

Sulfonylsubstituierte Heterocyclen aus β -Oxo- β -sulfonyl-enoletthern und Amidinen, Hydrazinen oder Hydroxylamin

Thomas Lemcke und Paul Messinger*

Institut für Pharmazie der Universität Hamburg, Bundesstr. 45, 20146 Hamburg

Eingegangen am 12. August 1994, in überarbeiteter Form am 20. September 1994

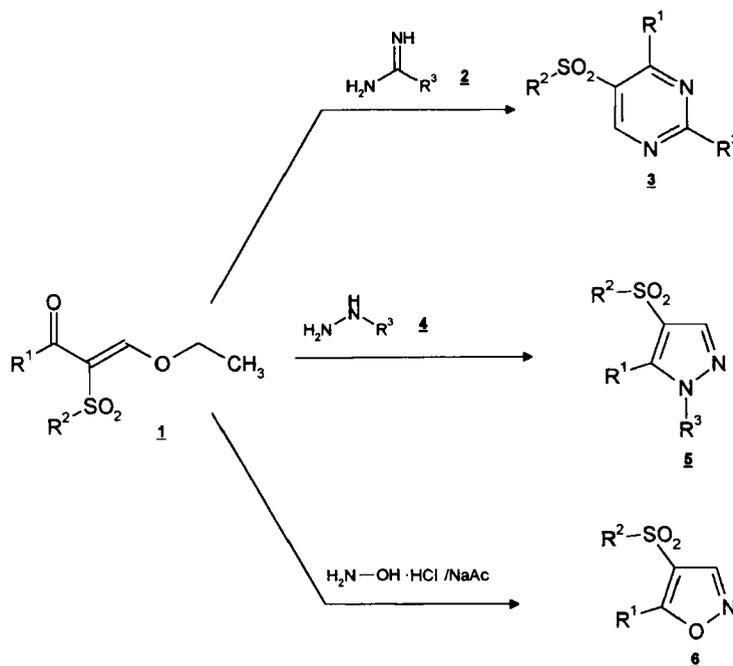
Die Cyclokondensation von 3-Ethoxy-2-sulfonyl-2-propen-1-onen **1** mit Benzamidin (**2a**), Guanidin (**2b**) und *S*-Benzyl-iso-thioharnstoff (**2c**) führt zu den 2,4-disubstituierten 5-Sulfonyl-pyrimidinen **3a-c**. Aus den Hydrazinen **4a,b** und **1** entstehen die 4-Sulfonyl-pyrazole **5a-c** und mit Hydroxylamin entsteht 4-Sulfonyl-isoxazol **6**.

Sulfonylsubstituted Heterocycles from β -Oxo- β -sulfonyl-enoletthers and Amidines, Hydrazines, or Hydroxylamine

Cyclocondensation of 3-ethoxy-2-sulfonyl-2-propen-1-ones **1** with benzamidine (**2a**), guanidine (**2b**), and *S*-benzyl-iso-thiourea (**2c**) leads to the 2,4-disubstituted 5-sulfonyl-pyrimidines **3a-c**. **1** reacts with hydrazines **4a,b** or hydroxylamine yielding the 4-sulfonyl-pyrazoles **5a-c** and 4-sulfonyl-isoxazole **6**, respectively.

In einer früheren Mitt.¹⁾ haben wir von der Darstellung sulfonylsubstituierter Heterocyclen berichtet, die im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Einfluß von Sulfonylgruppen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen interessieren. Verbindungen ähnlichen

Typs lassen sich auch in einer Cyclisierungsreaktion mit 3-Oxo-2-sulfonyl-1-enoletthern²⁾ **1** als C₃-Bausteine erhalten. Da sich der Sulfonylrest als Sulfinsäure unter Bildung einer Doppelbindung leicht abspalten kann³⁾, wurden die dinucleophilen Reaktionspartner so gewählt, daß von vorn-



