

**Untersuchungen an  $\beta$ -Sultonen; 2<sup>1</sup>. Neue Synthese von 2-Hydroxyalkyl-sulfonen aus 2-Alkansultonen ( $\beta$ -Sultonen) und Organomagnesium-halogeniden**

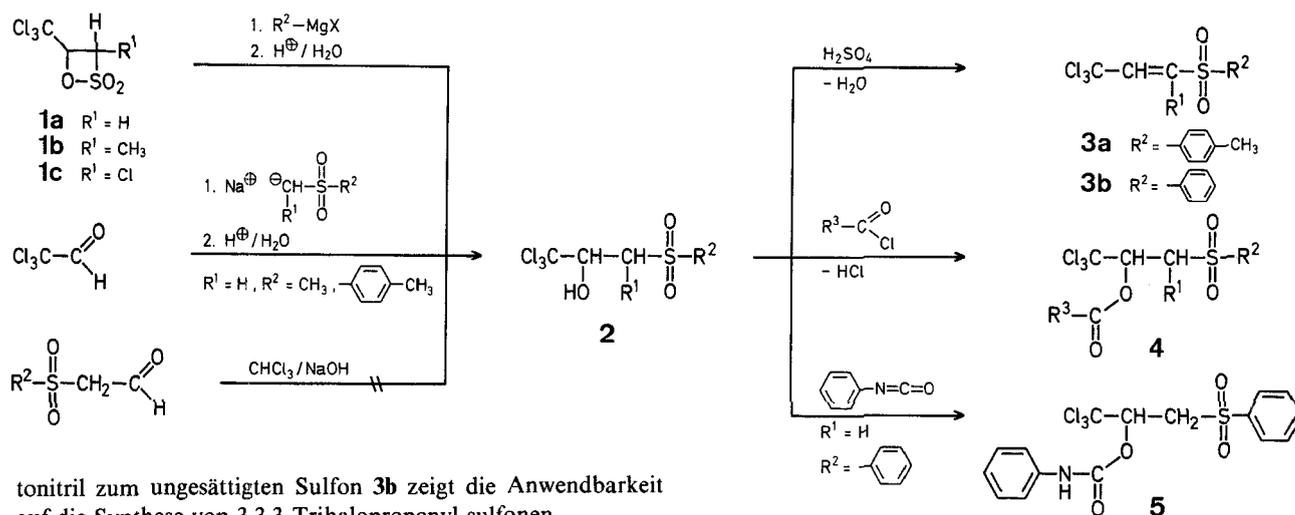
Wolfgang HANEFELD\*, Detlef KLUCK

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg, Laufgraben 28, D-2000 Hamburg 13

2-Alkansultone ( $\beta$ -Sultone)<sup>2,3</sup> reagieren mit nukleophilen Verbindungen im Gegensatz zu höhergliedrigen Sultonen<sup>4-9</sup> nicht am C-Atom des Sulton-Ringes, sondern am S-Atom<sup>1,10,11,12</sup>. Von Organomagnesium-halogeniden werden höhergliedrige Alkansultone am C-Atom des Sulton-Ringes angegriffen<sup>9</sup>, aromatische  $\gamma$ -Sultone hingegen am S-Atom<sup>13-16</sup>. Eigene Umsetzungen von 2-Alkansultonen (**1a, b, c**) mit Organomagnesium-halogeniden zeigten, daß diese Sultone sich wie aromatische Sultone verhalten, nämlich unter Angriff am S-Atom zu den in Tabelle 1 aufgeführten (*R,S*)-2-Hydroxy-3,3,3-trichloropropyl-sulfonen **2** gespalten werden. Die Struktur dieser neuartigen  $\beta$ -Hydroxysulfone wurde durch unabhängige Synthese, d. h. aldol-artige Reaktion der Natriumsalze von Dimethyl-sulfon bzw. Methyl-4-methylphenyl-sulfon mit Chloral, bewiesen. Die Verbindungen **2** ließen sich nicht aus Sulfonylacetaldehyden und Chloroform herstellen. Als Nebenprodukt der Aldol-Reaktion wurde bei stark saurer Aufarbeitung das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Sulfon **3a** erhalten. Die Dehydratisierung von **2e** durch Schwefelsäure in Ace-

0039-7881/81/0332-0229\$03.00

© 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York



tonitril zum ungesättigten Sulfon **3b** zeigt die Anwendbarkeit auf die Synthese von 3,3,3-Trihalopropenyl-sulfonen.

