{N} -Mechanismus. Als Ursache des veränderten Reaktionsverhaltens der neuen Amidoalkylantien **14** ist die hohe Bindungsfestigkeit des Amidprotons, die aus dem vergleichsweise langsamen Deuteriumaustausch im $^1\text{H-NMR}$ -Experiment hervorgeht, anzusehen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparatur nach Linström, uncorr. – $^1\text{H-NMR}$: Perkin-Elmer R 12 B, TMS inn. Stand. – *IR-Spekt.*: Pye Unicam SP 1100. – *N-Autoanalyzer* Coleman; *CHN-Autoanalyzer* Carlo Erba; *Schöniger*-Best. von Chlor und Schwefel.

*1-Isocyano-1-(toluol-4-sulfonyl)-cyclopropan (4)*⁶⁾

Zu einer Lösung von 14,6 g (75 mmol) TosMIC⁸⁾, 13,7 g (73 mmol) 1,2-Dibromethan, 14,8 g (83 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid und 270 mg (15 mmol) Wasser in 70 ml trockenem THF wird bei 0° eine Suspension von 4,8 g (ca. 170 mmol) Natriumhydrid in 80 ml trockenem THF unter Rühren so zugesetzt, daß die Temp. nicht über +3° steigt. Nach Erwärmen auf Raumtemp. läßt man unter Rühren vorsichtig 100 ml Wasser zufließen und destilliert anschließend das THF i. Vak. ab. Der Etherextrakt der wäßrigen Phase von insgesamt 1000 ml hinterläßt nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindunsten i. Vak. einen gelblichen, teils kristallinen Rückstand, der in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen wird. Zur Reinigung wird durch eine Zweikomponentensäule (15 ml bas. Aluminiumoxid über 15 ml Silica-Gel geschichtet; \varnothing 2 cm; 75 ml Methylenchlorid zum Nachwaschen) filtriert. Nach Einengen i. Vak. werden 13,3 g (80 %) analysenreines **4** erhalten. Schmp. 126–127° (Toluol/Petrolether). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (221,3). Ber.: N 6,3 S 14,5; Gef.: N 6,1 S 14,7. IR: 2130 (NC), 1330 (SO_2), 1155 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,4–2,05 (m, 4H, Cyclopropan), 2,45 (s, 3H, CH_3), 7,61–8,0 (4H, Aromat).

1-Formylamino-1-(toluol-4-sulfonyl)-cyclopropan (5)

Eine Lösung von 6,6 g (30 mmol) **4** in 40 ml THF wird unter Schütteln mit einer Lösung von 1,05 g konz. Chlorwasserstoffsäure in 20 ml THF tropfenweise bei –10° versetzt. Nach 5 min weiteren Schüttelns wird bei –10° mit 1N-NaHCO₃ neutralisiert und anschließend das Gemisch in ein gleiches Vol. ges. NaCl-Lösung gegossen. Die organische Phase, vereinigt mit dem 20 ml THF-Extrakt der wäßr. Schicht, ergibt nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen i. Vak. ein mit wenig Ether kristallisierendes Öl. Umkrist. aus Toluol liefert 5,7 g (79 %) **5** vom Schmp. 112,5–114,5°. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (239,3). Ber.: N 5,8 S 13,4; Gef.: N 5,8 S 13,4. IR (KBr): 3210, 3120 (NH), 1700 (CO), 1320, 1140 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,38–1,75 (m, 4H, Cyclopropan), 2,41 (s, 3H, CH_3), 7,35–7,95 (m, 5H, CH und Aromat), 8,65–9,0 (breit, 1H, NH).

1-Hydroxycyclopropylamin-hydrochlorid (6)

a) Nach 1 h Hydrolyse von 15,2 g (71 mmol) **4** mit 100 ml 1N-HCl bei 60° erfolgt mit 100 ml n-Butanol/Toluol (1 : 2) unter Rühren bei 60° 2 h Extraktion. Die mit 50 ml Ether gewaschene wäßr. Phase, einschließlich einem 25 ml Wasserextrakt der organischen Phase, wird nochmals demselben Reinigungsverfahren unterworfen. Die so erhaltene wäßr. Lösung wird bei 35° i. Vak. (0,1 Torr) eingeeengt, wobei zur Entfernung letzter HCl-Spuren zwischendurch mehrfach wenig Wasser wieder zugegeben wird. Man erhält schließlich einen extrem hygroskopischen, teilweise kristallinen Sirup, dessen spektroskopische und analytische Daten dem Produkt der Lit.⁵⁾ entsprechen. Ausb. 6,2 g (80 %).

b) 16,8 g (71 mmol) **5** führen bei Behandlung nach a) zum gleichen Ergebnis.

c) 17,5 g (71 mmol) **7** führen bei Behandlung nach a) zum gleichen Ergebnis.

