

s'avère extrêmement utile pour l'évaluation des propriétés moléculaires, et probablement la plus apte à permettre une étude approfondie des molécules paraffiniques. Elle a de plus l'avantage de permettre le choix entre différentes variantes, dont les plus simples, tel le cas 2, où un seul paramètre est introduit, conduisent déjà à une bonne approximation des valeurs expérimentales.

SUMMARY

The semi-empirical method proposed by SANDORFY for the determination of the energy levels of saturated molecules has been applied to the calculation of the heats of formation of paraffin molecules.

In the course of evaluating the most suitable parameters, the applications and limitations of the treatment are discussed.

CYANAMID EUROPEAN RESEARCH INSTITUTE,
Cologne, Genève

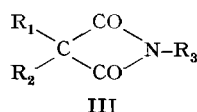
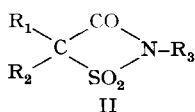
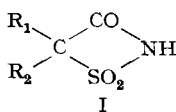
85. Auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen XXIX¹⁾
Über neuartige schwefelhaltige Heterocyklen: 4,4-Dialkyl-1,2-
thioazetidin-3-on-1,1-dioxide und 2,4,4-Trialkyl-1,2-thioazetidin-3-on-
1,1-dioxide

von **Bruno J. R. Nicolaus, Elvio Bellasio und Emilio Testa**

(30. XII. 61)

Einleitung

Im Rahmen einer Untersuchung über Substanzen, die potentiell auf das Zentralnervensystem wirksam sind, und zugleich einiger Betrachtungen über chemische Struktur und pharmakologische Wirkung haben wir verschiedene 4,4-Dialkyl-1,2-thioazetidin-3-on-1,1-dioxide (I) und 2,4,4-Trialkyl-1,2-thioazetidin-3-on-1,1-dioxide (II) hergestellt. Diese Verbindungen, die nachfolgend kurz Sulfonylacetimide genannt werden, sind sehr nahe mit den Azetidin-2,4-dionen III verwandt, welche sowohl EBNÖTHER und Mitarbeiter als auch wir vor kurzem beschrieben haben²⁾. Unter den letzteren (III) wurden zahlreiche pharmakologisch wirksame Verbindungen gefunden und ihre Erforschung wird zur Zeit weitergeführt³⁾.

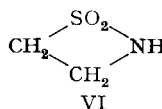
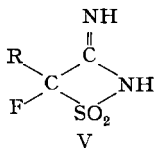
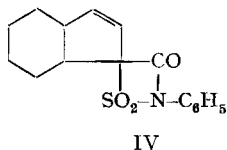


¹⁾ XXVIII. Mitt.: G. CIGNARELLA, G. F. CRISTIANI & E. TESTA, Liebigs Ann. Chem., in Vorbereitung.

²⁾ A. EBNÖTHER, E. JUCKER, E. RISSI, J. RUTSCHMANN, E. SCHREIER, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, Helv. 42, 918 (1959); E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & L. MARIANI, Helv. 42, 2370 (1959).

³⁾ E. TESTA & L. FONTANELLA, Liebigs Ann. Chem., in Vorbereitung.

Die neuen di- und trisubstituierten Thioazetidinon-dioxide I bzw. II leiten sich formell von den Azetidin-2,4-dionen III (Malonimiden) durch Ersatz einer CO-Gruppe durch einen SO_2 -Rest ab. Die bemerkenswerten experimentellen Schwierigkeiten, welche wir bei der Herstellung der Sulfonylacetimide sowie ihrer Zwischenprodukte angetroffen haben, und die auffallende Unbeständigkeit mehrerer der letzteren dürften daran schuld sein, dass diese viergliedrigen Heterocyclen mit zwei benachbarten Heteroatomen bis heute noch nicht systematisch untersucht worden sind. Nach unserer Kenntnis sind nämlich nur das Spiroderivat⁴⁾ IV und der fluorhaltige Abkömmling⁵⁾ V beschrieben worden, sowie das allen diesen Verbindungen zugrunde liegende unsubstituierte 1,2-Thioazetidin-1,1-dioxid oder Anhydrotaurin⁶⁾ (VI).



Synthese und Eigenschaften von Sulfonylacetimiden

Sulfonylacetimide I lassen sich überraschend einfach aus disubstituierten Sulfonylessigsäure-dichloriden XII und Ammoniak herstellen. Bei dieser Reaktion wäre in erster Linie die Bildung der offenkettigen Diamide über die Mono-carbonsäure- oder -sulfonsäureamide zu erwarten. Die Bildung des sicher gespannten Vierringes verlangt, dass die zweite Säurechloridgruppe intramolekular mit der bereits amidierten Gruppe reagiert. Die Entstehung der Sulfonylacetimide wird sowohl von der Natur der eingesetzten Base wie von den sterischen Verhältnissen bedingt. So wurden die gewünschten Sulfonylacetimide ausschliesslich mit Ammoniak und disubstituierten Sulfonylessigsäure-dichloriden erhalten; Versuche, aus aliphatischen oder aromatischen Aminen bzw. aus monosubstituierten Sulfonylessigsäure-dichloriden⁷⁾ die entsprechenden viergliedrigen Heterocyclen darzustellen, scheiterten. Dass der Ringschluss nur mit den α,α -disubstituierten Sulfonylessigsäuren gelang, beruht vermutlich auf der bedeutenden Änderung der Valenzwinkel in diesen Derivaten, was die Bildung des Ringsystems erleichtert (THORPE-INGOLD-Effekt⁸⁾). Andererseits dürften gewisse Momente kinetischer Natur eine Rolle spielen⁹⁾.

Zur Herstellung von XII sind wir von den teilweise neuen Säureanhydriden X ausgegangen, die wir durch Umsetzung der Säurechloride VIII mit den carbonsauren Natriumsalzen IX erhalten haben. Aus den Anhydriden X wurden die entsprechenden α,α -disubstituierten Sulfonylessigsäuren durch Sulfonierung mit konzentrierter

⁴⁾ O. SÜS, Liebigs Ann. Chem. 579, 133 (1953).