Die OH-Gruppe der Sulfone **2** erwies sich als nur schwer veresterbar. So konnte **2e** auch durch mehrstündiges Erhitzen in überschüssigem Acetylchlorid nicht verestert werden und reagiert selbst unter den Bedingungen der Einhorn-Acylierung (Zusatz von Pyridin oder Triethylamin) nicht. Erst bei Zusatz katalytischer Mengen Schwefelsäure konnte mit überschüssigem Acetylchlorid die Veresterung zu **4a** erzielt werden. Ebenso ließen sich **4b** und **4c** herstellen. Mit Benzoylchlorid ließ sich **2e** in Gegenwart von Triethylamin zu **4d** umsetzen; zur Reaktion von **2h** mit 4-Nitrobenzoylchlorid zu **4e** mußten äquimolare Mengen Natriumhydrid zugesetzt werden. 4-Chlorobenzoylchlorid konnte mit **2e** auf keine Weise umgesetzt werden. Das Beispiel der Triton-B-katalysierten Addition von **2e** an Phenylisocyanat zu **5** zeigt die Möglichkeit der Umwandlung der Sulfone **2** in 2-Sulfonylalkyl-carbamate.

Die Anwendungsbreite des beschriebenen Verfahrens zur Herstellung von  $\beta$ -Hydroxysulfonen wird begrenzt durch die beschränkte Zugänglichkeit der 2-Alkansultone. Versuche, statt der Organomagnesium-halogenide Organozink-Verbindungen nach Reformatsky mit 2-Alkansultonen umzusetzen, führten nicht zu definierten Produkten.

#### (R,S)-2-Hydroxy-3,3,3-trichloropropyl-sulfone (**2**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung der 4-Trichloromethyl-1,2-oxathietan-2,2-dioxide (**1**; 0.01 mol) in Ether (100 ml) läßt man bei 0 °C eine Lösung des Organomagnesium-halogenids (0.01 mol; für **2c**, **g**, **i**: Chlorid; für **2d**, **e**, **f**, **h**, **k**, **m**: Bromid; für **2a**, **b**, **j**, **l**: Iodid) in Ether (100 ml) oder Ether/Tetrahydrofuran (100 ml) tropfen. Im Fall von **2j**, **k**, **l**, **m** wird das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt; im Fall der übrigen Produkte wird es 2 h bei 35 °C gerührt. Anschließend hydrolysiert man durch Zugabe von Eis und 10%iger Salzsäure (50 ml) bzw. bei **2l**, **m** mit 1 molarem Phosphat-Puffer (pH 7.0) bis zur Auflösung des Niederschlages bzw. bei **2j**, **k** mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml). Das Gemisch wird mit Ether (2 × 30 ml) extrahiert (bei **2j** wird die Ether-Phase zur Entfernung von freiem Iod mit einer ausreichenden Menge 5%iger Natriumhydrogensulfid-Lösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt), der etherische Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und das Produkt aus Ether/Petrolether oder Ethanol/Wasser umkristallisiert.

I.R. (KBr):  $\nu = 3420\text{--}3480$  (OH); 1270–1310, 1130–1150 ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3,3,3-Trichloro-2-hydroxypropyl-methyl-sulfon (**2a**) durch Aldol-Reaktion:

Zu einer Lösung von Dimethyl-sulfon (4.7 g, 0.05 mol) in Xylol (125 ml) gibt man eine 80%ige Suspension von Natriumhydrid (0.05 mol) in Paraffin und erhitzt das Gemisch dann 4 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen läßt man unter Rühren und Kühlung eine Lösung von Chloral (7.4 g, 0.05 mol) in Xylol (20 ml) zutropfen, rührt das Gemisch noch 4 h und säuert es dann mit Essigsäure (10 ml) an. Anschließend gibt man Ether (125 ml) zu, wäscht das Gemisch mit 10%iger Salzsäure (50 ml) und mit

5%iger Natriumcarbonat-Lösung und trocknet es mit Natriumsulfat. Das Solvens wird abgedampft und der Rückstand aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

#### 3,3,3-Trichloro-2-hydroxypropyl-4-methylphenyl-sulfon (**2h**) durch Aldol-Reaktion:

Hergestellt wie bei **2a** beschrieben, jedoch nur 2 h Reaktionszeit mit Natriumhydrid; Ausbeute: 69%; F: 128–129 °C.

