

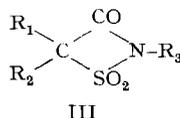
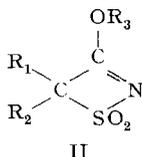
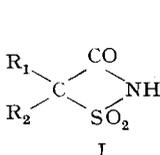
47. Auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen XXXV¹⁾ Über neuartige schwefelhaltige Heterocyclen II: Synthese und Eigenschaften der 3-Alkoxy-4,4-dialkyl-4*H*-1,2-thiazet-1,1-dioxide

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

(7. I. 63)

Einleitung

Im Rahmen unserer Untersuchungen über viergliedrige Heterocyclen mit zwei Heteroatomen haben wir die Synthese der 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 (III) beschrieben²⁾, welche nachfolgend kurz Sulfonylacetimide genannt werden. Die Sulfonylacetimide I lassen sich durch verschiedene Mittel alkylieren. Diazomethan oder *i*-C₃H₇J reagieren grösstenteils (ca. 80%) am Stickstoff (III; R₃ = CH₃, *i*-C₃H₇) und in kleinerem Ausmass (ca. 20%) am Sauerstoff der Carbonylgruppe (Iminolform) (II; R₃ = CH₃, *i*-C₃H₇). Mit anderen Alkyljodiden in Gegenwart von Alkalisalzen entstehen zur Hauptsache die N-Alkylabkömmlinge, während sich die O-Derivate II höchstens in Spuren bilden dürften. Die letzteren sind als Abkömmlinge der Enolform der Sulfonylacetimide auch vom theoretischen Standpunkt interessant, da die bereits hohe Ringspannung dieser viergliedrigen Heterocyclen durch die hinzugekommene Doppelbindung noch erhöht wird. Dieser Tatbestand hat uns veranlasst, die Alkylierung der Sulfonylacetimide I näher zu studieren und die Eigenschaften der Verbindungen II gründlicher zu untersuchen. In dieser Mitteilung wird über die Ergebnisse dieser Untersuchung berichtet.



Synthese und Eigenschaften der O-Alkylsulfonylacetimide II

Wie eingangs schon erwähnt, entstehen aus den α,α -Dialkylsulfonylacetimiden (I) (pK 2,8–3,0; C=O-stretching 1790–1785 cm⁻¹)³⁾ und Diazomethan in Äther Mischungen der O- und N-CH₃-Derivate²⁾. Dieses Verhalten ähnelt demjenigen des fünfgliedrigen Saccharins^{4) 5)} (pK 2,4; C=O-stretching 1725 cm⁻¹), welches unter ähnlichen Bedingungen ein Gemisch aus O-CH₃- und N-CH₃-Derivat im Verhältnis

¹⁾ XXXIV. Mitteilung: E. TESTA & L. FONTANELLA, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ B. J. R. NICOLAUS, E. BELLASIO & E. TESTA, Helv. 45, 717 (1962).

³⁾ G. G. GALLO, C. R. PASQUALUCCI & G. TUAN, Ann. Chimica 52, 352 (1962).

⁴⁾ F. ARNDT & H. SCHOLZ, Liebigs Ann. Chem. 510, 62 (1934); A. SCHÖNBERG, H. KALTSCHMITT & H. SCHULTEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 66, 244 (1933); G. HELLER, J. prakt. Chem. [2] 111, 3, 10 (1925).

⁵⁾ R. GOMPPER, Chem. Ber. 93, 187 (1960).