⁵⁾ H. H. GIBBS & M. I. BRO, Abstract of papers, 138th Meeting of Amer. Chem. Soc., S. 11 M (1960).

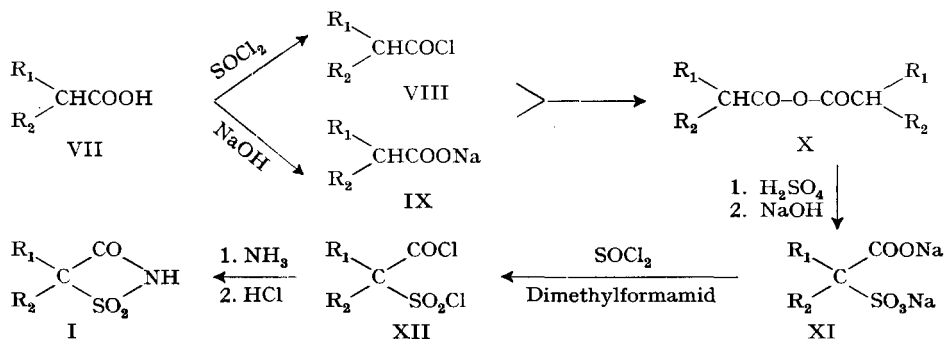
⁶⁾ H. F. PARK (to MONSANTO CHEMICAL Co.), U. S. Pat. 2709707 (1955), Chem. Abstr. 50, 5723 f (1956).

⁷⁾ B. J. R. NICOLAUS, E. BELLASIO & E. TESTA, Annali di Chimica, in Vorbereitung.

⁸⁾ C. K. INGOLD, J. chem. Soc. 119, 305, 951 (1921); M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 464 und 468, New York 1956; R. M. BEESLY, C. K. INGOLD & J. F. THORPE, J. chem. Soc. 107, 1080 (1915); C. A. R. KON, A. STEVENSON & J. F. THORPE, *ibid.* 121, 650 (1922); C. K. INGOLD, B. W. LANFEAR & J. F. THORPE, *ibid.* 123, 3140 (1923).

⁹⁾ T. C. BRUCE & U. K. PANDIT, J. Amer. chem. Soc. 82, 5859 (1960).

Schwefelsäure bei ca. 100° hergestellt; sie wurden als Na-Salze XI isoliert. Diese im allgemeinen glatt verlaufende Reaktion schlug beim α, α -Dibenzyl- und beim α, α -Diisopropyl-Derivat (wohl infolge sterischer Hinderung) fehl.



Die Sulfonylessigsäure-dichloride XII wurden aus den entsprechenden Dinatriumsalzen XI mit Thionylchlorid und kleinen Mengen Dimethylformamid als Katalysator¹⁰⁾ hergestellt. Thionylchlorid allein oder andere Chlorierungsmittel wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid ergaben wesentlich schlechtere Ausbeuten. Die α, α -disubstituierten Sulfonylessigsäure-dichloride XII sind dünnflüssige, im Hochvakuum destillierbare Öle von stechendem Geruch, welche sich beim Lagern oder beim Erhitzen leicht unter Abspaltung von SO_2 zersetzen; ihre Herstellung in grösseren Mengen ist besonders schwierig. Der Ringschluss wurde in einem grossen Überschuss von flüssigem Ammoniak durchgeführt, welches gleichzeitig als Lösungsmittel diente. Es entstehen hierbei die Ammoniumsalze der stark sauren Sulfonylacetimide, die beim Behandeln mit Mineralsäuren in die freien Imide I übergehen. Diese sind meist tieferschmelzende oder flüssige, in Wasser und organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Verbindungen, die sich im Vakuum unzersetzt destillieren bzw. sublimieren lassen. Sie sind bedeutend stärker sauer als die entsprechenden 2,4-Azetidindione (III, $R_3 = H$); im Gegensatz zu den letzteren lösen sie sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf.

Die Konstitution der Sulfonylacetimide I geht aus der Bruttoformel, dem Molekulargewicht und dem Verhalten bei Hydrolyse und Reduktion eindeutig hervor.

Die IR.-Spektren, welche andernorts¹¹⁾ ausführlich behandelt werden, zeigen charakteristische Absorptionsbanden bei 3405–3385 cm^{-1} (NH-stretching), 1790–1785 cm^{-1} (C=O-stretching), 1360–1350 cm^{-1} (SO_2 -stretching asymm.) und 1150–1135 cm^{-1} (SO_2 -stretching symm.), welche mit der vorgeschlagenen Formulierung I im Einklang stehen (vgl. Fig. 1). Gegen hydrolytischen Angriff sind die Imide I bedeutend widerstandsfähiger als die entsprechenden 2,4-Azetidindione III: während z. B. der Imidring der letzteren schon bei Zimmertemperatur durch eine gesättigte Lösung von Ammoniak in Methanol geöffnet wird, werden die Sulfonylacetimide I unter diesen Bedingungen nicht verändert. Dagegen wird der Imidring beim Erhitzen mit wasserfreiem Hydrazin in äthanolischer Lösung unter Bildung der gemischten Carbonsäurehydrazid-sulfonsäureamide XVIII geöffnet.

¹⁰⁾ H. H. BOSSHARD, R. MORY, H. SCHMID & HCH. ZOLLINGER, *Helv.* 42, 1653 (1959).

¹¹⁾ G. G. GALLO, C. R. PASQUALUCCI und G. TUAN, in Vorbereitung.

