

P. Messinger

Anlagerung von Sulfinsäuren an aktivierte Alkene

1. Mitt. über Sulfone als chemische Transportformen germicid wirkender Stoffe.

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 21. Juli 1972)

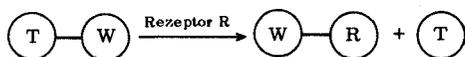
Durch Anlagerung von Sulfinsäuren 3 an aktivierte Alkene 4,6,8,10 und 12 entstehen die Sulfone 5,7,9,11 und 13.

The Addition of Sulfinic Acids to Activated Alkenes

Addition of sulfinic acids 3 to activated alkenes 4,6,8,10 and 12 leads to the sulfones 5,7,9, 11 and 13.

Substanzen mit additionsfähigen olefinischen Bindungen besitzen häufig stark germicide Eigenschaften. So hemmen z. B. Acrylophenon oder β -Nitrostyrol das Wachstum von Mikropilzen noch in Konzentrationen unter 1 ppm^{1,2}). Die Wirksamkeit dieser Verbindungen wird damit erklärt, daß z. B. thiolgruppenhaltige Enzyme an die Doppelbindungen angelagert und dadurch inaktiviert werden¹). Die praktische Anwendung scheitert aber häufig daran, daß die additionsfähigen Olefine aufgrund ihrer hohen Reaktivität entweder zu toxisch sind, oder schon inaktiviert werden, bevor sie ihren Wirkort erreicht haben.

Diese Schwierigkeit kann man auszuschalten versuchen, indem man chemische Transportformen herstellt, in denen die Doppelbindung geschützt ist. Neben anderen Eigenschaften, die z. B. mit Resorption und Verteilung im Organismus zusammenhängen, müssen die Transportformen T-W die Fähigkeit besitzen, im Idealfall erst am erwünschten Wirkort unter Abspaltung des Transportteiles T mit einem Rezeptor R zum Wirkteil-Rezeptor-Komplex W-R zu reagieren³):



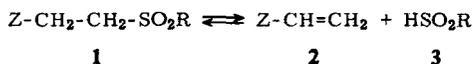
Zu den Verbindungen, die sich möglicherweise als chemische Transportformen für aktivierte Alkene eignen, gehören in β -Stellung mit elektronenziehenden Gruppen Z

1 W.B. Geiger, Arch. Biochem. Biophys. 16, 423 (1948).

2 J.C. McGowan, P.W. Brian u. H.G. Hemming, Ann. Appl. Biol. 35, 25 (1948).

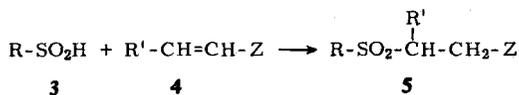
3 N. Kreutzkamp und H. Peschel, Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1281 (1968).

substituierte Sulfone 1. Von ihnen ist bekannt, daß sie unter alkalischen Bedingungen zu Olefinen 2 und Sulfinssäuren 3 zerfallen⁴⁾:



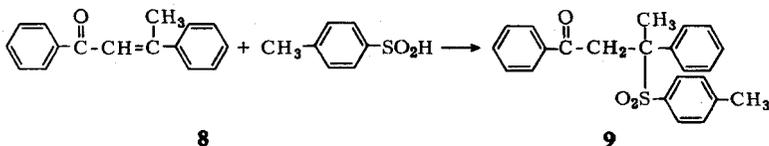
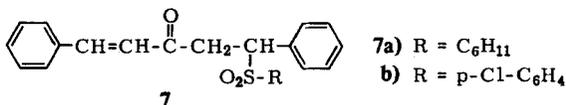
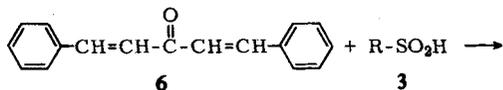
Die Darstellung geeigneter Sulfone 1 geschieht am einfachsten in Umkehrung ihrer Zerfallsreaktion durch Anlagerung von Sulfinssäuren 3 an aktivierte Alkene 2. Dieses Verfahren ist schon seit langem bekannt⁴⁾. Dabei tritt das Sulfinat-Anion als nucleophiler Reaktionspartner stets in die β -Stellung zum elektronenziehenden Substituenten Z ein.