4:1 liefert, während Phtalimid, Succinimid, Glutarimid und Naphtalimid⁶⁾ nur am Stickstoff methyliert werden. Nach der Theorie von GOMPPER⁵⁾ 7) über den Verlauf der Methylierung von Carbonsäureamiden mit Diazomethan lässt sich das Verhalten eines Amides gegenüber Diazomethan aus seiner Acidität (Reaktionsgeschwindigkeit) und seiner C=O-Valenzschwingungsfrequenz im IR.-Spektrum (Ort der Methylierung) ableiten, wobei Amide oder cyclische Imide mit Carbonylfrequenzen im Bereich von 1730–1800 cm⁻¹ N-Methylierung erleiden. Diese Arbeitshypothese scheint nur beschränkte Gültigkeit bei unseren viergliedrigen Heterocyclen zu besitzen, welche Carbonylfrequenzen im Bereich von 1790–1785 cm⁻¹ aufweisen und mit Diazomethan sowohl am N wie auch am O methyliert werden.

Die α,α -Dialkylsulfonylacetimide (I) werden mit den normalen Alkyljodiden in Gegenwart von Alkalisalzen praktisch nur in die N-Alkylderivate III umgewandelt²⁾; dagegen bilden sich aus I bei Gegenwart von Silberoxid in guter Ausbeute die O-Alkylabkömmlinge II. Die O-Alkylierung scheint mit Isopropyljodid besonders leicht zu verlaufen, was die Vermutung nahelegt, es handle sich in diesem Fall um eine sterische Hinderung des Angriffs am Imidstickstoff. Interessanterweise verläuft aber die Alkylierung mit β -Diäthylaminoäthylchlorid auch in Gegenwart von Silberoxid ausschliesslich am Stickstoff, wobei aus α,α -Dimethylsulfonylacetimid (I; R₁ = R₂ = CH₃) in guter Ausbeute das α,α -Dimethyl-N-(β -diäthylaminoäthyl)-sulfonylacetimid (III; R₁ = R₂ = CH₃, R₃ = CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂) entsteht.

Die O-Alkylsulfonylacetimide II sind neutrale, tiefschmelzende oder flüssige, in organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Verbindungen, die sich im Vakuum unzersetzt destillieren oder sublimieren lassen. Die IR.-Absorptionsspektren besitzen, im Gegensatz zu denjenigen der N-Alkylsulfonylacetimide (III)²⁾ 3), keine Bande bei 1780 cm⁻¹ (C=O-stretching), sondern eine scharfe Bande bei ca. 1600 cm⁻¹ (C=N-stretching) (vgl. Fig. 1).

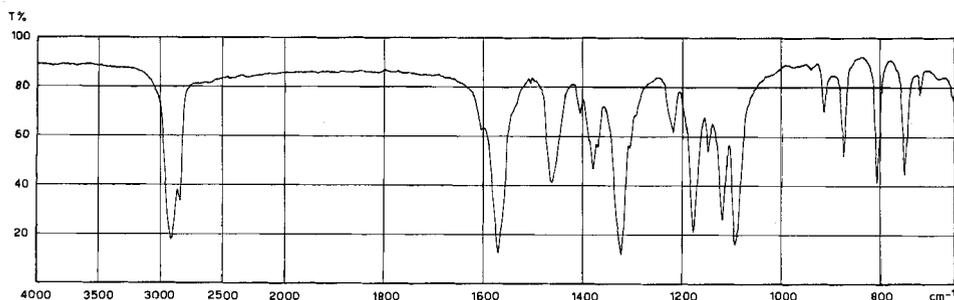


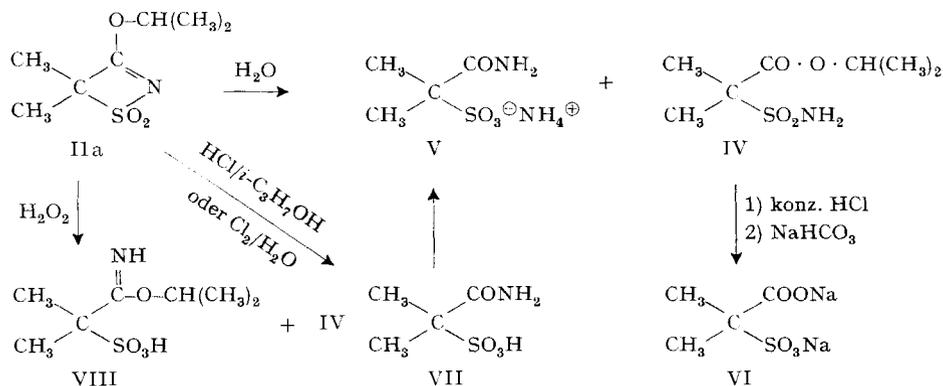
Fig. 1. IR.-Spektrum von 3-Isopropoxy-4,4-dimethyl-4H-1,2-thiazet-1,1-dioxid (IIa) in Nujol

