

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 657-663 (1983)

## Kinetische Untersuchungen an aktivierten Sulfonen

Paul Messinger<sup>\*)</sup> und Roswitha Borchert-Bremer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13  
Eingegangen am 14. April 1982

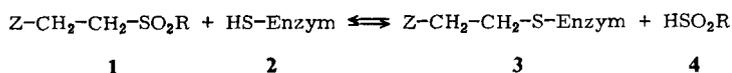
Durch pH-Stat-Titration der beim Zerfall aktivierter Sulfone freigesetzten Sulfinsäuren werden Reaktionsgeschwindigkeiten und Lage der Gleichgewichte ermittelt. Diese Werte lassen sich mit den  $\sigma$ -Hammett-Parametern korrelieren.

### Kinetic Studies on Activated Sulfones

The decomposition rates and equilibria of activated sulfones are determined by pH-stat titrations of the sulfonic acids liberated during the decomposition reactions. The kinetic data are correlated with the Hammett  $\sigma$  constants.

Sulfone mit  $\beta$ -ständigem elektronenziehendem Rest Z – sogenannte aktivierte Sulfone **1** – besitzen zum Teil antimikrobielle Eigenschaften<sup>1)</sup>. Ihr Wirkungsmechanismus beruht wahrscheinlich auf einer Austauschreaktion des Sulfonylrestes gegen nucleophile Gruppen in Biomolekülen, z.B. Mercapto-  
gruppen von Enzymen; dadurch wird deren Funktion blockiert. Diese Annahme stützt sich zum einen auf Untersuchungen, wonach aktivierte Sulfone bereits unter milden Bedingungen mit Nucleophilen unter Abspaltung von Sulfinsäure **4** reagieren können<sup>2)</sup>. Zum zweiten ließ sich zeigen, daß die antimikrobielle Wirkung erheblich geringer wird, wenn man zu **1** im Nährmedium zusätzlich Sulfinsäure **4** hinzufügt<sup>1)</sup>.

Wir erklären uns diesen Wirkungsverlust folgendermaßen: Zwischen Sulfon und Enzym auf der einen bzw. „blockiertem Enzym“ **3** und Sulfinsäure **4** auf der anderen Seite besteht ein Gleichgewicht; seine Lage ist unter anderem von der Konzentration der Reaktionspartner abhängig. Durch erhöhte Sulfinsäurekonzentration verschiebt sich das Gleichgewicht zu Gunsten des Sulfons, d.h. die Konzentration an „blockiertem Enzym“ **3** nimmt ab und damit auch die Wirkung.



Über den chemischen Mechanismus liegen bisher keine gesicherten Ergebnisse vor. Allerdings ist seit langem bekannt, daß aktivierte Sulfone leicht zu **4** und einer ungesättigten Verbindung **5** zerfallen können<sup>3)</sup>. Deshalb nehmen wir an, daß die Einstellung des Gleichgewichts über eine Eliminierungs-Additionsreaktion abläuft.

<sup>\*)</sup> Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski zum 70. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet.



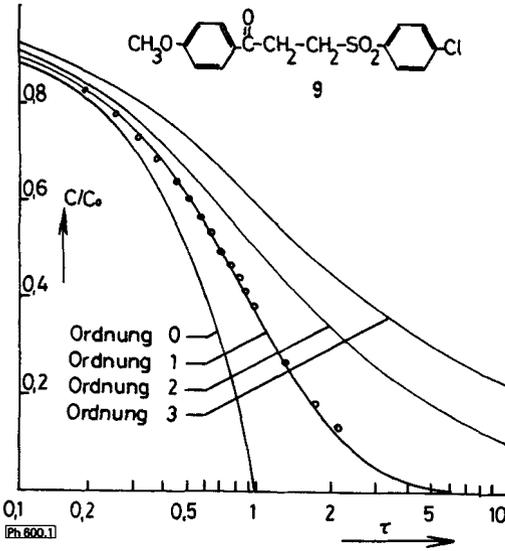


Abb. 1: Powell-Diagramm mit Meßpunkten  $C/C_0$  des Zerfalls von **9** gegen  $\tau \sim \log t$ .

