

## 149. Synthese und pharmakologische Wirkung von substituierten Sulfonylen

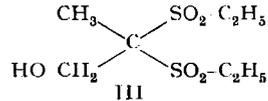
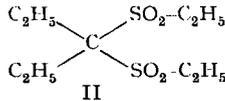
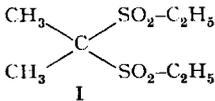
von J. Büchi, H. R. Füg<sup>1)</sup> und A. Aepli

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

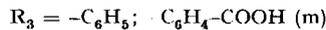
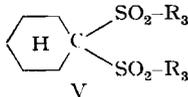
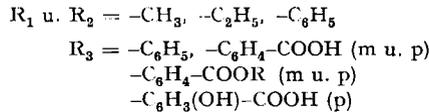
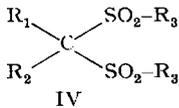
(13. V. 59)

### A. Einleitung

Bei der Verfütterung an Hunde entdeckten BAUMANN & KAST<sup>2)</sup> zufällig die hypnotische Wirkung des Sulfonyls (I, Di-(äthylsulfon)-dimethylmethan). Die eingehende Untersuchung einiger Sulfonylhomologe zeigte ihnen, dass die hypnotische Wirkung von der Anzahl der Äthylgruppen in der Molekel abhängig ist. Sie ist für das Tetroneal (II, Di-(äthylsulfon)-diäthylmethan) mit 4 Äthylgruppen am grössten.



In der Folge führten POSNER<sup>3)</sup>, WALLACH & BORSCHÉ<sup>4)</sup> und RESCÉI<sup>5)</sup> Halogene, Amino- und Carboxylgruppen sowie Phenylreste in eine der Methylgruppen des Sulfonyls ein, ohne zu hypnotisch wirksamen Abkömmlingen zu gelangen. Lediglich das von TSCHUGAJEW & KOBLIANSKY<sup>6)</sup> sowie von DIETRICH & JOHANNESSEN<sup>7)</sup> beschriebene  $\alpha$ -Hydroxysulfonyl III zeigt günstige pharmakologische Eigenschaften und wird als Hypnoticum verwendet. Der eine von uns<sup>8)</sup> synthetisierte vor Jahren Disulfone vom Typus IV und V mit Phenylresten, die ihrerseits mit Carboxyl-



<sup>1)</sup> H. R. FÜEG, Diss. Nr. 2475, ETH. Zürich, 1956.

<sup>2)</sup> E. BAUMANN & L. KAST, Z. physiol. Chem. **14**, 52 (1890); Berliner Klin. Wschr. **1889**, Nr. 16.

<sup>3)</sup> TH. POSNER, Ber. deutsch. chem. Ges. **32**, 2801 (1899); **33**, 2983 (1900); **34**, 1395, 2643 (1901); **35**, 493, 799 (1902); **36**, 296 (1903).

<sup>4)</sup> O. WALLACH & W. BORSCHÉ, Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, 388 (1898).

<sup>5)</sup> H. RESCÉI, Ber. deutsch. chem. Ges. **60**, 1420 (1927).

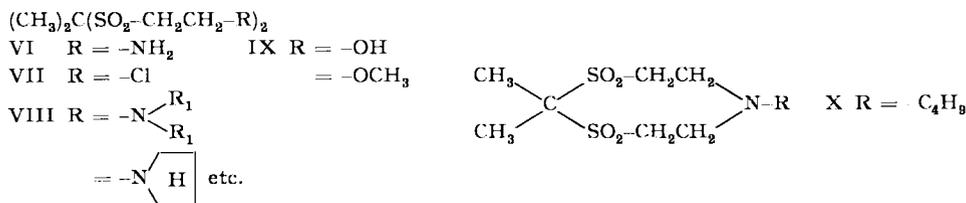
<sup>6)</sup> L. TSCHUGAJEW & KOBLIANSKY, Z. anorg. Chem. **83**, 18 (1913).

<sup>7)</sup> H. DIETRICH & F. JOHANNESSEN, DRP. 715, 665 (1941).

<sup>8)</sup> J. BÜCHI, Diss. Nr. 583, ETH. Zürich (1929).