Die Konstitution der O-Alkylderivate II ergibt sich bei den O-Methylderivaten aus der Bruttoformel und den Resultaten der O-CH₃- und N-CH₃-Bestimmungen²⁾; weitere wichtige Ergebnisse sind aus den Abbaureaktionen erhalten worden, die besonders an Hand des 3-*i*-Propoxy-4,4-dimethyl-4H-1,2-thiazet-1,1-dioxid (IIa) durchgeführt wurden.

⁶⁾ R. GOMPPER, Chem. Ber. 93, 198 (1960).

⁷⁾ F. ARNDT, B. EISTERT, R. GOMPPER & W. WALTER, Chem. Ber. 94, 2125 (1961).

Durch die O-Alkylierung wird der Imidring empfindlicher gegen Hydrolyse, wobei der Angriff in saurem Medium bevorzugt an der Schwefel-Stickstoff-Bindung, in alkalischem Medium an der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung erfolgt. Beim Verkochen mit Wasser wird der Ring des α,α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacimidis (IIa) teils an der Kohlenstoff-Stickstoff-, teils an der Schwefel-Stickstoff-Bindung aufgespalten, wobei in etwa gleichen Mengen der α -Methyl- α -sulfamylpropionsäure-isopropylester (IV) und das Ammoniumsalz des α -Methyl- α -sulfo-propionsäureamides (V) gebildet werden. Die Konstitution von IV geht aus dem charakteristischen IR.-Spektrum, den Analysenwerten sowie der leichten Umwandlung in die α -Methyl- α -sulfo-propionsäure VI durch konzentrierte Salzsäure deutlich hervor. Letztere ist als Dinatriumsalz VI isoliert worden. Ausserdem lässt sich die Sulfonamidgruppe von IV in Dimethylformamidlösung mit alkoholischem Kaliumhydroxid glatt titrieren und verhält sich somit in dieser Beziehung wie eine normale Sulfonamidgruppierung⁸⁾.



Trockener Chlorwasserstoff in Isopropanol oder Chlor in Wasser wirken auf IIa ähnlich, unter Bildung des α -Methyl- α -sulfo-propionsäureamides (VII) ein, welches durch Ammoniak in das entsprechende Ammoniumsalz V verwandelt wird. Wasserstoffsuperoxid in Eisessig spaltet IIa unter Bildung etwa gleicher Mengen α -Methyl- α -sulfamylpropionsäure-isopropylester (IV) und α -Methyl- α -sulfo-propionsäure-imidoisopropyläther (VIII). Die Konstitution von VIII ergibt sich aus der Bruttozu-