1-(Toluol-4-sulfonyl)-cyclopropylamin-hydrochlorid (7)

a) In 100 ml HCl-gesättigtem absol. Ethanol und 2,5 ml Wasser werden bei –10° innerhalb 1 h 22,1 g (100 mmol) **4** portionsweise gelöst. Nach 20 h Stehen bei Raumtemp. wird i. Vak. das Lösungsmittel

abgedunstet. Der mit 200 ml Ether verrührte Rückstand scheidet im Eisbad Kristalle ab, die nach dem Waschen mit 30 ml THF/Petrolether (1 : 1) ab 140° u. Zers. schmelzen. Ausb. 21,0 g (85 %). $C_{10}H_{14}ClNO_2S$ (247,8). Ber.: Cl 14,3 N 5,7 S 12,5; Gef.: Cl 14,2 N 5,8 S 12,3. IR (KBr): 3380, bei 2550 und 2000 breit (NH_3^{\oplus}), 1330 und 1150 cm^{-1} (SO_2). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,73 (m, 4H, Cyclopropan), 2,5 (s, 3H, CH_3), 7,45–7,95 (4H, Aromat), 8,65 (s, 3H, NH_3^{\oplus}).

b) Umsetzung von 23,9 g (100 mmol) **5** nach a) ergibt das gleiche Resultat.

1-(Toluol-4-sulfonyl)-cyclopropylamin (**8**)

Die in überschüssiger 3N-NaOH rasch bereitete Lösung von 12,4 g **7** wird dreimal mit 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen hinterläßt die organische Lösung einen kristallinen Rückstand, der aus Toluol umkrist. wird. Schmp. 98,5–100,5°, Ausb. 9,4 g (87 %). $C_{10}H_{13}NO_2S$ (211,3). Ber.: N 6,6 S 15,2; Gef.: N 6,6 S 15,3. IR (KBr): 3380, 3320 (NH_2), 1290, 1135 cm^{-1} (SO_2). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,9–1,6 (m, 4H, Cyclopropan), 2,4 (s, 3H, CH_3), 2,65 (s, 2H, NH_2), 7,32–7,80 (4H, Aromat).

Darstellung von 9 und 10 ausgehend von 6 entsprechend ^{5b}

1-Acylamino-1-hydroxy-cyclopropane **11**

Allgemeine Arbeitsvorschrift entsprechend ^{5b}): Die Suspension von 2,7 g (25 mmol) **6** in einer Lösung von 25 mmol des betreffenden Säurechlorids in 30 ml trockenem THF wird bei 0–5° unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 6,1 g (60 mmol) Triethylamin in 15 ml trockenem THF versetzt und danach noch 1 h ohne Kühlung gerührt. Die abfiltrierte Lösung ergibt nach Einengen i. Vak. einen öligen Rückstand, der mit wenig Ether/Petrolether (1 : 1) kristallisiert.

11a: Ausb. 2,6 g (45 %). Schmp. 125–127° (Trichlormethan). $C_{10}H_{13}NO_3S$ (227,3). Ber.: N 6,2 S 14,4; Gef.: N 6,0 S 14,2. IR (KBr): 3360 sh (OH), 3280 (NH), 1330, 1160 cm^{-1} (SO_2). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,8 (s, 4H, Cyclopropan), 2,38 (s, 3H, CH_3), 6,05 (s, 1H, OH), 7,3–7,9 (4H, Aromat), 8,6 (s, 1H, NH).

11b: Ausb. 4,2 g (80 %). Schmp. 154–156° (Essigester). $C_{10}H_{10}ClNO_2$ (211,7). Ber.: N 6,6 Cl 16,8; Gef.: N 6,5 Cl 16,7. IR (KBr): 3350 sh (OH), 3315 (NH), 1660 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,93 (s, 4H, (Cyclopropan), 6,25 (s, 1H, OH), 7,4–8,1 (4H, Aromat), 9,35 (s, 1H, NH).