Carbäthoxy- und Hydroxylgruppen substituiert waren. Keine dieser Verbindungen ist hypnotisch wirksam; die Einführung eines aromatischen Restes scheint also die hypnotische Wirkung des Sulfonals zum Verschwinden zu bringen.

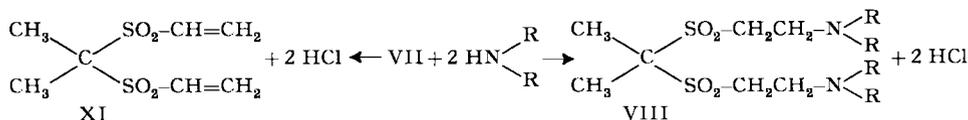
Weniger bearbeitet wurde die Substitution der Alkylsulfon-Gruppen in Sulfonal; MANASSE<sup>9)</sup> gewann das Diaminosulfonal VI, während DELÉPINE<sup>10)</sup> das Dichlorsulfonal VII beschrieb. Wir haben deshalb substituierte Diamino- (VIII), Dihydroxy- (IX) und cyclische Sulfonale (X) hergestellt und die Auswirkung der genannten Substitutionen auf die pharmakologischen Eigenschaften geklärt.



**B. Synthese der substituierten Sulfonale**

BAUMANN<sup>2)</sup> kondensierte bei seiner Sulfonalsynthese Aceton mit Äthylmercaptan und oxydierte den entstandenen Di-thioäther mit Permanganat. Auf gleiche Weise können substituierte Sulfonale hergestellt werden, wenn substituiertes Aceton oder substituierte Äthylmercaptane verwendet werden. So stellten MANASSE<sup>9)</sup> Di-(amino-äthylsulfon)-dimethylmethan (VI) über das Diphtalimid-sulfonal, und DELÉPINE<sup>10)</sup> Dichlorsulfonal VII dar. Substituierte Aminoäthylmercaptane und Aceton können nun wohl zu den Di-thioäthern kondensiert werden; diese zerfallen aber bei der Oxydation mit Permanganat wieder. Ebenso werden die Di-thioäther, die aus Aceton und Thioglycol bzw. Mercaptoäthern hergestellt werden, bei der Oxydation zersetzt. Wir versuchten deshalb, ausgehend vom Dichlorsulfonal VII, zu den gewünschten Substitutionsprodukten zu gelangen.

1. Bei der Reaktion von Dichlorsulfonal VII mit Aminen beobachteten wir neben der erwünschten Bildung von Diaminosulfonalen VIII auch Eliminierung von Chlorwasserstoff unter Bildung von Diäthylsulfonal XI:

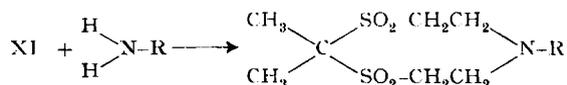


Welche der beiden Reaktionen bevorzugt ist, hängt in erster Linie von der Basizität des Amins, vom Lösungsmittel, sowie von sterischen Effekten ab. Führten wir bei unsern Versuchen die Reaktion mit molaren Mengen an Amin und Di-chlorsulfonal in Benzol durch, so gaben nur die ersten Glieder der Dialkylamine Substitution. Dipropylamin gab bereits 40% ungesättigte Verbindung, Di-n-butylamin

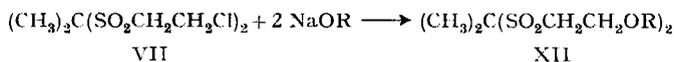
<sup>9)</sup> A. MANASSE, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 1373 (1902).  
<sup>10)</sup> M. DELÉPINE, Bull. Soc. chim. France (4) **33**, 710 (1923).

50% und Di-isobutylamin 70%. Mit den Diamylaminen konnte nur Elimination beobachtet werden. Verwendeten wir an Stelle von Benzol Äthanol als Lösungsmittel und das Amin in der doppelten stöchiometrischen Menge, so erhielten wir mit allen Basen fast quantitative Substitutionen ohne feststellbare Eliminierung. Die Frage, ob die Reaktion über 2 Stufen verläuft, d. h. ob bei der Reaktion mit stärker basischen Aminen zuerst Eliminierung und dann Anlagerung an die Doppelbindung stattfindet, steht offen.