Beim längeren Kochen in überschüssiger verdünnter Natronlauge werden die Sulfonylacetimide I unter Bildung nicht näher definierter Produkte verändert; in neutraler wässriger Lösung werden die Natriumsalze der Sulfonylacetimide auch beim längeren Erhitzen nicht angegriffen. Diese bemerkenswerte Beständigkeit dürfte mit dem ausgeprägten Säurecharakter von I zusammenhängen. Der Sulfonylacetimidring ist empfindlicher gegen Säuren; in verdünnter Salzsäure wird der Ring

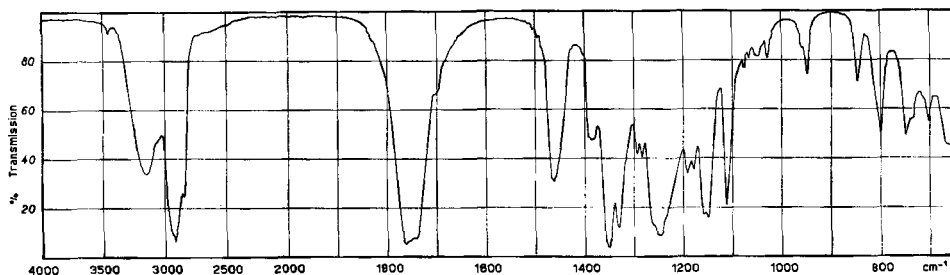
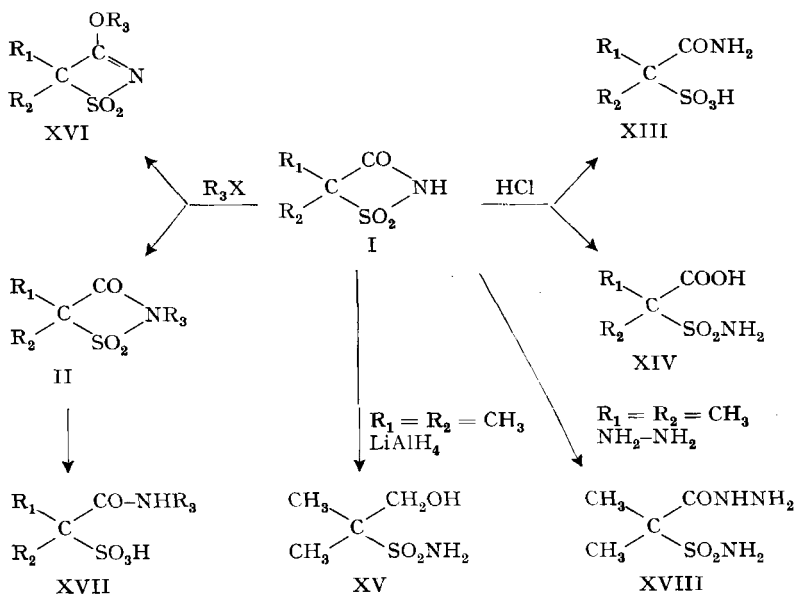


Fig. 1. I.R.-Spektrum von 4,4-Dimethyl-1,2-thioacetidin-3-on-1,1-dioxid (I) in Nujol



der am Stickstoff nicht substituierten Derivate I teils an der Kohlenstoff-Stickstoff-, teils an der Schwefel-Stickstoff-Bindung aufgespalten, wobei in etwa gleichen Mengen die Sulfonsäureacetamide XIII bzw. Sulfonylamidoessigsäuren XIV gebildet werden. Bei den N-alkylierten Sulfonylacetimiden II hingegen erfolgt die salzsaure Hydrolyse bevorzugt zwischen dem Schwefel und dem Stickstoff unter Bildung der Sulfonsäure-N-alkylacetamide XVII. Von Lithiumalanat wird der Sulfonylacetimidring unabhängig von der Substitution am Stickstoff unter Bildung mehrerer noch nicht identifizierter Spaltprodukte geöffnet. In einem Fall ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$) gelang es uns jedoch, als Reduktionsprodukt β, β -Dimethyl- β -amidosulfonyl-äthanol (2-Methyl-2-amido-

sulfanyl-propanol-(1), XV) zu isolieren. Die Sulfonylacetimide I lassen sich durch verschiedene Mittel alkylieren. Diazomethan oder *i*-C₃H₇J reagieren grösstenteils (ca. 80%) am Stickstoff (\rightarrow II) und in kleinerem Ausmass (ca. 20%) am Sauerstoff der Carbonylgruppe (Imidform) (\rightarrow XVI). Mit anderen Alkyljodiden entstehen zur Hauptsache die N-Alkylabkömmlinge, während sich die O-Derivate XVI höchstens in Spuren bilden dürften. Die letzteren sind als Abkömmlinge der Enolform der Sulfonylacetimide auch vom theoretischen Standpunkt aus interessant, da die bereits hohe Ringspannung dieser viergliedrigen Heterocyclen durch die hinzugekommene Doppelbindung noch erhöht wird. Die Konstitution der O-Alkyllderivate XVI ergibt sich aus der Bruttoformel und den Ergebnissen der O-CH₃- und der N-CH₃-Bestimmung. Ihre IR.-Absorptionsspektren, welche andernorts¹¹⁾ ausführlich behandelt werden, zeigen keine Bande bei 1780 cm⁻¹ (C=O-stretching), sondern eine scharfe Bande bei ca. 1600 cm⁻¹ (C=N-stretching), was im Einklang mit der vorgeschlagenen Formulierung steht (vgl. Fig. 2).

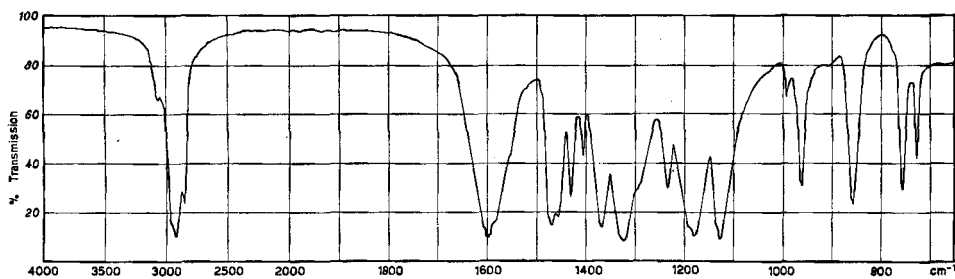


Fig. 2. IR.-Spektrum von 3-Methoxy-4,4-dimethyl-4H-1,2-thioazet-1,1-dioxid (XVI) in Nujol