11c: Ausb. 2,4 g (67 %). Schmp. 130–132° (Zers.) (Methylenchlorid/Petrolether). $C_7H_{11}NO_2$ (141,2). Ber.: C 59,6 H 7,9 N 9,9; Gef.: C 59,6 H 7,9 N 9,7. IR (KBr): 3310 (NH), 3250 sh (OH), 1660 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,65–0,88 (m, 8H, Cyclopropane), 1,52–1,6 (s, 1H, Cyclopropan), 6,5 (s, 1H, OH), 9,48 (s, 1H, NH).

11d: (Acylierung mit Bis-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid⁹⁾). Ausb. 3,0 g (35 %). Schmp. 172–175° (80proz. Ethanol). $C_{17}H_{15}Cl_2NO_2$ (336,2). Ber.: C 60,7 H 4,5 Cl 21,1 N 4,2; Gef.: C 60,9 H 4,5 Cl 20,9 N 4,1. IR (KBr): 3315 (NH), 3270 sh (OH), 1660 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,75–0,85 (m, 4H, Cyclopropan), 4,92 (s, 1H, CH) 7,30 (9H, Aromaten und OH), 9,12 (s, 1H, NH).

1-Acylamino-1-(toluol-4-sulfonyl)-cyclopropane **12**

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung aus **7** analog **11**.

12a: (Pyridin als Hilfsbase anstelle von Triethylamin; Ansatz 30 min auf 70° erwärmen). Ausb. 5,1 g (56 %). Schmp. 116–118° (Essigester/Petrolether). $C_{17}H_{19}NO_4S_2$ (365,5). Ber.: C 55,9 H 5,2 N 3,8;

Gef.: C 55,7 H 5,1 N 3,9. IR (KBr): 3260 (NH), 1330 und sh 1320, 1170 sh und 1160 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 0,6–0,8 (m, 4H, Cyclopropan), 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,5 (s, 3H, CH_3), 7,2–7,75 (m, 8H, Aromaten), 8,35 (s, 1H, NH).

12b: Ausb. 6,8 g (78 %). Schmp. 202–204° (Toluol). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$ (349,8). Ber.: Cl 10,1 N 4,0 S 9,2; Gef.: Cl 10,0 N 4,0 S 9,3. IR (KBr): 3360 (NH), 1679 (CO), 1322, 1145 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1,15–1,95 (m, 4H, Cyclopropan), 2,4 (s, 3H, CH_3), 7,2–7,85 (m, 8H, Aromaten), 9,45 (s, 1H, NH).

12c: Ausb. 5,2 g (74 %). Schmp. 201–203° (Toluol). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (279,4). Ber.: N 5,0 S 11,5; Gef.: N 5,1 S 11,5. IR (KBr): 3260 (NH), 1667 (CO), 1323, 1142 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 0,3–0,7 (m, 4H, Amid-Cyclopropan), 1,1–1,8 (m, 5H, 4H/Cyclopropan und 1H/Amid-Cyclopropan), 2,4 (s, 3H, CH_3), 7,28–7,73 (4H, Aromat), 9,0 (s, 1H, NH).

12e: Ausb. 6,5 g (74 %). Schmp. 183–185° (Essigester). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ (351,4). Ber.: N 4,0 S 9,1; Gef.: N 4,2 S 9,4. IR (KBr): 3315 (NH), 1675 (CO), 1328, 1148 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1,3–1,8 (m, 4H, Cyclopropan), 2,42 (s, 3H, CH_3), 7,0–7,85 (m, 7H, Aromaten), 9,66 (s, 1H, NH).

12f: (Acylierung mit (3-Phenoxy-phenyl)-acetylchlorid^{+) Ausb. 5,5 g (52 %). Schmp. 162–164° (Essigester). $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (421,5). Ber.: C 68,4 H 5,5 N 3,3 S 7,6; Gef.: C 68,8 H 5,5 N 3,3 S 7,7. IR (KBr): 3320 (NH), 1688 (CO), 1305, 1145 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1,2–1,7 (m, 4H, Cyclopropan), 2,35 (s, 3H, CH_3), 3,3 (s, 2H, CH_2), 6,85–7,6 (m, 13H, Aromaten), 9,0 (s, 1H, NH).}