	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³
1a	Me	4-Tol	---	3c	Me	4-Tol	S-CH ₂ -Phen
1b	Phen	4-Tol	---	4a	---	---	H
1c	Phen	Me	---	4b	---	---	Phen
2a	---	---	Phen	5a	Me	4-Tol	Phen
2b	---	---	NH ₂	5b	Phen	4-Tol	H
2c	---	---	S-CH ₂ -Phen	5c	Phen	Me	Phen
3a	Me	4-Tol	Phen	6	Phen	4-Tol	---
3b	Phen	4-Tol	NH ₂				

Formelschema

herein sulfonylsubstituierte Ringsysteme mit maximaler Anzahl an Doppelbindungen entstehen.

Durch [3 + 3]Cyclokondensation von **1** mit Hydrochloriden der Amidin-Derivate **2** - Benzamidin, Guanidin und S-Benzyl-isothioharnstoff - in Gegenwart von Basen entstehen 2,4-disubstituierte 5-Sulfonyl-pyrimidine **3a-c**. Anfängliche Versuche, S-Benzyl-isothiuronium-chlorid in Gegenwart von Natriumcarbonat mit **1** in wäßrigem Methanol umzusetzen, ergaben neben nur geringen Mengen an **3c** die als Ausgangsverbindung für die Enolether dienenden β -Oxo-sulfone; außerdem trat Geruch nach Mercaptan auf. Durch Verwendung von Natrium-methanolat in absol. Methanol wurden erheblich bessere Ausb. erhalten. Auffällig in den ¹H-NMR-Spektren aller 5-Sulfonyl-pyrimidine **3** ist das Singulett für das 6-H des Pyrimidinringes bei 8.9-9.4 ppm.

Die Umsetzung der Enolether **1** mit Hydrazinen **4** führt zum 5-substituierten 4-Sulfonylpyrazol **5b** bzw. zu den 1,5-disubstituierten 4-Sulfonyl-pyrazolen **5a,c** und mit Hydroxylamin zu 5-Phenyl-4-(4-toluolsulfonyl)-isoxazol (**6**)

Die Verbindungen **5c** und **6** wurden auch von Takahashi und Mitarbeitern⁴ durch Kondensation von 2-Oxo-2-sulfonyl-enaminen mit den entspr. Dinucleophilen erhalten und in ihrer Struktur durch chemischen Abbau gesichert. Ihre analytischen Daten stimmen mit den von uns gefundenen überein. Aus Analogiegründen nehmen wir für unsere 4-Sulfonylpyrazole **5a,b** auch die angegebene und nicht eine ebenfalls denkbare 1,3-Disubstitution an.

Die IR-Spektren aller dargestellten Verbindungen zeigen bei 1300-1320 und 1130-1165 cm⁻¹ die Banden für die SO₂-Gruppe (KBr).

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren (TMS intern. Stand.) 60 MHz.

Arbeitsvorschrift für die 2,4-disubstituierten 5-Sulfonyl-pyrimidine **3a,b**

2 mmol **1**, 2.6 mmol **2** als Hydrochlorid und 0.14 g (1.3 mmol) Na₂CO₃ werden in 10 ml MeOH/H₂O (9 + 1) 2-3 h zum Sieden erhitzt und zur Kristallisation bei 4°C stehengelassen.- **3a**: aus **1a** und **2a**, Schmp. 152-155°C (mit MeOH gewaschen), Ausb. 0.18 g (28%).- C₁₈H₁₆N₂O₂S (324.4) Ber. C 66.6 H 4.97 N 8.6 S 9.9 Gef. C 66.5 H 5.03 N 8.6 S 10.0.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.4 (s, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃), 7.36-8.6 (m, 9H arom.), 9.37 (s, 1H, 6-H).- **3b**: aus **1b** und **2b**, Schmp. 199-200°C (MeOH/H₂O), Ausb. 0.25 g (38%).- C₁₇H₁₅N₃O₂S (325.4) Ber. C 62.8 H

4.64 N 12.9 S 9.9 Gef. C 62.9 H 4.77 N 12.8 S 9.8.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.3 (s, 3H, CH₃), 6.95-7.5 (m, 9H arom.), 7.8 (s, 2H, NH₂), 8.93 (s, 1H, 6-H).