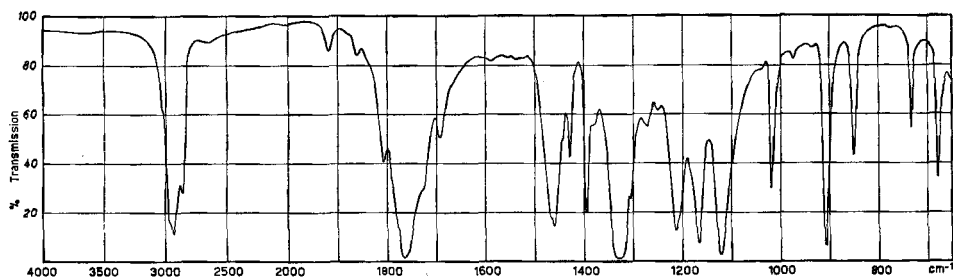


Fig. 3. IR.-Spektrum von 2,4,4-Trimethyl-1,2-thioazetidin-3-on-1,1-dioxid (II) in Nujol

Die Trialkyl-sulfonylacetimide II sind neutrale, tiefschmelzende oder flüssige, in organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Verbindungen, die sich im Vakuum unzersetzt destillieren oder sublimieren lassen. Die IR.-Absorptionsspektren gleichen denen der am Stickstoff unsubstituierten Sulfonylacetimide mit Ausnahme der Bande bei 3405–3385 cm⁻¹ (NH-stretching), welche erwartungsgemäss fehlt (vgl. Fig. 3). Durch die Alkylierung wird der Imidring empfindlicher gegen alkalische Hydrolyse, ausserdem erfolgt der hydrolytische Angriff wie schon oben erwähnt sowohl in saurem wie in alkalischem Medium bevorzugt an der Schwefel-Stickstoff-Bindung unter Bildung der sekundären Dialkyl-sulfonylessigsäureamide XVII. Bei der Reduktion der

N-Alkylimide II mit Lithiumalanat wurden mehrere meistens schwefelfreie Produkte erhalten, welche nicht näher untersucht wurden.

Die Sulfonylacetimide I eignen sich nicht als saure Komponenten für MANNICH-Reaktionen¹²⁾; bei entsprechenden Versuchen haben wir nur hochpolymere neutrale Produkte erhalten.

Wir danken Prof. R. FUSCO für wertvolle Diskussionen während der Ausführung dieser Arbeit und Fr. Dr. A. WITTEGNS für die fleissige Hilfe bei der Redaktion des Manuskriptes. Die Analysen bzw. die Aufnahme der IR.-Spektren sind in unserem organisch-analytischen (Dr. G. PELLIZZA), mikroanalytischen (Herr A. RESTELLI) und physikalisch-chemischen Laboratorium (Dr. G. G. GALLO) durchgeführt worden.

Experimenteller Teil

Wir beschränken uns im folgenden auf die Beschreibung weniger typischer Beispiele, aus denen die Arbeitsweise bei der Herstellung der in den Tabellen 1–5 aufgeführten Verbindungen ersichtlich ist. Diese Tabellen enthalten die Struktur- und Bruttoformeln, das Molekulargewicht sowie Angaben über Ausbeuten, Smp., Sdp. und Analysendaten. Die IR.-Spektren der flüssigen Produkte wurden ohne Lösungsmittel, diejenigen der festen Produkte in Nujol aufgenommen.

1) *Dialkyllessigsäureanhydride (X) aus den Säuren VII über die Chloride VIII und die Natriumsalze IX (Tabelle 1, Nr. 1–7)*. Die Dialkyllessigsäurechloride wurden aus den Säuren mit Thionylchlorid hergestellt.

a) *Wasserfreies Diäthyllessigsäures Natrium*: Die Lösung von 18,9 g Natrium in 300 ml Äthanol wird mit 95 g Diäthyllessigsäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird wiederholt mit Benzol versetzt und zur Trockne verdampft. Dann wird er fein gemahlen und im Vakuum von den letzten Spuren Lösungsmittel befreit. Ausbeute 110 g.

b) *Diäthyllessigsäureanhydrid¹³⁾*: 110 g diäthyllessigsäures Natrium werden bei Zimmertemperatur in 500 ml Benzol gut angerührt und tropfenweise mit 115 g Diäthyllessigsäurechlorid versetzt, wobei die Temperatur bis auf 65° steigt. Hierauf wird 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit 250 ml Eiswasser gut geschüttelt, dann wird die benzolische Schicht über Glaubersalz getrocknet, eingedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp. 115°/10 Torr. Ausbeute 132 g.

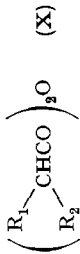
2) *Dialkylsulfonylessigsäuren (XI) aus den Dialkyllessigsäureanhydriden (X)*. (Tabelle 2, Nr. 1–5). – *Diäthylsulfonylessigsäure*: 128 g (0,603 Mol) Diäthyllessigsäureanhydrid werden bei 20 bis 35° mit 35 g konz. Schwefelsäure unter gutem Rühren versetzt (schwache Erwärmung) und hierauf auf 90° erhitzt bis eine in Wasser gelöste Probe in salpetersäurem Medium mit Bariumchlorid keine Fällung mehr gibt (ungefähr 1 Std.). Man kühlt dann auf Zimmertemperatur ab, fügt weitere 3 g Schwefelsäure zur Reaktionsmischung und erhitzt sie wieder auf 90° bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaktion. Dies ist der Fall nach Zugabe von insgesamt 47,3 g Schwefelsäure (0,473 Mol; molares Verhältnis Schwefelsäure: Anhydrid = 0,784). Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und mehrmals mit Äther ausgezogen. Die ätherischen Auszüge enthalten die bei der Sulfonylierung freigewordene Diäthyllessigsäure. Die wässrige Phase wird durch Zugabe einer Lösung von 38,6 g Natriumhydroxid in 120 ml Wasser auf pH 8 eingestellt und hierauf zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird in 200 ml heissem Wasser gelöst, mit Tierkohle behandelt und mit 325 ml Äthanol versetzt. Man erhält eine erste Fraktion von 65 g diäthylsulfonylessigsäurem Natrium. Durch Zugabe weiterer 300 ml Äthanol zu den Mutterlaugen erhält man weitere 27 g Salz. Totalausbeute 92 g.