^{+) Darstellung von (3-Phenoxy-phenyl)-acetylchlorid}

a) 3-Phenoxy-benzylbromid (aus 3-Phenoxybenzylalkohol mit HBr-Gas in Benzol). Ansatz: 25 g (125 mmol); Ausb. 31,6 g (96 %). Sdp._{0,02} 132–135°. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}$ (263,3). Ber.: Br 30,4; Gef.: Br 30,2. $n_D^{21} = 1,6088$.

b) 3-Phenoxy-benzylcyanid (Kolbe-Nitrilsynthese). Ansatz: 31,6 g (120 mmol); Ausb. 17,6 g (70 %). Sdp._{0,02} 143–147°. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$ (209,3). Ber.: C 80,4 H 5,3 N 6,7; Gef.: C 80,1 H 5,4 N 6,4. $n_D^{21} = 1,5782$. IR (KBr): 2255 cm^{-1} (CN). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 4,03 (s, 2H, CH_2), 6,95–7,6 (m, 9H, Aromaten).

c) (3-Phenoxy-phenyl)-essigsäure (Hydrolyse des vorstehenden Nitrils mit einem Gemisch aus je 21 ml konz. H_2SO_4 , Eisessig und Wasser, 45 min, Siedetemp.). Ansatz: 20,9 g (100 mmol); Ausb. 20,5 g (90 %). Schmp. 82–84° (Ethanol/Wasser). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (228,3). Ber.: C 73,7 H 5,3; Gef.: C 73,9 H 5,3. IR (KBr): 3110 breit (OH), 1700 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 3,58 (s, 2H, CH_2), 6,85–7,5 (m, 10H, Aromaten und OH).

d) (3-Phenoxy-phenyl)-acetylchlorid (Chlorierung vorstehender Säure mit 10 mol-Äquiv. SOCl_2 , 12 h, Raumtemp.). Ansatz: 22,8 g (100 mmol); Ausb. 22,2 g (90 %) Rohprodukt. Sdp._{0,1} 148–149°. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ (246,7). Ber.: Cl 14,4; Gef.: Cl 14,3. IR (NaCl): 1800 cm^{-1} (CO). $n_D^{21} = 1,5830$.

Die Verbindungen **12** lassen sich auch durch übliche Acylierung von **8** mit den Säurechloriden erhalten.

1-Acylamino-1-methoxy-cyclopropane 13

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung aus **9** analog **11**.

13a: Ausb. 2,5 g (41 %). Schmp. 119,5–122,5° (Essigester/Petrolether). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (241,3). Ber.: N 5,8 S 13,3; Gef.: N 6,0 S 13,1. IR (KBr): 3255 (NH), 1328, 1157 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ

(ppm) = 0,6–0,85 (m, 4H, Cyclopropan), 2,35 (s, 3H, CH₃), 2,75 (s, 3H, CH₃), 7,15–7,7 (4H, Aromat), 8,9 (s, 1H, NH).

13b: Ausb. 4,8 g (85 %). Schmp. 144,5–145,5° (Toluol). C₁₁H₁₂ClNO₂ (225,7). Ber.: Cl 15,7 N 6,2; Gef.: Cl 15,8 N 6,3. IR (KBr): 3310 (NH), 1658 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 0,98–1,06 (m, 4H, Cyclopropan), 3,3 (s, 3H, CH₃), 7,42–8,0 (4H, Aromat), 9,35 (s, 1H, NH).

13c: Ausb. 3,1 g (81 %). Schmp. 118–121° (Toluol). C₈H₁₃NO₂ (155,2). Ber.: C 61,9 H 8,4 N 9,0; Gef.: C 61,7 H 8,4 N 9,0. IR (KBr): 3280 (NH), 1665 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 0,65–0,95 (m, 9H, Cyclopropane), 3,2 (s, 3H, CH₃), 8,9 (s, 1H, NH).

Die Verbindungen **13** lassen sich auch durch übliche Acylierung von **10** mit den Säurechloriden erhalten.

1-Acylamino-1-chlor-cyclopropane 14

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Suspension von 20 mmol **11 a–d** in 50 ml CHCl₃ wird bei Raumtemp. unter Rühren mit 6,0 g (50 mmol) SOCl₂ portionsweise versetzt. Bei schwacher Wärmetönung und HCl-Entwicklung tritt innerhalb 5 min Lösung ein. Nach 30 min wird noch 5 min auf 40° erwärmt. Darauf erfolgt Einengen der Lösung i. Vak. bei 35–40°, wobei der entstehende Rückstand mehrfach mit wenig CHCl₃ wieder aufgenommen wird. Das dann verbleibende Öl kristallisiert beim wiederholten Waschen mit trockenem Petrolether.