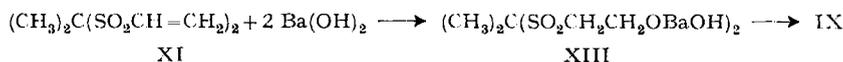
Diäthylensulfonal XI, das bei der Eliminierungsreaktion von Dichlorsulfonal mit Aminbasen in variierender Menge entsteht, lässt sich fast quantitativ aus Dichlorsulfonal mit Pyridin herstellen. Seine Struktur wurde durch Hydrieren zu Sulfonal in Gegenwart von *Raney*-Nickel, sowie durch Anlagerung von Chlorwasserstoff im Rohr zum Dichlorsulfonal VII bewiesen. Das ungesättigte Sulfonal XI reagiert auch mit sekundären Aminen unter Bildung der entsprechenden Diaminosulfonale. Wird in genügender Verdünnung gearbeitet, so bilden sich mit primären Aminen cyclische Aminosulfonale.



2. *Versuche zur Herstellung von Sulfonaläthern XII aus Dichlorsulfonal VII mit Natriumalkohol* (nach WILLIAMSON<sup>11)</sup> verliefen unbefriedigend, da wir die Reaktion wegen Zersetzungsgefahr bei Zimmertemperatur durchführen mussten. Bessere Ausbeuten erreichten wir bei der Reaktion von Diäthylensulfonal XI mit Natriumalkoholat.



3. *Die Verseifung des Dichlorids VII zum Dihydroxysulfonal IX* mit verdünntem, wässrigem Alkali gelang uns nicht, ebenso misslang die Anlagerung von Wasser an die Doppelbindung des Diäthylensulfonals XI. Wurde jedoch Diäthylensulfonal mit Barytwasser auf 70–90° erhitzt und das Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure behandelt, so erhielten wir IX in guter Ausbeute. Die Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich über ein basisches Bariumalkoholat XIII.



### Experimenteller Teil

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. LEHNER im Mikrolaboratorium der Firma DR. A. WANDER AG., Bern, ausgeführt.

1. *Ausgangsprodukte.* – *2-Chloräthyl-mercaptan.* Aus Äthylensulfid, welches aus Äthylenoxyd zugänglich ist, und Chlorwasserstoff hergestellt (MEADE & WOODWARD<sup>12)</sup>, BRAZ<sup>13)</sup>).

<sup>11)</sup> E. WILLIAMSON, Ann. Chem. **77**, 37 (1851); **81**, 73 (1852).

<sup>12)</sup> E. M. MEADE & F. N. WOODWARD, J. chem. Soc. **1948**, 1894.

<sup>13)</sup> G. L. BRAZ, Zhur. Obschei. Khim. **21**, 688 (1951); Chem. Abstr. **45**, 9473 (1951).

*Dichlor-mercaptol.* 2-Chloräthyl-mercaptan lässt sich sehr leicht und in guter Ausbeute mit Aceton kondensieren, wenn dafür gesorgt wird, dass die Temperatur der Lösung beim Einleiten des Chlorwasserstoffs nicht über 20° steigt<sup>4</sup>).

*Dichlorsulfonal (VII).* In einem 5-l-Rundkolben versetzten wir die Lösung von 48 g frisch bereitetem Di-thioäther in 1 l Benzol portionenweise unter sehr starkem Rühren mit einer Lösung von 110 g Kaliumpermanganat und 25 g konz. Schwefelsäure in 2½ l Wasser, wobei die Temperatur bei 25–30° gehalten wurde. Wir rührten darauf noch 2 Std. und trennten dann die noch deutlich violett gefärbte wässrige Schicht mit dem darin suspendierten Braunstein von der Benzollösung ab. Mit weiteren 1000 ml Benzol extrahierten wir die wässrige Phase nochmals portionenweise. Die Benzolanteile schüttelten wir zweimal mit 0,5-n. Natronlauge und wuschen dann mit Wasser neutral. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielten wir das Dichlorsulfonal in 81% Ausbeute. Aus 96-proz. Äthanol Smp. 77–78°, aus Äther-Petroläther 69,5 bis 70,5° (Lit. 68–69°, erweicht bei 60°).