3) *Dialkylsulfonylessigsäure-dichloride (XII) aus den Dialkylsulfonylessigsäure-dinatriumsalzen (XI) (Tabelle 3, Nr. 1–5)*. – *Diäthylsulfonylessigsäure-dichlorid*: 48 g diäthylsulfonylessigsäures Natrium werden unter gutem Rühren mit 180 ml Thionylchlorid und 3,6 ml Dimethylformamid versetzt und langsam auf 70° erhitzt. Bald setzt eine lebhaft Gasentwicklung ein, durch welche die Reaktionsmasse stark abgekühlt wird. Die letztere wird rasch flüssig, dann nach einiger Zeit

¹²⁾ B. REICHERT, Die MANNICH-Reaktion, Springer-Verlag 1959.

¹³⁾ M. FREUND & P. HERMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, 189 (1890).

Tabelle 1. Dialkyllessigsäureanhydride



Nr.	R ₁	R ₂	Bruttoformel	Sdp. °C/Torr oder Smp. °C (krist. aus)	Ausbeute %	Literatur
1	CH ₃	CH ₃	C ₈ H ₁₄ O ₃	81-86/23 77 /19	81	14)
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₂ O ₃	115,5/10	89	13)
3(1)	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₃₀ O ₃	120/0,8	91,5	-
4(1)	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₃₀ O ₃	105/0,4	65,5	-
5(1)	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₂₀ H ₃₈ O ₃	137-141/0,2	84	-
6	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₃₀ O ₃	125-130/0,6	96	15)
7	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₃₂ H ₅₀ O ₃	74-75 (Ligroin)	73	16)

(1) Im IR. charakteristische Absorptionsbanden, welche mit der vorgeschlagenen Formulierung in Einklang sind.

Tabelle 2. Dialkylsulfonlessigsäure-dinatriumsalze



Nr.	R ₁	R ₂	Bruttoformel	Krist. aus	Ausbeute %	Elementaranalyse							
						Berechnet %			Gefunden %				
						C	H	S	Na	C	H	S	Na
1	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₆ O ₅ SNa ₂ (212,15)	Äthanol 70-proz.	76	22,64	2,85	15,11	21,68	22,48	3,00	14,96	21,46
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₀ O ₅ SNa ₂ (240,20)	Äthanol 80-proz.	73	30,00	4,19	13,34	19,15	30,27	4,25	13,35	19,17
3	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₄ O ₅ SNa ₂ (268,26)	Wasser	64	35,81	5,26	11,95	17,14	35,91	5,37	11,82	17,36
4	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₈ O ₅ SNa ₂ (296,31)	Wasser	74	40,53	6,12	10,82	15,52	40,59	5,96	10,15	15,48
5	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₄ O ₅ SNa ₂ (268,26)	Äthanol/Wasser	75	35,81	5,26	11,95	17,14	(1)	(1)	11,93	17,14

(1) Diese Verbindung ergab bei der CH-Bestimmung merkwürdigerweise etwas schwankende Werte.

halb fest und schliesslich nach längerem Erhitzen wieder dünnflüssig. Hierauf erwärmt man noch 40 Min. bei 70–75°. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, vom anorganischen Material abfiltriert und eingedampft. Rohausbeute 43 g Öl, die vorsichtig im Vakuum destilliert wurden. Sdp. 93–94°/2 Torr. Ausbeute an analysenreinem Produkt 38,7 g. Das IR.-Spektrum zeigt charakteristische Absorptionsbanden bei 1780 cm^{-1} (C=O-stretching), 1382 cm^{-1} (SO_2 asymm.) und 1180 cm^{-1} (SO_2 symm.).

4) *Dialkylsulfonylacetimide (I) aus den Dialkylsulfonylessigsäure-dichloriden (XII) und Ammoniak (Tabelle 4, Nr. 1–5).* – *Diäthylsulfonylacetimid*: Unter gutem Rühren lässt man die Lösung von 35 g Diäthylsulfonylessigsäure-dichlorid in 50 ml Äther zu 150 ml flüssigem Ammoniak tropfen. Unter Erwärmung beginnt sofort die Ausscheidung von festem Material. Man verdampft hierauf das überschüssige Ammoniak, setzt 150 ml Äther hinzu und lässt über Nacht stehen. Am nächsten Morgen erhitzt man noch 4 Std. unter Rückfluss, wobei der halb feste Niederschlag ganz erstarrt, und filtriert. Die ätherische Lösung enthält wenig Öl, welches im IR.-Spektrum die charakteristischen SO_2 -Banden bei 1350 cm^{-1} und 1150 cm^{-1} nicht mehr enthält und somit aus dem Dichlorid durch Abbau entstanden sein muss. Der feste Rückstand (43 g) besteht aus einem Gemisch von Ammoniumchlorid und dem Ammoniumsalz des Diäthylsulfonylacetimid. Man löst ihn in 100 ml Wasser, setzt 100 ml 10-proz. Salzsäure zu und extrahiert mehrmals mit CHCl_3 -Äthanol 9:1. Die vereinigten Auszüge werden im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (18 g) kristallisiert in der Kälte. Zur weiteren Reinigung kann das Diäthylsulfonylacetimid entweder im Hochvakuum sublimiert, oder bei 1 Torr und 132–138° destilliert, oder aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert werden. Smp. 63°. Ausbeute 17 g. Im IR. Banden bei 1760 cm^{-1} (C=O-stretching), 1350 cm^{-1} und 1150 cm^{-1} (SO_2 -Schwingungen).