14a: Rohausb. 3,6 g (74 %). Schmp. ab 115° Zers. (Essigester/Petrolether). C₁₀H₁₂ClNO₂S (245,7). IR (KBr): 3280 (NH), 1330, 1170 cm⁻¹ (SO₂). Instabil.

14b: Ausb. 3,3 g (72 %). Schmp. 125–127° Zers. (Essigester). C₁₀H₉Cl₂NO (230,1). Ber.: Cl 30,8 N 6,1; Gef.: Cl 30,8 N 5,8. IR (KBr): 3300 (HN), 1660 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,2–1,55 (m, 4H, Cyclopropan), 7,3–8,0 (4H, Aromat), 9,7 (s, 1H, NH).

14c: Rohausb. 2,75 g (86 %). Festsubstanz, instabil, nicht unzersetzt umkristallisierbar. C₇H₁₀ClNO (159,6). IR (KBr): 3270 (NH), 1665 cm⁻¹ (CO). Zur unmittelbaren Umsetzung geeignet.

14d: Ausb. 4,1 g (58 %). Schmp. 160–162° Zers. (Essigester). C₁₇H₁₄Cl₃NO (354,7). Ber.: C 57,6 H 4,0 Cl 30,0 N 4,0; Gef.: C 57,8 H 4,0 Cl 29,9 N 4,0. IR (KBr): 3260 (NH), 1665 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,2–1,3 (m, 4H, Cyclopropan), 4,95 (s, 1H, CH), 7,36 (8H, Aromaten), 9,82 (s, 1H, NH).

1-Substituierte-1-acylamino-cyclopropane (12, 13, 15–28)

Amidoalkylierung mit **14a–d**

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Eine Lösung von je 5 mmol Nucleophil (HY) und Triethylamin in 10–15 ml trockenem THF wird bei Eiskühlung unter Rühren mit einer Lösung von 5 mmol **14a–d** in 10–15 ml trockenem THF tropfenweise versetzt und danach noch 1 h ohne Kühlung gerührt. Der nach Abtrennen des Ammoniumsalzes und Einengen der Lösung i. Vak. erhaltene Rückstand kristallisiert mit wenig Ether/Petrolether (1 : 1).

12a: Ausb. 1,3 g (70 %). s.o. **12b:** Ausb. 1,0 g (58 %). s.o. **12c:** Ausb. 0,8 g (54 %). s.o.

12d: Ausb. 1,3 g (56 %). Schmp. 244–246° (Ethanol). C₂₄H₂₁Cl₂NO₃S (474,4). Ber.: Cl 15,0 N 3,0 S 6,8; Gef.: Cl 15,1 N 3,2 S 6,8. IR (KBr): 3280 (NH), 1678 (CO), 1320, 1145 cm⁻¹ (SO₂). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,25–1,7 (m, 4H, Cyclopropan), 2,35 (s, 3H, CH₃), 4,9 (s, 1H, CH), 7,1–7,55 (12H, Aromaten), 9,37 (s, 1H, NH).

13a: Ausb. 1,0 g (81 %). s.o. **13b:** Ausb. 0,9 g (80 %). s.o. **13c:** Ausb. 0,6 g (76 %). s.o.