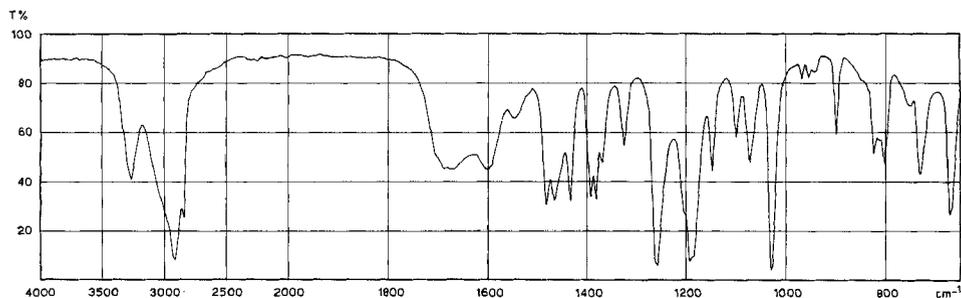
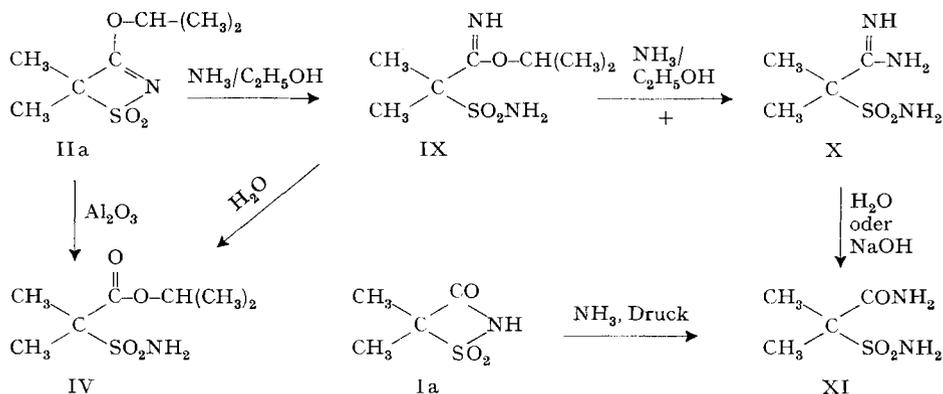


Fig. 2. IR.-Spektrum von α -Methyl- α -sulfo-propionsäure-imidoisopropyläther (VIII) in Nujol

⁸⁾ J. S. FRITZ & R. T. KEEN, *Analyt. Chemistry* 24, 308 (1952).

sammensetzung, dem charakteristischen IR.-Spektrum (vgl. Fig. 2), der Abwesenheit basischer Eigenschaften und der Gegenwart einer stark sauren, titrierbaren Gruppe (Sulfonsäure). Alle O-Alkylsulfonylacetimide II werden beim Chromatographieren an Aluminiumoxid unter Entstehung der entsprechenden α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureester (z. B. IV aus IIa) gespalten. Da die isomeren N-Alkylderivate III gegenüber Aluminiumoxid beständig sind, eignet sich diese Behandlung besonders gut zur Reinherstellung der letzteren. Die Spaltung erfolgt auch an neutralem Aluminiumoxid und ist somit als richtige Hydratisierung der Doppelbindung aufzufassen.



Wasserfreies Ammoniak in Äthanol greift die Doppelbindung von IIa an unter Bildung eines Gemisches von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-imidoisopropyläther (IX) und α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamidin (X). Da durch längeres Einwirken von Ammoniak IX praktisch quantitativ in X verwandelt wird, kann IX als Zwischenstufe der Ammonolyse betrachtet werden. Die Konstitution von IX stützt sich auf die Bruttozusammensetzung, das charakteristische IR.-Spektrum (vgl. Fig. 3), die Gegenwart einer titrierbaren sauren Gruppierung (Sulfonamid)⁸⁾ sowie auf die Überführung von IX in IV durch kochendes Wasser; die Imidoätherstruktur von IX ist also völlig bewiesen. Das Amidin X besitzt ein basisches Stickstoffatom (Titration mit Perchlorsäure) und eine saure Sulfonamidgruppe (Titration mit äthanolischem KOH in Dimethylformamid). Die leichte Umwandlung von X in das α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamid (XI) durch heisses Wasser oder verd.