5) *α, α, N -Trialkylsulfonylacetimide (II) aus den Dialkylsulfonylacetimid (I) (Tabelle 5, Nr. 1–10).* – a) *Mit Alkyljodiden.* – *α, α, N -Trimethylsulfonylacetimid*: 1 g Dimethylsulfonylacetimid und 2,31 g Pottasche werden in 30 ml Aceton zum Sieden erhitzt. Nach 5 Min. fügt man 4,75 g Methyljodid zu und erhitzt 8 Std. unter Rückfluss. Nach 6 Std. setzt man weitere 2 g Methyljodid zu. Man filtriert hierauf in der Hitze ab und wäscht den anorganischen Rückstand mit Aceton gründlich aus. Die Lösung wird in Vakuum abgedampft und der Rückstand zweimal mit je 3 ml Wasser ausgewaschen. Der feste Rückstand ist nun frei vom anorganischen Material und von Spuren des Ausgangsproduktes, und wird aus Äther mehrmals umkristallisiert. Smp. 134–136°, Ausbeute: 0,6 g.

b) *Mit Dimethylsulfat nach SCHOTTEN-BAUMANN.* – *α, α, N -Trimethylsulfonylacetimid*: Die Lösung von 5,21 g Dimethylsulfonylacetimid in 60 ml Wasser wird mit 10-proz. Natronlauge phenolphthaleinalkalisch gestellt. Unter gutem Rühren fügt man bei 13° 4,41 g Dimethylsulfat hinzu, wobei sich nach kurzer Zeit ein Öl abscheidet. Man versetzt die Reaktionsmischung mit weiteren 5,21 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser und mit 4,4 g Dimethylsulfat und rührt noch 2 Std. Die Mischung wird mit 300 ml Äther in mehreren Portionen ausgezogen, die ätherische Lösung wird mit Wasser ausgewaschen, über Glaubersalz getrocknet und auf 10 ml eingeeengt. Es kristallisieren 1,5 g α, α, N -Trimethylsulfonylacetimid vom Smp. 133–135°, welche auch im IR.-Spektrum mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch sind.

c) *Mit Diazomethan in Äther.* – *α, α, N -Trimethylsulfonylacetimid und α, α, O -Trimethylsulfonylacetimid (XVI)*: Die Lösung von 12 g Dimethylsulfonylacetimid in 1000 ml Äther wird mit ätherischen Diazomethanlösung in der Kälte bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Man lässt 1 Std. bei 0° stehen und zersetzt dann den Überschuss an Diazomethan mit wenig Eisessig. Die ätherische Lösung wird auf 100 ml eingeeengt, wobei 5 g α, α, N -Trimethylsulfonylacetimid (II) auskristallisieren; Smp. 133–136°; IR.-Spektrum identisch mit dem des nach a) erhaltenen Produktes. Beim Einengen auf 50 ml erhält man weitere 2,6 g II.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3\text{NS}$	Ber. C 36,79	H 5,55	N 8,58	S 19,64	O- CH_3 0	N- CH_3 9,2 %
(163,19)	Gef. „ 37,00	„ 5,53	„ 8,66	„ 19,91	„ 0	„ 8,86% ¹⁷⁾

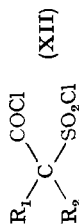
¹⁴⁾ P. TOENNIS & A. STAUB, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 850 (1884).

¹⁵⁾ JAMES W. FISHER, Brit. Pat. 570271 (1945), Chem. Abstr. 40, 5445f (1946).

¹⁶⁾ P. VERKADE, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 37, 315 (1918).

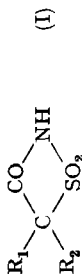
¹⁷⁾ Die N-Methyl-Mikroanalyse wurde von H. FROHOFER, Chemisches Institut der Universität Zürich, in dankenswerter Weise ausgeführt.

Tabelle 3. Dialkylsulfonylessigsäure-dichloride



Nr.	R ₁	R ₂	Bruttoformel	Sdp. °C/Torr	Ausbeute %	Elementaranalyse							
						Berechnet %			Gefunden %				
						C	H	Cl	S	C	H	Cl	S
1	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₇ O ₃ SCl ₂ (206,07)	99-101/1,13	72	23,31	3,42	34,41	15,56	23,26	3,15	34,02	15,24
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₀ O ₃ SCl ₂ (233,12)	91-92/2	79	30,91	4,32	30,41	13,75	30,82	4,76	30,14	13,43
3	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₄ O ₃ SCl ₂ (261,17)	100/0,4	90	36,78	5,40	27,15	12,27	36,90	5,53	27,11	12,35
4	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₈ O ₃ SCl ₂ (289,22)	85/0,2	91	41,52	6,27	24,51	11,08	41,37	6,25	24,25	11,24
5	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₄ O ₃ SCl ₂ (261,17)	87/0,2	90	36,78	5,40	27,15	12,27	37,71	5,60	26,86	12,55

Tabelle 4. α,α-Dialkylsulfonylacetamide



Nr.	R ₁	R ₂	Bruttoformel	Smp. °C (krist. aus) Sdp. °C/Torr	Ausbeute %	Elementaranalyse							
						Berechnet %			Gefunden %				
						C	H	N	S	C	H	N	S
1(°)	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₇ O ₃ NS (149,17)	149-151 (Äthanol-Petroläther)	47	32,20	4,73	9,39	21,49	31,95	4,70	9,32	21,50
2(°)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁ O ₃ NS (177,22)	63 (Chloroform-Petroläther)	23	40,66	6,25	7,90	18,09	40,86	6,56	8,10	18,26
3	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₅ O ₃ NS (205,27)	88-89 (Petroläther)	36	46,80	7,36	6,82	15,62	46,69	7,53	6,72	15,95
4(°°)	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₈ O ₃ N ₂ NS ₂ ·2H ₂ O (291,35)	—	34	41,22	7,60	4,80	—	41,27	7,73	4,65	—
5	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₅ O ₃ NS (205,27)	115-120/0,2 (Petroläther)	30	46,80	7,36	6,82	15,62	48,54	7,59	6,92	15,88

(°) Ammoniumsals C₄H₁₀O₃N₂S (166,2), Smp. 228-230°. N(bas.) Ber. 8,43% Gef. 8,26%.

(°°) Mol.-G. Gef. 185 (Rast).

(°°°) Natriumsals mit 2 Mol. H₂O Ber. 12,36% Gef. 12,18% (nach K. FISCHER).