- 15d:** Ausb. 1,7 g (90 %). Schmp. 170–172° (Ethanol). $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$ (364,3). Ber.: C 62,7 H 5,3 Cl 19,5 N 3,9; Gef.: C 62,8 H 5,5 Cl 19,2 N 3,9. IR (KBr): 3320 (NH), 1662 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,8–1,1 (m, 7H, Cyclopropan und CH_3), 3,3–3,65 (q, 2H, CH_2), 7,34 (8H, Aromaten), 9,22 (s, 1H, NH).
- 16c:** Ausb. 0,6 g (47 %). Schmp. 140–142° (Essigester). $C_{13}H_{14}ClNO_2$ (251,7). Ber.: C 62,0 H 5,6 Cl 14,1 N 5,6; Gef.: C 61,7 H 5,6 Cl 13,9 N 5,5. IR (KBr): 3315 (NH), 1660 cm^{-1} (CO).
- 17b:** Ausb. 0,7 g (38 %). Schmp. 146–147° (Ethanol/Petrolether). $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ (350,2). Ber.: Cl 20,3 N 4,0; Gef.: Cl 20,1 N 3,9. IR (KBr): 3395 (NH), 1730 (CO), 1658 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,3–1,45 (m, 4H, Cyclopropan), 7,45–8,05 (8H, Aromaten), 9,82 (s, 1H, NH).
- 18d:** Ausb. 1,6 g (58 %). Schmp. 167–169° (Essigester). $C_{31}H_{23}Cl_4NO_3$ (599,3). Ber.: C 62,1 H 3,9 Cl 23,7 N 2,3; Gef.: C 62,0 H 3,8 Cl 23,3 N 2,4. IR (KBr): 3310 (NH), 1755 (CO), 1674 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,0–1,2 (m, 4H, Cyclopropan), 5,0–5,2 (s breit, 2H, 2 CH), 7,1–7,6 (16H, Aromaten), 9,7 (s breit, 1H, NH).
- 19b:** Ausb. 0,8 g (53 %). Schmp. 150–153° (Essigester/Petrolether). $C_{17}H_{16}ClNO_3$ (317,8). Ber.: Cl 11,2 N 4,4 S 10,1; Gef.: Cl 11,0 N 4,2 S 9,8. IR (KBr): 3345 (NH), 1645 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,2–1,4 (m, 4H, Cyclopropan), 2,3 (s, 3H, CH_3), 7,08–7,95 (8H, Aromaten), 9,37 (s, 1H, NH).
- 20b:** Ausb. 0,9 g (53 %). Schmp. 131–132° (Dichlormethan/Petrolether). $C_{17}H_{16}ClNO$ (317,8). Ber.: Cl 11,2 N 4,4 S 10,1; Gef.: Cl 11,0 N 4,2 S 9,8. IR (KBr): 3300 (NH), 1650 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,1 (s, 4H, Cyclopropan), 4,0 (s, 2H, CH_2), 7,2–7,88 (9H, Aromaten), 9,18 (s, 1H, NH).
- 20c:** Ausb. 0,8 g (60 %). Schmp. 116–118° (Toluol). $C_{14}H_{17}NOS$ (247,4). Ber.: N 5,7 S 13,0; Gef.: N 5,4 S 12,9. IR (KBr): 3290 (NH), 1660 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,72 (s breit, 8H, Cyclopropan), 1,3–1,68 (m, 1H, Cyclopropan), 3,72 (s, 2H, CH_2), 7,25 (s, 5H, Aromat), 8,6 (s, 1H, NH).
- 21b:** Ausb. 1,7 g (92 %). Schmp. 153–155° (Essigester). $C_{17}H_{14}Cl_2N_2OS$ (365,3). Ber.: C 55,9 H 3,8 Cl 19,4 N 7,7 S 8,8; Gef.: C 55,7 H 3,8 Cl 19,3 N 7,7 S 9,0. IR (KBr): 3300 (–NH–, =NH), 1655 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,4–1,6 (m, 4H, Cyclopropan), 7,4–8,0 (8H, Aromaten), 9,73 (s, 1H, –NH–), 11,48 (s, 1H, =NH). Hydrochlorid, Schmp. 180° (Zers.).
- 22b:** Ausb. 1,3 g (76 %). Schmp. 130–132° (Essigester/Petrolether). $C_{15}H_{19}ClN_2OS_2$ (342,9). Ber.: Cl 10,3 N 8,2 S 18,7; Gef.: Cl 10,5 N 7,8 S 18,5. IR (KBr): 3380 (NH), 1673 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,19 (t, 6H, 2 CH_3), 1,22–1,48 (m, 4H, Cyclopropan), 3,55–4,0 (q, 4H, 2 CH_2), 7,45–7,95 (q, 4H, Aromat), 9,05 (s, 1H, NH).
- 23b:** Ausb. 1,1 g (75 %). Schmp. 162,5–163,5° (Tetrachlormethan). $C_{17}H_{17}ClN_2O$ (300,8). Ber.: Cl 11,8 N 9,3; Gef.: Cl 11,7 N 9,1. IR (KBr): 3300 (2 NH), 1635 cm^{-1} (CO). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,08–1,16 (m, 4H, Cyclopropan), 6,5 (s, 2H, CH_2), 7,01 (s, 5H, Aromat), 7,1 (s, 1H, NH), 7,4–7,93 (m, 4H, Aromat), 9,3 (s, 1H, NH).
- 24c:** Ausb. 0,4 g (45 %). Schmp. 162–163° (Toluol/Petrolether). $C_{10}H_{16}N_2O$ (180,3). Ber.: C 66,6 H 9,0 N 15,5; Gef.: C 66,3 H 9,0 N 15,7. IR (KBr): 3310 (2 NH), 1645 cm^{-1} (CO).
- 25b:** Ausb. 1,0 g (73 %). Schmp. 144–145° (Dichlormethan/Petrolether). $C_{16}H_{15}ClN_2O$ (286,8). Ber.: C 67,0 H 5,3 Cl 12,4 N 9,8; Gef.: C 66,8 H 5,2 Cl 12,6 N 9,7. IR (KBr): 3390 (NH), 3280 breit (NH), 1630 cm^{-1} (CO).
- 26b:** Ausb. 0,8 g (61 %). Schmp. 181–182° (Essigester/Petrolether). $C_{13}H_{12}ClN_3O$ (261,7). Ber.: Cl