Die Additionsreaktionen an Alkene 4, 6 und 8, bei denen das der elektronenziehenden Gruppe Z benachbarte olefinische Kohlenstoffatom noch einen Wasserstoff besitzt, gelang in Alkohol, Äther oder THF ohne zusätzliche Katalyse, häufig schon bei Raumtemperatur. Die entstandenen Sulfone 5, 7 und 9 sind gut kristallisierende Verbindungen. Zum Teil fielen sie wegen ihrer geringen Löslichkeit bereits aus dem Reaktionsgemisch aus. Ein eigentümliches Verhalten zeigte Dibenzalaceton 6. Trotz vielfältiger Abwandlungen der Reaktionsbedingungen wurde stets nur ein Mol Cyclohexan- bzw. p-Chlorbenzolsulfinssäure zu den entsprechenden Sulfonen 7 angelagert. Die gleiche Beobachtung haben auch schon Kohler und Reimer an ähnlichen Verbindungen gemacht⁴⁾:

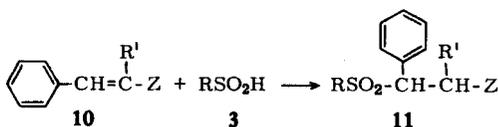


- 5a) R = p-CH₃-C₆H₄; R' = Z = C₆H₅CO
 b) R = p-NO₂-C₆H₄; R' = Z = C₆H₅CO
 c) R = p-Cl-C₆H₄; R' = Z = C₆H₅CO
 d) R = p-NO₂-C₆H₄; R' = C₆H₅; Z = NO₂
 e) R = C₆H₁₁; R' = C₆H₅; Z = NO₂
 f) R = p-NO₂-C₆H₄; R' = C₆H₅; Z = C₆H₅CO
 g) R = C₆H₁₁; R' = C₆H₅; Z = C₆H₅CO
 h) R = p-CH₃CONH-C₆H₄; R' = C₆H₅; Z = C₆H₅CO
 i) R = p-NO₂-C₆H₄; R' = C₆H₅; Z = p-Cl-C₆H₄
 j) R = p-CH₃-C₆H₄; R' = C₆H₅; Z = (CH₃)₃CCO
 k) R = Cl₃C; R' = H; Z = C₆H₅CO
 l) R = p-Cl-C₆H₄; R' = 2-Furyl; Z = C₆H₅CO
 m) R = p-Cl-C₆H₄; R' = C₆H₅; Z = NO₂

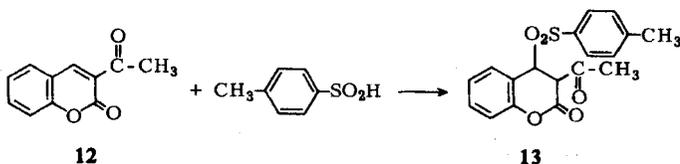
4 E.P. Kohler und M. Reimer, Amer. chem. Journ. 31, 163 (1904)



Schwieriger gelangen die Anlagerungen an solche Alkene **10** und **12**, bei denen das zur elektronenziehende Gruppe **Z** α -ständige ungesättigte Kohlenstoffatom substituiert ist. Soweit bekannt, sind derartige Additionen mit Sulfinsäuren bisher noch nicht untersucht worden. Hier war es manchmal notwendig, in trockenen Lösungsmitteln zu arbeiten und basisch zu katalysieren. Am besten bewährte sich als Katalysator Piperidin oder eine 35 %ige methanolische Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid (Triton B). Die erhaltenen Sulfone **11** und **13** sind zum Teil so labil, daß sie sich nicht umkristallisieren ließen; statt dessen wurde mit geeigneten Lösungsmitteln bis zur Analysenreinheit gewaschen.