Die ätherischen Mutterlaugen werden eingedampft. Der ölige Rückstand besteht laut IR.-Spektrum aus einer Mischung von O-Methyl- und N-Methyl-Verbindung. Er wird in 20 ml Methanol gelöst. Beim Abkühlen der Lösung auf 0° fallen noch 0,8 g N-Methylverbindung vom Smp. 130–133° aus. Die methanolischen Mutterlaugen werden eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird im Kugelrohr dreimal bei 0,2 Torr destilliert. Im Vorlauf gehen noch Spuren der N-Methylverbindung über, während die zweite Fraktion (Badtemperatur 70–85°) aus praktisch reiner O-Methylverbindung besteht. Das ölige Produkt wird in 20 ml Äther gelöst, filtriert, und das Filtrat auf 5 ml eingeengt. Man erhält 0,9 g α, α -O-Trimethylsulfonylacetimid vom Smp. 88°.

$C_5H_9O_3NS$	Ber. C 36,79	H 5,55	N 8,58	S 19,64	O-CH ₃ 19,02%
(163,19)	Gef. „ 36,97	„ 5,94	„ 8,74	„ 19,37	„ 19,13%

d) Mit Benzylchlorid und Triäthylamin. – α, α -Dimethyl-N-benzyl-sulfonylacetimid: Die Lösung von 1,0 g Dimethylsulfonylacetimid und 2,03 g Triäthylamin in 50 ml Aceton wird bei 10–20° tropfenweise mit 2,55 ml Benzylchlorid versetzt. Hierauf fügt man eine kleine Menge Kaliumjodid hinzu, lässt 4 Tage stehen, filtriert vom ausgefallenen Triäthylamin-hydrochlorid ab und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit 5 ml Wasser und 5 ml Petroläther gut verrieben und dann abgesaugt. Der feste Rückstand wird getrocknet und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 0,7 g, Smp. 85–87°.

6. Umsetzungen und Umsetzungsprodukte von Sulfonylacetimiden. Natriumsalz des α -Butyl- α -äthyl-sulfonylacetimids. Die wässrige Suspension von 3 g rohem α -Butyl- α -äthyl-sulfonylacetimid, welches aus dem entsprechenden Säuredichlorid und Ammoniak nach der eingangs beschriebenen allgemeinen Methode als Öl erhalten wurde, wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 7 eingestellt, mit Äther ausgezogen und die wässrige Phase nach einer Tierkohlebehandlung lyophilisiert. Das erhaltene Salz erstarrt beim Anreiben mit wasserfreiem Äther und wird abfiltriert. Praktisch farbloses Pulver, leicht löslich in Aceton und Essigester. Aus Essigester-Isopropyläther erhält man prächtige, sehr hygroscopische Nadeln. Zur Analyse wurde das Natriumsalz bei 80–90°/0,001 Torr getrocknet und hierauf an der Luft erkalten gelassen. Das so erhaltene Produkt enthält 1 Mol. Wasser (nach KARL FISCHER bestimmt) und ist nicht mehr hygroscopisch. IR.-Spektrum: Banden bei 1685 cm^{-1} (C=O-stretching), 1250 und 1150 cm^{-1} (SO₂).

$C_8H_{14}O_3NSNa, H_2O$	Ber. C 39,15	H 6,59	N 5,71	S 13,16	H ₂ O 7,34%
(245,28)	Gef. „ 39,17	„ 6,57	„ 5,60	„ 13,07	„ 6,93%

Auf ähnliche Art können auch die Alkalisalze der anderen Dialkylsulfonylacetimide hergestellt werden.

2-Methyl-2-amidosulfonyl-propanol-(1) (I, $R_1 = R_2 = CH_3$, $\rightarrow XV$). Die Lösung von 4,35 g Dimethylsulfonylacetimid in 160 ml wasserfreiem Äther wird mit einer Lösung von 2,1 g Lithiumalanat in 80 ml Äther versetzt. Man erwärmt einen Tag unter Rückfluss, zersetzt hierauf die Reaktionsmischung durch Zugabe von etwas festem Kohlendioxid und 3 ml Wasser, filtriert und engt die ätherische Lösung ein. In der Kälte kristallisiert eine farblose Verbindung vom Smp. 195–200°. Aus Isopropanol-Isopropyläther schöne Nadeln vom Smp. 200–202°. IR.-Spektrum: Banden bei 3520 cm^{-1} (OH-stretching), 1355 cm^{-1} und 1130 cm^{-1} (SO₂-vibrations), keine Bande im Gebiet vom 1685 cm^{-1} (C=O-stretching).

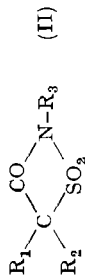
$C_4H_{11}O_3NS$	Ber. C 31,35	H 7,23	N 9,14	S 20,93%
(153,20)	Gef. „ 31,47	„ 7,27	„ 8,97	„ 20,61%

Saure Hydrolyse von α, α -Dimethylsulfonylacetimid ($I \rightarrow XIII + XIV$; $R_1 = R_2 = CH_3$). 5 g Dimethylsulfonylacetimid werden in 100 ml 3-proz. Salzsäure aufgeschlämmt und 4 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst und mit Äther versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Äthanol-Äther mehrmals umkristallisiert, Smp. 257–258°. Er erweist sich als das Ammoniumsalz des α -Methyl- α -sulfonylsäure-propionsäure-amides (XIII, $R_1 = R_2 = CH_3$). IR.-Spektrum: Banden bei 1680 cm^{-1} (Amid I), 1625 cm^{-1} (Amid II), 1200 cm^{-1} und 1040 cm^{-1} (SO₂-vibrations).