Der Beweis für seine Anwendbarkeit wurde dadurch erbracht, daß eine Auftragung von  $t$  gegen

$$\log \frac{a \cdot x_{\infty} + x(a - x_{\infty})}{a(x_{\infty} - x)}$$

eine Gerade ergibt:

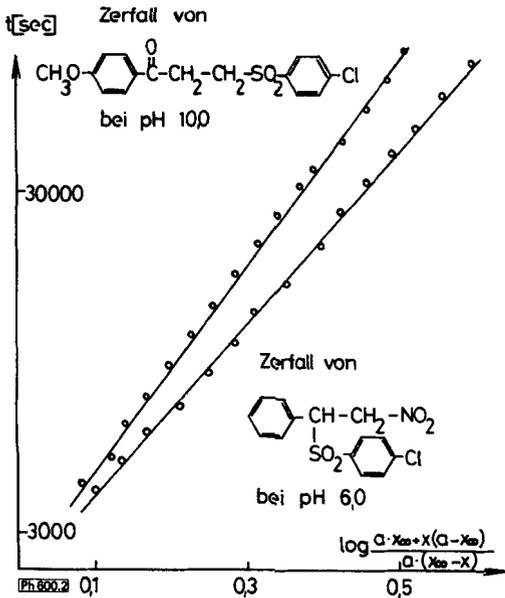


Abb. 2: Diagramme zur Überprüfung des Zeitgesetzes

Die Berechnung der Geschwindigkeitskonstante  $k_2$  und der Gleichgewichtskonstante  $K$  erfolgte nach

$$k_2 = k_1 \frac{a - x_\infty}{x^2} \quad \text{bzw. } K = \frac{k_1}{k_2} \quad 5)$$

Zur besseren Übersicht sind anstelle der Konstanten deren negative Exponenten aufgeführt. Dabei bedeuten kleine  $pk_1$ - bzw.  $pk_2$ -Werte große Geschwindigkeiten des Sulfonzerfalls bzw. der Resynthese; bei kleinen  $pk$ -Werten liegt das Gleichgewicht mehr auf der Seite der Spaltprodukte.

In Tab. 1 sind die kinetischen Daten für unterschiedlich substituierte  $\gamma$ -Oxosulfone 6 aufgeführt. Sie wurden jeweils aus den Ergebnissen von 5 Versuchen gemittelt. Für die  $pk_1$ - und  $pk_2$ -Werte betragen die gemittelten relativen Standardabweichungen  $\bar{s}_{rel.}$  5.41 bzw. 7.04. Die Messungen erfolgten bei pH 10.0. In schwächer basischem Milieu ist die Reaktionsgeschwindigkeit zu gering, so daß in einigen Fällen die Meßgenauigkeit nicht mehr ausreicht.

Die Ergebnisse analoger Untersuchungen von unterschiedlich substituierten  $\beta$ -Nitrosulfonen 8 sind in Tab. 2 zusammengestellt. Die Messungen erfolgten bei pH 8.0. Die gemittelten relativen Standardabweichungen  $\bar{s}_{rel.}$  betragen hier für  $pk_1$  6.34 und für  $pk_2$  5.42.

Tab. 1: Reaktionskonstanten für Zerfall von  $\gamma$ -Oxosulfonen 6 bei pH 10.0.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	pk <sub>1</sub>	pk <sub>2</sub>	pK
NO <sub>2</sub>	Cl	3.03	1.00	2.03
NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	3.18	0.06	3.13
Br	CH <sub>3</sub>	3.81	1.24	2.56
Cl	Cl	3.94	2.10	1.83
Cl	CH <sub>3</sub>	3.99	1.37	2.62
H	Cl	4.16	2.47	1.67
CH <sub>3</sub>	Cl	4.30	3.21	1.08
H	CH <sub>3</sub>	4.32	1.86	2.45
H	H	4.35	2.70	1.69
H	<chem>CC(=O)NH</chem>	4.54	1.98	2.56
CH <sub>3</sub> O	Cl	4.55	3.59	0.96
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4.75	2.20	2.55
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	4.79	2.39	2.40