3c: 0.27 g (1 mmol) **1a**, 0.24 g (1.2 mmol) **2c** und 0.06 g (1.2 mmol) Natrium-methanolat werden in 10 ml absol. MeOH 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 20 ml H₂O wird der Niederschlag abfiltriert und umkristallisiert.- Schmp. 98-100°C (EtOH), Ausb. 0.18 g (49%).- C₁₉H₁₈N₂O₂S₂ (370.5) Ber. C 61.6 H 4.89 N 7.6 S 17.3 Gef. C 61.4 H 4.87 N 7.5 S 17.2.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃), 4.5 (s, 2H, CH₂), 7.16-8.1 (m, 9H arom.), 9.13 (s, 1H, 6-H).

Arbeitsvorschrift für die Sulfonyl-pyrazole **5a-c**

Eine Mischung aus 2 mmol **1** und 2.2 mmol **4** in 6 ml EtOH wird 3-4 h zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand umkristallisiert.- **5a**: aus **1a** und **4b**, Schmp. 162-164°C (EtOH), Ausb. 0.31 g (50%).- C₁₇H₁₆N₂O₂S (312.4) Ber. C 65.4 H 5.16 N 9.0 S 10.3 Gef. C 65.5 H 5.22 N 8.9 S 10.5.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 7.2-8.1 (m, 10 H, 5-H und arom. H).- **5b**: aus **1b** und **4a**, Schmp. 167-169°C (EtOH/H₂O), Ausb. 0.36 g (61%).- C₁₆H₁₄N₂O₂S (298.4) Ber. C 64.4 H 4.73 N 9.4 S 10.8 Gef. C 64.6 H 4.78 N 9.4 S 10.9.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.32 (s, 3H, CH₃), 7.1-7.73 (m, 9H arom.), 8.08 (s, 1H, NH).- **5c**: aus **1c** und **4b**, Schmp. 142-143°C (Lit.⁴); 145-146°C (EtOH), Ausb. 0.13 g (23%).- C₁₆H₁₄N₂O₂S (298.4) Ber. C 64.4 H 4.73 N 9.4 S 10.8 Gef. C 64.4 H 4.68 N 9.4 S 10.8.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.8 (s, 3H, CH₃), 7.23-7.38 (m, 10 H arom.), 8.15 (s, 1H, 5-H).

5-Phenyl-4-(4-toluolsulfonyl)-isoxazol **6**

0.33 g (1 mmol) **1b**, 0.09 g (1 mmol) Natriumacetat und 0.07 g (1 mmol) Hydroxylammoniumchlorid werden in 4 ml MeOH und 2 ml H₂O gelöst und bei Raumtemp. 24 h gerührt. Der Niederschlag wird aus EtOH/H₂O umkristallisiert.- Schmp. 115-117°C (Lit.⁴); 118-119°C), Ausb. 0.18 g (61%).- C₁₆H₁₃NO₃S (299.4) Ber. C 64.2 H 4.38 N 4.7 S 10.7 Gef. C 64.2 H 4.34 N 4.7 S 10.8.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH₃), 7.1-8.02 (m, 9H arom.), 8.56 (s, 1H, 3-H).

Literatur

- 1 T. Lemcke, P. Messinger, *J. prakt. Chem.* **1994**, 336, 1-4.
- 2 V.N. Neplyuev, T.A. Sinenko, P.S. Pel'kis, *J. Org. Chem. of USSR* **1977**, 13, 1341-1345; *Chem. Abstr.* **1977**, 87, 201010y.
- 3 P. Messinger, H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 443-445.
- 4 M. Takahashi, T. Mamiya, H. Hasegawa, T. Nagai, H. Wakita, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1363-1366.

[Ph279]