13,6 N 16,1; Gef.: Cl 13,7 N 16,2. IR (KBr): 3200 (NH), 1673 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,42–1,52 (m, 4H, Cyclopropan), 6,88–7,36 (m, 3H, Imidazol), 7,45–7,96 (4H, Aromat), 9,78 (s, 1H, NH).

26d: Ausb. 0,9 g (45 %). Schmp. 218–219° (Ethanol). $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (386,3). Ber.: C 62,2 H 4,4 Cl 18,4 N 10,9; Gef.: C 62,0 H 4,4 Cl 18,2 N 10,8. IR (KBr): 3145 (NH), 1678 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,2–1,4 (m, 4H, Cyclopropan), 4,92 (s, 1H, CH), 6,85–7,75 (11H, Imidazol, Aromaten), 9,55 (s, 1H, NH).

27a: Ausb. 1,3 g (85 %). Schmp. 195° (Zers.) (THF). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (296,4). Ber.: N 9,5 S 10,8; Gef.: N 9,7 S 11,0. IR (KBr): 3175 (NH), 1325, 1155 cm^{-1} (SO_2). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,72 (d, 4H, Cyclopropan), 2,43 (s, 3H, CH_3), 2,60 (m, 4H, Morpholin), 3,52 (m, 4H, Morpholin), 7,44–7,91 (4H, Aromat), 8,60 (s, 1H, NH).

27b: Ausb. 0,9 g (62 %). Schmp. 160–162° (Essigester). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (297,4). Ber.: Cl 12,6 N 9,9; Gef.: Cl 12,5 N 9,6. IR (KBr): 3335 (NH), 1668 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,94 (s, 4H, Cyclopropan), 2,7 (m, 4H, Morpholin), 3,55 (m, 4H, Morpholin), 7,45–8,0 (4H, Aromat), 8,88 (s, 1H, NH).

28b: Ausb. 1,1 g (65 %). Schmp. 182–185° (Zers.) (Essigester/Petrolether). $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ (333,8). Ber.: Cl 10,6 N 4,2; Gef.: Cl 10,5 N 4,2. IR (KBr): 3340 (NH), 1690, 1635 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,0 (s, 6H, 2 CH_3), 1,25 (s, 4H, Cyclopropan), 2,1–2,2 (d, 4H, 2 CH_2), 6,07 (s, 1H, CH), 7,5–7,8 (4H, Aromat), 9,65 (s, 1H, NH).

Oxidation von **19b** zum Sulfoxid **29** bzw. Sulfon **12b**

Die Lösung von 1,6 g (5 mmol) **19b** in 15 ml THF wird unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 1,0 g (6 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in 8 ml THF bzw. von 2,8 g (16 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in 15 ml THF innerhalb 20 min tropfenweise versetzt. Nach 30 min wird die Kühlung entfernt und 5 h bzw. 2 d bei Raumtemp. weitergerührt. Der durch Einengen i. Vak. erhaltene ölige Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit wenig Ether.

29: Ausb. 1,5 g (90 %). Schmp. 200–201° (Essigester). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ (333,8) Ber.: C 61,2 H 4,8 Cl 10,6 N 4,2 S 9,6; Gef.: C 61,2 H 4,9 Cl 10,5 N 4,4 S 9,8. IR (KBr): 3320 (NH), 1660 (CO), 1055 cm^{-1} (SO).

12b: Ausb. 1,5 g (86 %); weitere Angaben s.o.