Tab. 2: Reaktionskonstanten für Zerfall von  $\beta$ -Nitrosulfonen 8 bei pH 8.0.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	pk <sub>1</sub>	pk <sub>2</sub>	pK
H	NO <sub>2</sub>	2.95	1.17	1.78
Br	CH <sub>3</sub>	3.34	1.17	2.17
H	Cl	3.27	1.21	2.06
Cl	CH <sub>3</sub>	3.46	1.44	2.02
H	H	3.53	2.35	1.24
H	CH <sub>3</sub>	3.60	1.61	2.01
H	<chem>CC(=O)NH</chem>	3.88	2.02	1.86
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4.04	2.27	1.77
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	4.05	2.16	1.89

Zur Verdeutlichung des Einflusses der Substituenten auf die Kinetik sind in der Abb. 3 die  $pk_1$ -,  $pk_2$ - und  $pK$ -Werte des Zerfalls solcher  $\gamma$ -Oxo-*p*-tolylsulfone **6** ( $R^2 = CH_3$ ) gegen die entsprechenden  $\sigma$ -Hammett-Konstanten<sup>6)</sup> aufgetragen, die sich nur durch den *p*-ständigen Substituenten  $R^1$  unterscheiden.

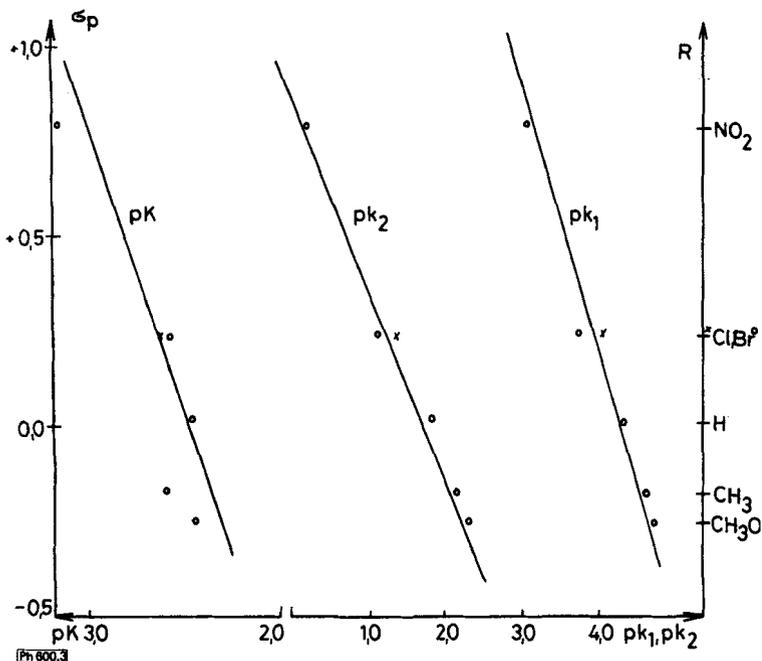


Abb. 3: Einfluß von  $\sigma_p$  auf  $pk_1$ -,  $pk_2$ - und  $pK$ -Werte bei Zerfallsreaktion von  $\gamma$ -Oxo-*p*-tolylsulfonen **6** ( $R^2 = CH_3$ ) bei pH 10.0.

Eine gute Korrelation findet man auch bei  $\gamma$ -Oxo-*p*-chlorphenylsulfonen **6** ( $R^2 = Cl$ ) zwischen den  $\sigma$ -Hammett-Parametern und  $pk_1$  ( $r = 0.984$ ),  $pk_2$  ( $r = 0.978$ ) und  $pK$  ( $r = 0.921$ ).

In Abb. 4 sind die Ergebnisse analoger Untersuchungen von  $\beta$ -Nitro-*p*-tolylsulfonen **8** ( $R^2 = CH_3$ ) mit unterschiedlichen Substituenten  $R^1$  bei pH 8.0 dargestellt. Der Korrelationskoeffizient  $r$  für die  $pK$ -Werte gegen die  $\sigma$ -Werte beträgt hier allerdings nur 0.826.