- 11a) R = p-CH₃C₆H₄; R' = CN; Z = C₂H₅OCO
 b) R = p-CH₃C₆H₄; R' = Z = C₂H₅OCO
 c) R = p-CH₃C₆H₄; R' = CH₃; Z = NO₂
 d) R = p-Cl-C₆H₄; R' = CH₃; Z = NO₂



Beschreibung der Versuche

Allgemeine Methode zur Darstellung der Sulfone 5, 7 und 9 (Zu Tab. 1)

Je 0,01 Mol des Alkens und der Sulfinssäure wurden in der gerade ausreichenden Menge Solvens gelöst und wie unter „Reaktionsbedingung“ angegeben, weiterbehandelt. Nach evtl. notwendigem Sieden ließ man einige Std. bei Raumtemperatur stehen, wobei z. T. Kristallisation eintrat; andernfalls wurde eingeeengt und der Rückstand durch Zusatz von wenig Äthanol und Wasser zur Kristallisation gebracht.

2-Cyano-3-phenyl-3-p-toluolsulfonyl-propionsäureäthylester 11a

2,0 g (0,01 Mol) Benzyliden-cyanzimtsäureäthylester und 1,56 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfinssäure wurden in 15 ml THF gelöst, mit 5 Tropfen Triton-B-Lösung versetzt und 12 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann wurde i. Vak. vom Lsm. befreit und der ölige Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen. Nach mehrstdg. Aufbewahren bei 4° bildeten sich Kristalle, die wegen Zers. nicht umkristallisiert, sondern mit kaltem Äthanol gewaschen wurden. Schmp. 144–147°; Ausbeute: 0,3 g (8 % d. Th.).

$C_{19}H_{19}NO_4S$ (357,4)	Ber.: N 3,92	S 8,97
	Gef.: N 3,90	S 8,93

1-Phenyl-1-p-toluolsulfonyl-2-dicarbäthoxy-äthan 11b

Eine Lösung aus 2,48 g (0,01 Mol) Benzyliden-malonsäure-diäthylester und 1,56 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfinssäure in ca. 10 ml abs. THF wurde mit 3 Tropfen Piperidin versetzt und 3 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lsm. und Verreiben des Rückstandes mit Äther bildeten sich Kristalle. Umkristallisation aus Äther. Schmp. 82 – 83°; Ausbeute 1,9 g (47 % d. Th.).

$C_{21}H_{24}O_6S$ (404,5)	Ber.: S 7,93	Gef.: S 7,88
----------------------------	--------------	--------------

1-Phenyl-1-p-toluolsulfonyl-2-nitro-propan 11c

Zu einer Lösung von 1,63 g (0,01 Mol) 1-Phenyl-2-nitro-propen-(1) und 1,56 g p-Toluolsulfinssäure in 15 ml Äthanol wurden 5 Tropfen Triton-B-Lsg. hinzugefügt und 48 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle ließen sich aus Äthanol umkristallisieren. Schmp. 133 – 134°; Ausbeute: 1,4 g (44 % d. Th.)

$C_{16}H_{17}NO_4S$ (319,4)	Ber.: N 4,39	S 10,04
	Gef.: N 4,58	S 10,19

1-Phenyl-1-p-chlorbenzolsulfonyl-2-nitro-propan 11d

Die Darstellung erfolgte analog 11c. Umkristallisation aus Äthanol. Schmp. 165°; Ausbeute 1,3 g (38 % d. Th.).