[1-(4-Chlorbenzoylamino)-cyclopropyl]-triethyl-ammoniumchlorid (**31**)

Die Lösung von 2,3 g (10 mmol) **14b** in 20 ml THF wird unter Rühren bei Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1,0 g (10 mmol) Triethylamin in 5 ml THF versetzt. Nach 30 min Weiterrühren bei Raumtemp. erfolgt Abtrennung des Niederschlags, der aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert wird. Ausb. 2,8 g (86 %). Schmp. ab 130° (Zers.). $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (331,3) Ber.: C 58,0 H 7,3 N 8,5; Gef.: C 57,8 H 7,3 N 8,3. IR (KBr): 3165 (NH), 1683 cm^{-1} (CO).

Reaktionsansätze zur Amidoalkylierung mit je 5 mmol **31** und Benzylmercaptan bzw. Morpholin in 10 ml THF ergeben nach 1 h Rühren bei Raumtemp. und üblicher Aufarbeitung das Produkt **20b** bzw. **27b** in ähnlichen Ausbeuten wie die Umsetzungen mit **14b**; s.o.

Literatur

** Teil der Dissertation U. Büchling, Hamburg 1982.

1 Übersichtsarbeiten: a) H. Hellmann, Amidoalkylierungen, in Neuere Methoden der Präparativen

- Organischen Chemie, Bd. II, S. 190, Verlag Chemie, Weinheim 1960. b) H. E. Zaugg und W. B. Martin, α -Amidoalkylations at Carbon, *Org. React.* *14*, 52 (1956). c) H. E. Zaugg, *Synthesis* *1970*, 49.
- 2 D. Matthies, *Dtsch. Apoth. Ztg.* *119*, 1507 (1979) und dort zit. Lit.
 - 3 H. Wassermann, G. M. Clark und P. C. Turley, *Recent Aspects of Cyclopropanone Chemistry*, in "Topics in Current Chemistry", Bd. 47, S. 73, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1974.
 - 4 P. Lindberg, R. Bergman und B. Wickberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* *1975*, 946.
 - 5 a) P. Lindberg, R. Bergman und B. Wickberg, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, *1977*, 684. b) Thesis P. Lindberg, Lund (Schweden) 1977.
 - 6 Wir danken Prof. B. Wickberg (Lund, Schweden) für wertvolle Hinweise.
 - 7 D. Matthies, *Studien über Acylimine*, vorgetragen auf der Vortragsveranstaltung der Dtsch. Pharm. Ges., Freiburg 1981.
 - 8 *Org. Synth.* *57*, 102 (1977).
 - 9 H. Erlenmeyer, P. Bitterli und E. Sorkin, *Helv. Chim. Acta* *31*, 466 (1948).

[Ph 626]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 608–616 (1983)

Nichtsteroidale Entzündungshemmer, 11. Mitt.¹⁾

Antiphlogistische Pyrazolderivate, III

Helmut Biere*, Irmgard Böttcher und Joachim-Friedrich Kapp

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

Eingegangen am 2. Juni 1982

Ergänzend zu kürzlich beschriebenen Pyrazol-Derivaten^{1,2)} wurden neue Strukturvarianten der klinischen Prüfverbindung **1f** (Pirazolac) mit verändertem Substitutionsmuster in den Positionen 4 und 5 am Pyrazolring synthetisiert. Die in Entzündungsmodellen (Ratte) erhaltenen Testresultate werden diskutiert und die Struktur-Aktivitätsbeziehung erörtert.

Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, XI¹⁾: Antiphlogistic Pyrazole Derivatives, III

In addition to the pyrazole derivatives of the clinical test compound **1f** (Pirazolac) which were described recently^{1,2)}, novel structural variants were synthesized, which are characterized by varied substitution patterns at positions 4 and 5 of the pyrazole ring. The results of an investigation of these compounds in inflammation models (rat) and structure-activity relationships are discussed.

Die Struktur des Nichtsteroidalen Entzündungshemmers Pirazolac²⁾ (**1f**, Schema 3) war Ausgangspunkt von weiteren Untersuchungen mit der Fragestellung, welchen Einfluß konstitutionelle Veränderungen am Grundgerüst der 1.4-Diphenylpyrazol-3-essigsäure auf die antiphlogistische Wirkung ausüben würden. Während in der vorausgehenden Mitt.¹⁾ über Variationen der 3-Essig-