Untersuchungen über den Einfluß unterschiedlich substituierter aromatischer Sulfonylgruppen brachten keine eindeutigen Ergebnisse. Dies hängt offenbar damit zusammen, daß die Konjugation zwischen Benzolring und  $SO_2$ -Gruppe behindert ist<sup>7)</sup>, so daß sich nur ein geringer Substituenteneinfluß bemerkbar macht. Darauf weisen auch die sehr nahe beieinander liegenden  $pK_a$ -Werte der entsprechenden Sulfinssäuren<sup>7)</sup> hin. Unter Berücksichtigung der Streuung, mit denen die Meßdaten behaftet sind, erhält man deshalb keine ausreichende Differenzierung. Aus den Tab. 1 und 2 ist aber zu ersehen, daß der Zerfall von  $\gamma$ -Oxo-sulfonen **6** ( $R^1 = H$ ) bzw.  $\beta$ -Nitrosulfonen **8** ( $R^1 = H$ ) mit unterschiedlich substituierten aromatischen Sulfonylresten besonders schnell erfolgt, wenn  $R^2$  ein Chloratom oder eine Nitrogruppe ist.

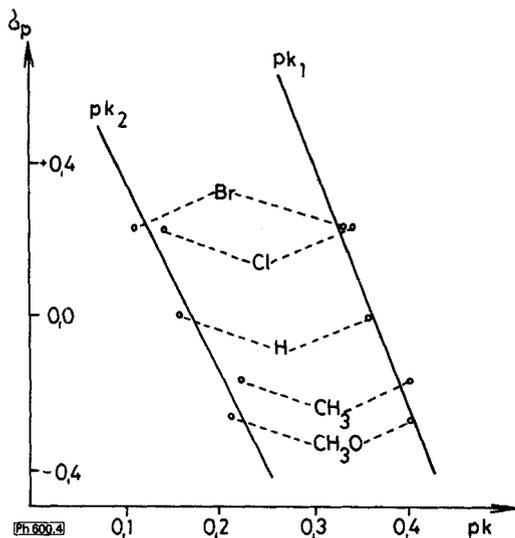


Abb. 4: Einfluß von  $\sigma_p$  auf  $pK_1$ - und  $pK_2$ -Werte bei Zerfallsreaktion von  $\beta$ -Nitro-p-tolylsulfonen **8** ( $R^2 = \text{CH}_3$ ) bei pH 8.0.

Insgesamt zeigen die durchgeführten Messungen, daß die Geschwindigkeit der Zerfalls- und der Rückreaktion erhöht und die Gleichgewichtslage mehr zur Seite der Sulfone verschoben wird, wenn die Substituenten  $R^1$  möglichst große positive  $\sigma$ -Werte besitzen; d.h. von einem aktivierten Sulfon **1** kann eine erhöhte biologische Wirkung erwartet werden, wenn Z stark elektronenziehend ist und/oder wenn die aromatische Sulfonylgruppe einen p-ständigen Chlor- oder Nitrorest besitzt.

Herrn Prof. Dr. J. Mielck, Abt. für Pharmaz. Technologie, danken wir für die Überlassung von Programmen und Rechenzeiten am Rechner HP 9810 A.

### Experimenteller Teil

*Darstellung der aktivierten Sulfone:*  $\gamma$ -Oxosulfone **6** wurden durch Kondensation von *Manich*-Base-Hydrochloriden mit Natriumsulfonaten und  $\beta$ -Nitrosulfone **8** durch Anlagerung von Sulfinsäuren an  $\omega$ -Nitrostyrol-Derivate nach bekannten Methoden<sup>6)</sup> erhalten.

*pH-Stat-Titration* mit Geräten der Firma Metrohm: Titrator E 526, Dosimat E 535 mit 1 ml-Bürette, Bürettenspitze mit Mikroventil EA 1118/32, pH-Glaselektrode EA 121 und Potentiograph E 536.

*Durchführung der Messungen:* Alle Titrations wurden mit 0.1 N-NaOH bei 20° unter Stickstoffgasung durchgeführt.