*Diäthylensulfonal XI.* Wir lösten unter Erwärmen 10 g Dichlorsulfonal in 6 g Pyridin. In die 80° warme, klare Lösung gaben wir einige Tropfen Wasser, worauf die HCl-Abspaltung unter starker Erwärmung einsetzte. Wir kühlten so, dass die Reaktion in Gang blieb und gaben ausserdem von Zeit zu Zeit einige ml Wasser zu, um das gebildete Salz in Lösung zu bringen. Nach dem Nachlassen der Reaktion ergänzten wir das Volumen mit Wasser auf 100 ml und liessen erkalten. Auf Zugabe von 2-n. Sodalösung fiel das Diäthylensulfonal als weisses, amorphes Pulver aus. Wir filtrierten ab und wuschen mehrmals mit Wasser. Aus Äthanol Smp. 123°. Ausbeute 7 g (93%).

$C_7H_{12}O_4S_2, \frac{1}{4}H_2O$	Ber. C 37,09	H 5,44	S 28,30%
	Gef. „ 36,83; 36,91	„ 5,52; 5,66	„ 28,39%

2. *Aminoderivate des Sulfonals.* – *Diphtalimidossulfonal*  $(CH_3)_2C_6H_4[SO_2CH_2CH_2-N(CO)_2C_6H_4]_2$  (XIV). Wir erhitzen 2 g Dichlorsulfonal und 1,5 g Phthalimidkalium in 20 ml Dimethylformamid 2 Std. unter Rückfluss auf 100–120°, worauf wir das Lösungsmittel im Vakuum abdestillierten. Den trockenen Rückstand lösten wir in wenig Dioxan und filtrierten. Durch Zusatz von Wasser fiel ein gelbliches, kristallines Produkt aus. Aus Dioxan/Äther Doppel-Smp. 218–219° (Wiedererstarren bei 221°)/235°. Nach dem Erkalten konnte dieser Doppel-Smp. reproduziert werden (Lit. 3), Smp.: Zersetzung). Ausbeute 57%.

$C_{23}H_{22}O_8S_2N_2$	Ber. C 53,24	H 4,27	N 5,40%	Gef. C 53,46	H 4,42	N 5,28%
-------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

*Diaminosulfonal VI.* Im Bombenrohr erhitzen wir 1 g Diphtalimidossulfonal mit 10 ml 36-proz. Salzsäure auf 150–160°. Nach 24 Std. liessen wir erkalten und extrahierten nach Alkalisieren mit 2-n. Natronlauge mit Äther. Nach Waschen der Ätherlösung mit Wasser trockneten wir über Natriumsulfat und entfernten das Lösungsmittel. Das zurückbleibende Öl lösten wir unter Zusatz von wenig absolutem Äthanol in warmem Petroläther. Beim Abkühlen schieden sich weisse Kristalle aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren Smp. 84–85° (Lit. 3): 83–86°. Ausbeute 60%.

*Hydrochlorid von VI.* In eine Lösung von ca. 200 mg Base in Äthanol leiteten wir trockenen Chlorwasserstoff ein; nach wenigen Min. destillierten wir den Alkohol im Vakuum ab. Um die letzten Reste von überschüssigem Chlorwasserstoff zu entfernen, versetzten wir mehrmals mit Benzol und destillierten dieses möglichst heiss unter Vakuum ab. Aus Äthanol Smp. 233–234° (Lit. 3), Smp. 233° Zers.).