Wird zum Ansäuern konzentrierte Salzsäure verwendet, so erhält man neben **2h** (69%) durch fraktionierende Kristallisation 3,3,3-Trichloropropenyl-4-methylphenyl-sulfon (**3a**); Ausbeute: 10%; F: 139–140 °C.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_2\text{S}$	ber.	Cl 55.50	S 10.70
(297.6)	gef.	35.41	10.94

I.R. (KBr):  $\nu = 1640$  (C=C); 1300, 1140 ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### O-Acylierung der 3,3,3-Trichloro-2-hydroxypropyl-sulfone **2** zu 2-Acyloxy-3,3,3-trichloropropyl-sulfonen (**4**):

Methode A; Herstellung der Sulfone **4a**, **b**, **c**, **f**: Ein Gemisch von Sulfon **2** (0.01 mol), Acetylchlorid (30 ml) und Schwefelsäure (2 Tropfen) wird 4 h zum Sieden erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether oder Ethanol umkristallisiert.

Methode B; Herstellung des Sulfons **4d**: Zu Ether (20 ml) gibt man das Sulfon **2e** (3.0 g, 0.01 mol), Benzoylchlorid (1.4 g, 0.01 mol) und Triethylamin (1.0 g, 0.01 mol) und erhitzt das Gemisch 4 h zum Sieden. Das entstandene Triethylamin-hydrochlorid wird abfiltriert, der Ether abgezogen und der Rückstand aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

Methode C; Herstellung des Sulfons **4e**: Ein Gemisch von Sulfon **2h** (3.2 g, 0.01 mol), 4-Nitrobenzoylchlorid (1.9 g, 0.01 mol), Natriumhydrid (0.01 mol; als 80%ige Dispersion in Paraffin) und Dioxan (50 ml) wird bis zum Ende der Gas-Entwicklung gerührt und dann 1 h zum Sieden erhitzt. Anschließend gießt man das Gemisch in Eiswasser (300 ml). Das sich abscheidende Öl wird nach dem Erstarren abgetrennt, in Ethanol aufgenommen und durch Zusatz von Wasser zur Kristallisation gebracht.

I.R. (KBr) der Sulfone **4**:  $\nu = 1740\text{--}1770$  (C=O); 1135–1160, 1280–1320 ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3,3,3-Trichloropropenyl-phenyl-sulfon (**3b**):

Ein Gemisch von Sulfon **2e** (3.0 g, 0.01 mol), Acetonitril (15 ml) und Schwefelsäure (3 ml) wird 12 h stehen gelassen. Anschließend verdünnt man mit Wasser (50 ml), saugt das ausgefallene kristalline Produkt ab und kristallisiert es aus Ethanol um; Ausbeute: 1.0 g (35%); F: 92–95 °C.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_2\text{S}$	ber.	Cl 37.24	S 11.23
(285.6)	gef.	37.54	11.49

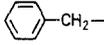
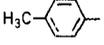
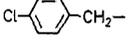
I.R. (KBr):  $\nu = 1640$  (C=C); 1330, 1150 ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1,1,1-Trichloro-3-phenylsulfonyl-2-propyl-N-phenylcarbamate (**5**):

Zu Sulfon **2e** (2.25 g, 0.01 mol) und Phenylisocyanat (1.2 g, 0.01 mol) in Ether (50 ml) gibt man Triton-B-Lösung (2 Tropfen) und rührt das Gemisch 5 h bei Raumtemperatur. Das farblose kristalline Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 2.6 g (62%); F: 154–156 °C.

$C_{16}H_{14}Cl_3NO_4S$  ber. N 3.31 Cl 25.16 S 7.59  
(422.7) gef. 3.36 25.14 8.02  
I.R. (KBr):  $\nu = 3250$  (NH); 1735 (C=O); 1530 (NH—C=O); 1290, 1140 (SO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .

Tabelle 1. (R,S)-3,3,3-Trichloro-2-hydroxypropyl-sulfone (2)

2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel <sup>a</sup>
a	H	CH <sub>3</sub>	72 (25) <sup>b</sup>	158	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (241.5)
b	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	42	120–122°	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (255.6)
c	H	H <sub>2</sub> C=CH—CH <sub>2</sub> —	10	84–85°	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (267.6)
d	H	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81	115°	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (269.6)
e	H		91	123°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (303.6)
f	H		33	142–143°	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S (338.0)
g	H		70	154°	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (317.6)
h	H		49 (69) <sup>b</sup>	128–129°	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (317.6)
i	H		54	158–159°	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S (350.1)
j	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	72	91–94°	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (269.6)
k	CH <sub>3</sub>		90	98–101°	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (317.6)
l	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	23	126–129°	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S (290.0)
m	Cl		50	123–124°	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S (338.0)

<sup>a</sup> Die Cl,S-Analysen stimmten (mit Ausnahme der Cl-Werte von **2e** und **2i**) zufriedenstellend mit den berechneten Werten überein: Cl,  $\pm 0.28$ ; S,  $\pm 0.36$ ; **2e**: Cl, +0.59; **2i**: Cl, -0.46.

<sup>b</sup> Ausbeuten erhalten durch Aldol-Reaktion aus Chloral und entsprechenden Methyl-sulfonen.

Tabelle 2. (R,S)-2-Acyloxy-3,3,3-trichloropropyl-sulfone (4)

4	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Methoden	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel <sup>a</sup>
a	H		CH <sub>3</sub>	A	92	107–109°	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (345.6)
b	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	A	70	131–132°	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (283.6)
c	H		CH <sub>3</sub>	A	69	93–95°	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (359.7)
d	H			B	48	137–139°	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (407.7)
e	H			C	39	153–156°	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> S (466.7)
f	Cl		CH <sub>3</sub>	A	70	91–92°	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S (380.1)

<sup>a</sup> Die Cl,S-Analysen stimmten (mit Ausnahme der S-Werte von **4c** und **4e**) zufriedenstellend mit den berechneten Werten überein: Cl,  $\pm 0.25$ ; S,  $\pm 0.20$ ; **4c**: S, +0.49; **4e**: S, +0.37.

\* Korrespondenz-Adresse.

<sup>1</sup> 1. Mitteilung: W. Hanefeld, D. Kluck, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **311**, 698 (1978).

<sup>2</sup> D. Borrmann, R. Wegler, *Chem. Ber.* **99**, 1245 (1966).

<sup>3</sup> W. E. Truce, L. K. Liu, *Chem. Ind. (London)* **1969**, 457.

<sup>4</sup> J. H. Helberger, G. Manecke, R. H. Heyden, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **565**, 22 (1949).

<sup>5</sup> J. H. Helberger, G. Manecke, H. M. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **562**, 23 (1949).

<sup>6</sup> J. H. Helberger, R. H. Heyden, H. Winter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **586**, 147 (1954).

<sup>7</sup> J. H. Helberger, M. Lantermann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **586**, 158 (1954).

<sup>8</sup> J. H. Helberger, R. H. Heyden, *German Patent (DBP)* 930687 (1955), Böhme Fettchemie GmbH; *C. A.* **50**, 10129 (1956).

<sup>9</sup> W. E. Truce, F. D. Hoerger, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2496 (1955).

<sup>10</sup> F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *Zh. Org. Khim.* **3**, 2139 (1967); *C. A.* **68**, 68410 (1968).

<sup>11</sup> F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *Zh. Org. Khim.* **3**, 1499 (1967); *C. A.* **68**, 2566 (1968).

<sup>12</sup> F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *USSR Patent* 187012 (1966); *C. A.* **67**, 81805 (1967).

<sup>13</sup> A. Mustafa, M. K. Hilmy, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1339.

<sup>14</sup> A. Mustafa, A. M. Gad, *J. Chem. Soc.* **1949**, 384.

<sup>15</sup> A. Mustafa, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2151.

<sup>16</sup> A. Mustafa, O. H. Hishmat, A. A. Shalaby, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5447 (1954).