In ein thermostatisiertes 50 ml fassendes Titriergesäß wurden 0.1 bis 0.3 mmol Sulfon genau eingewogen und in 20.0 ml Aceton p.a. unter Magnetrührung gelöst. Dazu pipettierte man 10.0 ml Wasser von 4°; nach Mischen hatte der Reaktionsansatz aufgrund der Hydrationsenergie 20° und durch Kontraktion ein Vol. von 29.0 ml. Zum Zeitpunkt der Wasserzugabe wurde die pH-Stat-Titration gestartet und so lange fortgesetzt, bis das Reaktionsgleichgewicht praktisch erreicht war. Die erforderliche Menge Lauge lag meistens zwischen 0.6 und 0.9 ml, war jedoch immer kleiner als 1 ml, entsprechend einer Vol.-zunahme von max. 3,5%. Diese geringe Vol.-änderung wurde bei der Berechnung der Endkonzentration nicht berücksichtigt.

*Auswertung der Messungen:* Die Reaktionsordnung des Sulfonylzerfalls wurde an Hand der Zeit-Umsatz-Kurven aus Ausgangskonzentration und Anfangsgeschwindigkeit ermittelt<sup>9)</sup>. Letztere ließ sich aus der Neigung der Kurventangente an den Nullpunkt mit Hilfe eines Spiegels bestimmen<sup>10)</sup>. Zur Berechnung der Reaktions- und Geschwindigkeitskonstanten wurden aus den Zeit-Umsatz-Kurven nur Werte im Bereich von 20 bis 80 % Umsatzrate entnommen; Meßwerte zu Beginn und gegen Ende der Reaktion wurden nicht verwendet, weil sich in diesen Bereichen experimentelle Ungenauigkeiten besonders stark auf die Konstanten auswirken.

Die Ausgangskonzentration  $a$  ließ sich aus der eingesetzten Menge an Sulfonyl und dem Vol. des Reaktionsansatzes berechnen. Der Wert für  $x_{\infty}$  wurde, obwohl auch experimentell zugänglich, aus Gründen der Zeitersparnis und Genauigkeit nach *Kezdy-Swinbourne*<sup>11)</sup> ermittelt. Allerdings wurde  $x_{\infty}$  nicht wie dort vorgesehen, aus dem Diagramm abgelesen, sondern durch Berechnung der Regressionsgeraden erhalten.

### Literatur

- 1 P. Messinger, unveröffentlichte Versuche.
- 2 P. Messinger, *Pharmazie* 29, 172 (1974).
- 3 E.P. Kohler und M. Reimer, *Am. Chem. J.* 31, 163 (1904).
- 4 E.S. Swinebourne, *Auswertung und Analyse kinetischer Messungen*, S. 76, Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- 5 A.A. Frost und R.G. Pearson, *Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen*, S. 174, Verlag Chemie, Weinheim 1973.
- 6 C. Hansch et al., *J. Med. Chem.* 16, 1207 (1973).
- 7 D. De Filippo und F. Monicchioli, *Tetrahedron* 25, 5733 (1969).
- 8 P. Messinger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 306, 458, 603 (1973).
- 9 E.S. Swinebourne, *Lit.*<sup>4)</sup> S. 68.
- 10 A.A. Frost und R.G. Pearson, *Lit.*<sup>5)</sup> S. 42.
- 11 E.S. Swinebourne, *Lit.*<sup>4)</sup> S. 109.

[Ph 600]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 663–667 (1983)

## $\gamma$ -Oxosulfone als Aldehyd-Dehydrogenase-Hemmer

Paul Messinger<sup>\*)\*\*)</sup> und Roswitha Borchert-Bremer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13  
Eingegangen am 7. Mai 1982

---

Die Hemmwirkung von  $\gamma$ -Oxosulfonen **1** gegenüber Aldehyd-Dehydrogenase wird untersucht. Die Geschwindigkeit des Sulfonylzerfalls zu Sulfinsäure und Alken korreliert mit der Aldehyd-Dehydrogenase-hemmenden Wirkung

---

<sup>\*\*) Herrn Prof. Dr. N. Kreuzkamp zum 60. Geburtstag mit den besten Wünschen gewidmet.</sup>