$C_{15}H_{14}ClNO_4S$ (339,8)	Ber.: Cl 10,44	N 4,12	S 9,44
	Gef.: Cl 10,39	N 4,26	S 9,23

3-Acetyl-4-p-toluolsulfonyl-3,4-dihydro-cumarin 13

1,88 g (0,01 Mol) 3-Acetyl-cumarin und 1,56 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfinssäure wurden in wenig abs. Äther gelöst, 3 Tropfen Piperidin hinzugefügt und 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die ausgefallenen farblosen Kristalle ließen sich nicht ohne Zersetzung umkristallisieren; sie wurden mit Äthanol, Äther und Aceton gewaschen. Schmp. 110 – 112°; Ausbeute: 2,8 g (82 % d. Th.).

$C_{18}H_{16}O_5S$ (344,4)	Ber.: C 62,78	H 4,68	S 9,31
	Gef.: C 62,58	H 4,68	S 9,15

Tabelle 1: Dargestellte Sulfone 5, 7 u. 9

Nr.	Solvens	Reaktions- bedingung	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ana- lysen			
						Cl	N	S	
5a	THF	48 Std.	2,6 g	138–139	C ₂₃ H ₂₀ O ₄ S (392,5)				8,17
		Raumtemp.	(66 %)	Äthanol					8,29
5b	Äthanol	30 Min.	2,2 g	177–178	C ₂₂ H ₁₇ NO ₆ S (423,4)				3,31
		Sieden	(52 %)	Aceton					7,57
5c	THF	24 Std.	3,0 g	135–136	C ₂₂ H ₁₇ ClO ₄ S (412,9)	8,59			3,13
		Raumtemp.	(73 %)	Äthanol					7,77
5d	Methanol	24 Std.	2,8 g	148–150	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₆ S (336,3)				8,52
		Raumtemp.	(83 %)	Äthanol					7,74
5e	Äthanol	15 Min.	1,9 g	113–115	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S (297,4)				8,33
		Sieden	(64 %)	Äthanol					9,53
5f	Äthanol	15 Min.	1,4 g	164–166	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅ S (395,4)				8,34
		Sieden	(35 %)	Aceton					9,46
5g	THF	48 Std.	2,4 g	137–138	C ₂₁ H ₂₄ O ₃ S (356,5)				4,71
		Raumtemp.	(67 %)	Äthanol					10,78
5h	Äthanol	30 Min.	2,8 g	185–186	C ₂₃ H ₂₁ NO ₄ S (407,5)				4,64
		Sieden	(69 %)	Äthanol					8,11
5i	Äthanol	30 Min.	1,4 g	168–169	C ₂₁ H ₁₆ ClNO ₅ S (429,9)	8,25	3,26		3,54
		Sieden	(33 %)	Aceton					7,88
5j	Äthanol	30 Min.	2,7 g	147–148	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ S (344,5)				3,40
		Sieden	(79 %)	Äthanol					8,99
5k	Äther	24 Std.	0,9 g	142–144	C ₁₀ H ₉ Cl ₃ O ₃ S (315,6)	33,70			8,83
		Raumtemp.	(28 %)	Äthanol					8,83
5l	THF	1 Std.	1,7 g	159–160	C ₁₉ H ₁₅ ClO ₄ S (374,8)				33,42
		Sieden	(45 %)	Äthanol					10,34
5m	Äthanol	1 Std.	1,3 g	141–142	C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₄ S (325,8)	10,88	4,30		9,46
		Sieden	(40 %)	Äthanol					8,55
7a	THF	48 Std.	3,2 g	129–131	C ₂₃ H ₂₆ O ₃ S (382,5)				9,68
		Raumtemp.	(84 %)	Toluol/ Ligroin					8,70
7b	THF	24 Std.	3,6 g	169–170	C ₂₃ H ₁₉ ClO ₃ S (410,9)	8,63			10,88
		Raumtemp.	(87 %)	Äthanol					4,30
9	Äthanol	15 Min.	1,4 g	144–146	C ₂₃ H ₂₂ O ₃ S (378,5)				10,06
		Sieden	(37 %)	Äthanol					4,12