*Di-(dimethylamino)-sulfonal VIII.*  $R = -N(CH_3)_2$ . Eine auf –15° abgekühlte Lösung von 4 g Dichlorsulfonal in Äther/Äthanol 1:2 versetzten wir portionenweise mit 10 g Dimethylamin. Unter geringer Erwärmung bildete sich nach kurzer Zeit ein weisser, kristalliner Niederschlag. Nach Zugabe des Amins liessen wir die Temperatur langsam auf 0° steigen und schüttelten von Zeit zu Zeit gründlich durch. Nach Stehen über Nacht erhitzen wir langsam auf 60° und dampften das Lösungsmittel im Vakuum vollständig ab. Zur Entfernung des überschüssigen Dimethylamins versetzten wir mit 2-n. Natronlauge und erhitzen 1 Std. im Vakuum auf ca. 50°. Die zurückbleibende ölige Masse wurde in 2-n. Salzsäure und Chloroform aufgenommen. Die Chloroformschicht hinterliess keinen Rückstand. Aus der sauren wässrigen Phase isolierten wir nach dem Neutralisieren mit Natronlauge 3,8 g eines gelblichen Öles, das auf Zusatz von etwas Petroläther kristallisierte. Aus Petroläther, Smp. 73°, Ausbeute 82%.

Hergestellte substituierte Aminosulfonale:  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{SO}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-R})_2$

R =	Smp.		Ausbeute aus Dichlorid		Ausbeute an Base aus Diäthylensulfonal %	Analysenresultate					
	Base	Hydrochlorid	Base %	Diäthylensulfonal %		% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	% N ber.	% N gef.
	73°	213-14°	82	0		34,11	33,98	7,28	7,21	7,23	7,00
	ca. 0°	192-94°	81	Spuren	95	40,60	40,64	8,18	8,24	6,31	6,17
	Öl	177-78°	55	40		45,67	45,34	8,87	8,74	5,60	5,41
	—	—	Spuren	80	Spuren	—	—	—	—	—	—
	Öl	159-61°	43	48	92	48,92	48,94	9,45	9,32	4,96	4,84
	69-70°	177-79°	31	66		48,92	48,64	9,45	9,34	4,96	4,74
	—	—	Spuren	92	Spuren	—	—	—	—	—	—
	Öl	118-19°	Spuren	86	90	51,46	51,06	9,91	10,00	4,44	4,18
	93-93,5°	212-14°	93	Spuren	92	40,98	41,01	7,34	7,79	6,38	6,15
	74-76°	212-14°	94	Spuren		43,24	43,33	7,79	7,91	—	—
	—	—	Spuren	93	Spuren	—	—	—	—	—	—
	186°	213-14°	67	20		38,20	38,15	6,84	6,99	5,94	5,85

Die Produkte liessen sich nur bei Zimmertemperatur im Hochvakuum trocknen. Bei höherer Temperatur sublimierten sie unter Zersetzung.

Hydrochlorid (auf bekannte Weise hergestellt), Smp. 213–214°.

$C_{11}H_{28}O_4S_2N_2Cl_2$  Ber. C 34,11 H 7,28 N 7,23% Gef. C 33,98 H 7,21 N 7,00%

Die in der *Tab.* angegebenen substituierten Sulfonale wurden auf gleiche Weise hergestellt. Einige der angegebenen Verbindungen wurden auch aus Diäthylensulfonal und dem entsprechenden Amin in Benzollösung bereitet.

3. *Dihydroxysulfonal IX.* 4 g Diäthylensulfonal V wurden mit 20 ml gesättigtem Barytwasser 30 Min. auf 60–80° erwärmt. Nach dem Erkalten neutralisierten wir vorsichtig mit 2-n. Salzsäure und dampften im Vakuum ein. Den festen Rückstand extrahierten wir mehrmals mit heissem Chloroform und erhielten aus diesem 4 g (86%) Dihydroxysulfonal. Aus Chloroform Smp. 70–72°.

$C_7H_{16}O_6S_2$  Ber. C 32,29 H 6,19% Gef. C 32,29 H 6,25%

4. *Dimethoxysulfonal IXa.* Wir versetzten eine Lösung von 2 g Diäthylensulfonal in 50 ml Methanol mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 50 ml Methanol. Nach 48 Std. Stehen bei Zimmertemperatur setzten wir etwas Wasser zu und destillierten das Methanol im Vakuum ab. Die zurückbleibende wässrige Lösung extrahierten wir mit Chloroform. Letzteres wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Im Rückstand blieben 2,5 g (97%) Dimethoxysulfonal. Aus Methanol Smp. 81–82°.