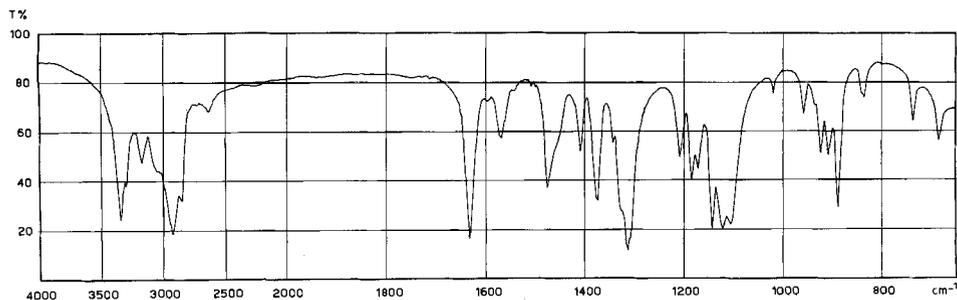


Fig. 3. IR.-Spektrum von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-imidoisopropyläther (IX) in Nujol

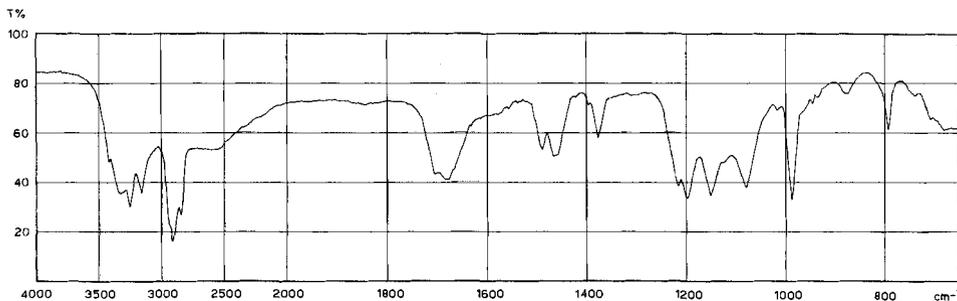
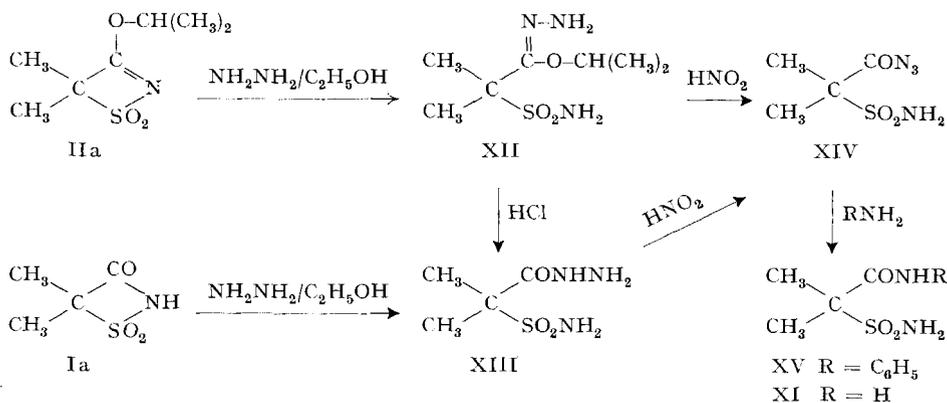


Fig. 4. IR.-Spektrum von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamidin (X) in Nujol

Natronlauge stellt einen weiteren Beweis seiner Konstitution dar. Das Diamid XI wird auch durch Ammonolyse des α, α -Dimethylsulfonylacetimidides (Ia) unter Druck erhalten. Das Amidin X weist ein aufschlussreiches IR.-Spektrum (vgl. Fig. 4) auf, welches mit der vorgeschlagenen Formulierung im Einklang ist. Man beobachtet charakteristische Banden in der Gegend von 2800–2600 cm^{-1} , welche einer Schwingung des Typs NH_3^+ zugeordnet werden können, sowie bei 1210 und 1125 cm^{-1} (asymm. und symm. SO_2 -Schwingungen). Die Frequenzen der Schwingungen der SO_2 -Gruppe sind bedeutend tiefer als diejenigen der anderen Sulfonamide dieser Reihe, was wir auf eine innere Salzbildung der Sulfonamidgruppe mit dem Amidinrest zurückführen.