$C_4H_{12}O_4N_2S$	Ber. C 26,07	H 6,56	N 15,20	S 17,40%
(184,21)	Gef. „ 25,93	„ 7,13	„ 14,84	„ 17,01%

Die ersten alkoholischen Mutterlaugen werden zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird aus Aceton-Isopropyläther mehrmals umkristallisiert: α -Methyl- α -amidosulfonyl-propionsäure

Tabelle 5. α, α, N -Trialkylsulfonylacetamide



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel	Sdp. °C/Torr, oder Smp. °C (umkrist.)	Ausbeute %	Elementaranalyse							
							Berechnet %			Gefunden %				
							C	H	N	S	C	H	N	S
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉ O ₃ NS (163,19)	134-136 Äther	29 ^{a)} , 26 ^{b)} 70 ^{c)}	36,79	5,55	8,58	19,64	36,80	5,66	8,58	19,41
2	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₅	C ₆ H ₁₁ O ₃ NS (177,22)	79-81/0,1	35 ^{a)}	40,66	6,25	7,90	18,09	40,64	6,41	7,85	17,91
3	CH ₃	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₃ O ₃ NS (191,25)	62-63 (Petroläther)	31 ^{a)}	43,95	6,85	7,32	16,76	44,00	7,07	7,45	16,97
4	CH ₃	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₃ O ₃ NS (191,25)	55-56 (Petroläther)	—	43,95	6,85	7,32	16,76	44,21	6,97	7,51	16,55
5	CH ₃	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₈ H ₁₅ O ₃ NS (205,27)	59-60 (Petroläther)	19 ^{a)}	46,80	7,36	6,82	15,62	46,61	7,27	6,92	15,48
6	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₅ CH ₂	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ NS (239,29)	86 (Petroläther)	6 ^{a)} , 16 ^{d)}	55,20	5,44	5,85	13,40	55,01	5,63	5,76	13,40
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₇ H ₁₃ O ₃ NS (191,25)	68/0,4	37 ^{a)} , 53 ^{d)}	43,95	6,85	7,32	16,76	44,20	7,44	7,62	17,02
8	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	C ₉ H ₁₇ O ₃ NS (219,30)	80-85/0,2; 38-40 (Petroläther)	45	49,28	7,81	6,38	14,62	49,40	8,00	6,44	14,26
9	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	C ₁₁ H ₂₁ O ₃ NS (247,35)	85-90/0,4	53 ^{a)}	53,40	8,55	5,66	12,96	53,40	8,61	5,84	12,71
10	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₉ H ₁₇ O ₃ NS (219,30)	82-85/0,4	48 ^{c)}	49,28	7,81	6,38	14,62	49,53	8,28	6,68	14,85

^{a)} mit Diazomethan in Äther.

^{b)} mit Dimethylsulfat nach SCHOTTEN-BAUMANN.

^{c)} aus Alkylhalogenid und K₂CO₃ in Aceton.

^{d)} aus Triäthylamin und Benzylchlorid in Äther.

(XIV, $R_1 = R_2 = CH_3$) vom Smp. 167–168°. IR.-Spektrum: Banden bei 2561–2680 cm^{-1} (OH carboxylic-stretching), 3370 cm^{-1} und 3280 cm^{-1} (NH_2 -stretching), 1700 cm^{-1} (breit) (C=O stretching), 1340 cm^{-1} und 1175 cm^{-1} (SO_2 -vibrations).

$C_4H_9O_4NS$	Ber. C 28,73	H 5,42	N 8,37	S 19,18%
(167,18)	Gef. ,, 28,71	,, 5,62	,, 8,23	,, 19,23%

Hydrolyse von $\alpha, \alpha N$ -Trimethylsulfonylacetimid (II \rightarrow XVII; $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$). –

a) *Sauer*: 5 g Trimethylsulfonylacetimid werden in 100 ml 3-proz. Salzsäure aufgeschlämmt und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf in der Kälte mit Äther mehrmals ausgezogen, wobei man 0,6 g Ausgangsprodukt zurückgewinnt. Die wässrige Phase wird mit verd. Natronlauge auf pH 7 gestellt und im Vakuum eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird zwecks Entfernung des Wassers mit Benzol versetzt und eingedampft. Man nimmt in abs. Äthanol auf, filtriert und versetzt mit Äther. Man erhält das *Natriumsalz des α -Methyl- α -sulfonylsäure-propionyl-methylamides* (XVII).

$C_9H_{10}O_4NSNa$ (203,20)	Ber. C 29,55	H 4,96	N 6,89%	Gef. C 29,83	H 4,89	N 6,68%
-----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

b) *Alkalisch*: 3,26 g Trimethylsulfonylacetimid und 20 ml 1N NaOH werden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wird hierauf eingedampft und der Rückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert.

Die IR.-Spektren des sauren und des alkalischen Hydrolysenproduktes sind identisch; unter anderen Banden bei 1645 cm^{-1} (Amid I), 1555 cm^{-1} (Amid II), 1220 cm^{-1} und 1030 cm^{-1} (SO_3 -vibrations).

Hydrazinolyse von Dimethylsulfonylacetimid (I, $R_1 = R_2 = CH_3$, \rightarrow XVIII). 4,47 g I, 0,96 g wasserfreies Hydrazin und 60 ml Äthanol werden 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen filtriert man von wenig Unlöslichem ab, dampft im Vakuum ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Äthanol um. Man erhält das α -Methyl- α -amidosulfonyl-propionsäurehydrazid (XVIII) in schönen farblosen Nadeln vom Smp. 174–175°. IR.-Spektrum: Banden bei 1670 cm^{-1} (Amid I), 1540 cm^{-1} (Amid II), 1310 cm^{-1} und 1120 cm^{-1} (SO_3 -vibrations). Der basische Stickstoff wurde durch Titration mit Perchlorsäure, und die Hydrazinzahl jodometrisch bestimmt.

$C_4H_{11}O_3N_3S$	Ber. C 26,50	H 6,12	N 23,18	S 17,69	N (bas.) 7,72	$(NH_2)_2$ -Zahl 17,65%
(181,22)	Gef. ,, 26,31	,, 6,16	,, 23,49	,, 17,58	,, 7,63	,, 17,66%

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Aufbau von 4,4-Dialkyl-1,2-thioazetidin-3-on-1,1-dioxiden beschrieben, die Derivate eines bisher praktisch unbekanntenen viergliedrigen Heterocyclus mit zwei benachbarten Heteroatomen sind. Diese Substanzen werden aus den α, α -Dialkylsulfonylessigsäure-dinatriumsalzen über die entsprechenden Säuredichloride mit Ammoniak erhalten. Neben der Synthese wird über chemische und physikalische Eigenschaften dieser neuen Imide und ihrer noch nicht beschriebenen Zwischenprodukte, sowie über einige ihrer Umsetzungen berichtet.

Organisch-chemisches Laboratorium der LEPETIT S. p. A., Milano