$C_9H_{20}O_6S_2$  Ber. C 37,45 H 6,94% Gef. C 37,24 H 7,22%

5. *Cyclisches Aminosulfonal X.* Wir versetzten eine Lösung von 5 g Diäthylensulfonal in 500 ml Benzol tropfenweise mit 1,6 g n-Butylamin in 50 ml Benzol. Bei Zimmertemperatur schüttelten wir 24 Std. und extrahierten dann mit 2-n. Salzsäure. Nach Neutralisation mit 2-n. Natronlauge in Gegenwart von Eis schieden sich harzige Produkte aus. Wir gossen davon ab und extrahierten die alkalische Lösung mit viel Äther. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Destillieren des Lösungsmittels blieb X als Öl zurück, das in sein Hydrochlorid verwandelt wurde; aus Äthanol Smp. 142–144°. Ausbeute 42%.

$C_{11}H_{24}O_4C_2NCl$  Ber. C 39,58 H 6,94 N 4,19% Gef. C 39,60 H 7,07 N 3,99%

#### D. Resultate der pharmakologischen Prüfung

Diese Untersuchungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Firma Dr. A. WANDER AG, Bern, unter der Leitung von Dr. E. EICHENBERGER durchgeführt. Wir danken für die Freigabe der Resultate.

1. *Die spasmolytische Wirkung* wurde am isolierten Meerschweinchenileum, das durch Acetylcholin oder Histamin in einer Endkonzentration von  $10^{-7,4}$  mol. zur Kontraktion gebracht wurde, bestimmt.

Die untersuchten Verbindungen der Reihen VIII, IX und X ergaben eine 100-proz. lytische Wirkung bei einer Konzentration von  $10^{-5}$ -m. Ihre spasmolytische Wirkung ist somit sehr gering.

2. *Die hypnotische Wirkung* wurde an Ratten bestimmt.

Nach peroraler Applikation von 100 bzw. 200 mg/kg der Derivate gab man die Tiere in Glaszylinder und beobachtete ihre Reaktion bei der Drehung der Gläser. Die Effekte wurden mit Benadryl verglichen.

In Dosen bis zu 200 mg/kg zeigte keines der untersuchten Derivate eine hypnotische Wirkung.

Wie die Untersuchungen von BAUMANN & KAST<sup>2)</sup> zeigten, steigt die hypnotische Wirksamkeit der Sulfonale mit Abnahme ihrer Wasserlöslichkeit und Zunahme der chemischen Stabilität. Alle von uns durch Einführung von hypnophoren Gruppen, wie Doppelbindungen, Halogen-, Hydroxy-, oder Alkoxygruppen gewonnenen Sul-

fonal-Derivate sind besser wasserlöslich und chemisch instabiler als Sulfonal. Die Theorie von BAUMANN trifft somit auch für die von uns hergestellten Derivate zu.

3. *Die analgetische Wirkung* wurde am Kaninchenzahn nach der von FLEISCH & DOLIVO<sup>14)</sup> beschriebenen, etwas modifizierten Methode durchgeführt.

Dabei wurden die Bohrlöcher der Schneidezähne mit Amalgamplomben ausgefüllt, an welche Elektroden angelegt wurden. Gemessen wurden die Stromstärken, die zu Schmerzauslösung führten. Als Vergleichssubstanz diente Pyramidon.

Bei der *i.v.*-Verabreichung von 10 mg/kg von VIII, R = -NC<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (Piperidyl), war eine geringere, mit 20 mg/kg XI *p.o.* eine ausgeprägte analgetische Wirkung festzustellen.

#### *Zusammenfassung*

1. Wir stellten eine Reihe von substituierten Sulfonalen mit Hydroxy-, Alkoxy- und Dialkylamino-Gruppen her.

2. Ihre pharmakologische Prüfung liess weder spasmolytische, noch hypnotische Eigenschaften erkennen. Nur zwei Derivate sind etwas analgetisch wirksam.

Pharmazeutisch-chemische Abteilung  
des Pharmazeutischen Instituts der ETH

---

<sup>14)</sup> A. FLEISCH & M. DOLIVO, Helv. physiol. pharmacol. Acta **11**, 305 (1953).