Einen ähnlichen Angriff auf die Doppelbindung erleidet IIa durch wasserfreies Hydrazin in Äthanol. Es entsteht hierbei α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäurehydrazonoisopropyläther (XII) in guter Ausbeute. XII ist eine farblose, gut kristallisierte Verbindung, welche sich in Alkohol, Äther und Wasser mit neutraler Reaktion gut löst; sie besitzt eine basische (Stickstoffatom mit Perchlorsäure titrierbar) und eine saure Gruppe (Sulfonamid, titrierbar mit KOH in Dimethylformid). Das signifikative IR.-Spektrum von XII (vgl. Fig. 5) sowie die leichte Überführung dieser Substanz in das α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäurehydrazid (XIII) und in das α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureazid (XIV) sind weitere Stützen der vorgeschlagenen Konstitution. Auf Grund dieser Tatsachen kann die für das

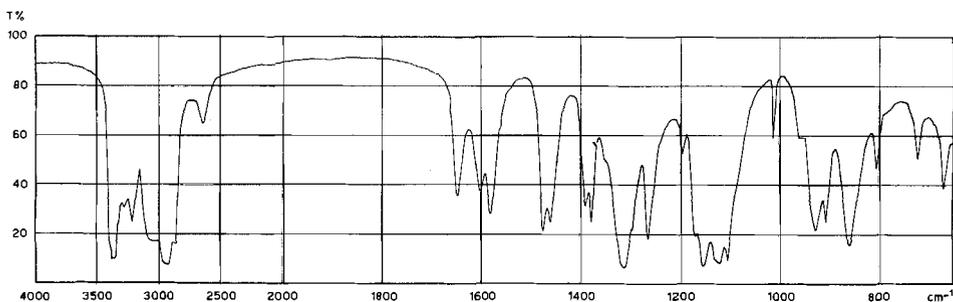
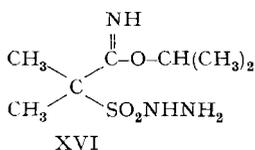


Fig. 5. IR.-Spektrum von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-hydrazoneisopropyläther (XII) in Nujol

Produkt der Hydrazinolyse auch noch in Frage kommende, mit XII isomere Formulierung XVI ausgeschlossen werden.



Das Hydrazid XIII wird auch durch Hydrazinolyse von α, α -Dimethylsulfonyl-acetimid²⁾ (Ia) erhalten, wodurch seine Struktur bewiesen wird. Diese wird noch bestätigt durch das IR.-Spektrum, die Bruttozusammensetzung, die Gegenwart einer mit KOH in Dimethylformamid titrierbaren Gruppe ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) und einer mit Jod titrierbaren Gruppierung ($-\text{CONHNH}_2$). Bei der potentiometrischen Titration in Dimethylformamid bemerkt man das Auftreten eines schwachen zweiten Sprunges, welcher von der $-\text{CONHNH}_2$ -Gruppe herrührt.

Sowohl XII wie XIII gehen durch Behandlung mit salpetriger Säure in α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureazid (XIV) über. Dieses ist eine kristalline, farblose Verbindung, die sich an der Luft langsam zersetzt; sie löst sich gut in Alkohol, Äther, Benzol und Wasser. Strukturbeweisend für die Formel dieses Azides sind die Bruttoformel, das Verhalten bei der Pyrolyse und Hydrolyse sowie das IR.-Spektrum (vgl. Fig. 6), welches charakteristische Absorptionsbanden bei 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ -stretching), 2250 schwach und 2180 cm^{-1} stark (N_3), 1540 cm^{-1} (NH_2 , Deformation der Sulfonamidgruppe), 1315 und 1180 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwin-

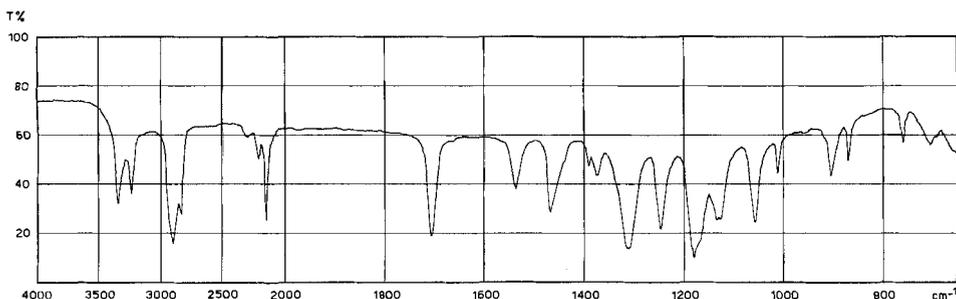


Fig. 6. IR.-Spektrum von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureazid (XIV) in Nujol

gungen) aufweist. Beim Erhitzen in Benzol, Tetrahydrofuran oder Toluol geht das Azid XIV in nicht näher untersuchte wasserlösliche schwefelfreie Produkte über. Bei dieser Zersetzung beobachtet man die Bildung einer nach Isocyanat riechenden flüchtigen Verbindung, welche vermutlich einem CURTIUS'schen Abbau des Azides entstammt. In der wässrigen Lösung der Abbauprodukte findet man SO_4 -Ionen. Unter der Einwirkung von Anilin geht XIV in das Anilid XV über, dessen Bildung wiederum für die Struktur von XIV und XII beweisend ist; in flüssigem Ammoniak entsteht aus XIV das α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamid XI.

Wir danken Frl. Dr. W. ZANICHELLI für die fleissige Hilfe bei der Redaktion des Manuskriptes. Die Analysen bzw. die Aufnahme der IR.-Spektren sind in unserem organisch-analytischen (Dr. G. PELIZZA), mikroanalytischen (Herr A. RESTELLI) bzw. physikalisch-chemischen Laboratorium (Dr. G. G. GALLO) durchgeführt worden. Wir danken Herrn Dr. C. R. PASQUALUCCI und Herrn G. TUAN für die wertvolle Hilfe bei der Interpretation der IR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Die hergestellten α, α -O-Trialkylsulfonylacetimide (II) sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Ausföhrlich wird nur die Synthese je eines Beispiels pro Typ sowie einiger im Text speziell erwänter Verbindungen beschrieben. Die IR.-Spektren wurden im Bereich von 4000 bis 650 cm^{-1} mittels PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Mod. 21 und Mod. 137 «double beam» mit Natriumchlorid-Optik, in Nujol-Aufschlammung wenn fest, ohne Lösungsmittel wenn flüssig, aufgenommen.

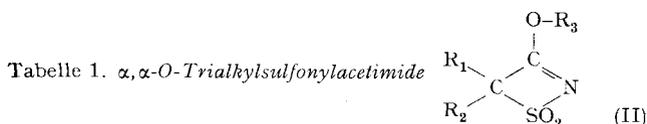
α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa) durch Alkylierung von α, α -Dimethylsulfonylacetimid (Ia). Eine Lösung von 100 g Silbernitrat in 1000 ml Wasser wird mit 10-proz. Natronlauge bis zur deutlichen alkalischen Reaktion versetzt. Das ausgefallene Silberoxid wird abgetrennt und mit Wasser, Äthanol und schliesslich Benzol gründlich ausgewaschen. Das erhaltene Silberoxid wird in 2100 ml Benzol aufgeschlämmt und mit 30 g Ia unter Röhren versetzt. Nach $1/2$ Stunde fügt man bei $45\text{--}55^\circ$ innert 45 Min. 114 g Isopropyljodid in 300 ml Benzol hinzu. Nach $3 1/2$ Stunden filtriert man ab und dampft die Lösung im Vakuum ein. Der halb feste Rückstand wird in 220 ml Äther gelöst, die Lösung filtriert und eine Nacht bei 0° stehengelassen. Man erhält 36 g IIa vom Smp. $81\text{--}83^\circ$, welche nach zweimaliger Umkristallisation aus Äther analysenrein sind. Mol.-Gewicht-Bestimmung (kryoskopische Methode in Benzol, $c = 1\%$): Gef. 201. IR.-Spektrum: Banden bei 1570 cm^{-1} (C=N-stretching), 1315 und 1175 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwingungen) und 1090 cm^{-1} (C-O-stretching).

Nach den Angaben dieses Beispiels sind auch die anderen Verbindungen II hergestellt worden; sie sind in Tabelle 1 samt Eigenschaften und Analysen zusammengefasst.

Wird die Alkylierung bei höherer Konzentration durchgeführt, so erhält man bedeutend schlechtere Ausbeuten. Bei Durchführung der Reaktion in Dioxan oder Tetrahydrofuran erhält man nicht näher charakterisierte Produkte, welche sich im IR.-Spektrum (Fingerprintzone) von IIa unterscheiden.

α, α -Dimethyl-N-(β -diäthylaminoäthyl)-sulfonylacetimid (III; $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(C}_2\text{H}_5)_2$) durch Einwirkung von β -Diäthylaminoäthylchlorid und Silberoxid auf α, α -Dimethyl-sulfonylacetimid (I; $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$). 8,95 g I ($R_1 = R_2 = \text{CH}_3$) und 28 g Silberoxid werden in 600 ml Benzol aufgeschlämmt. Unter gutem Röhren tropft man hierauf 22 g β -Diäthylaminoäthylchlorid hinzu und erwärmt 3 Std. auf 45° . Man filtriert vom anorganischen Material ab, dampft im Vakuum ein und löst den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser ausgewaschen, über Glaubersalz getrocknet, filtriert, eingedampft und der feste Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Man erhält 2,8 g III ($R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-(C}_2\text{H}_5)_2$) vom Smp. $69\text{--}70^\circ$. IR.-Spektrum: Banden bei 1770 cm^{-1} (C=O-stretching), 1315 und 1165 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwingungen). Zur weiteren Charakterisierung wird das Produkt durch Auflösen in Äther und Versetzen mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther in das entsprechende Hydrochlorid vom Smp. 153° verwandelt.

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2\text{SCl}$	Ber. C 42,17	H 7,43	N 9,83	S 11,26	Cl 12,36%
(284,79)	Gef. ,, 42,32	„ 7,43	„ 9,86	„ 11,69	„ 13,19%



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel	Smp. °C Sdp. °C/Torr
IIa	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	C ₇ H ₁₃ O ₃ NS (191,24)	81–83
IIb	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₉ O ₃ NS (163,19)	88
IIc	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	C ₉ H ₁₇ O ₃ NS (219,30)	110/0,4
IId	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	(CH ₃) ₂ CH	C ₁₁ H ₂₁ O ₃ NS (247,35)	125–130/0,4

Nr.	Aus- beute %	Elementaranalyse							
		Berechnet %				Gefunden %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
IIa	94	43,95	6,85	7,32	16,76	43,74	6,94	6,94	16,65
IIb	31	36,80	5,52	8,58	19,63	36,97	5,94	8,74	19,37
IIc	43	49,28	7,88	6,38	14,62	49,43	7,82	6,05	14,73
IId	54	53,39	8,55	5,66	12,96	53,58	8,84	5,70	12,83

α -Methyl- α -sulfopropionsäureamid (VII) durch Einwirkung von Chlor auf α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa) in wässriger Lösung. In die Aufschlammung von 3 g IIa in 100 ml Wasser leitet man einen kräftigen Chlorstrom. Nach 2 Std. dampft man im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol-Äther. Man erhält 1,7 g VII vom Smp. 226–227° Misch-Smp. mit einer Probe von VII, aus IIa durch Einwirkung von Chlorwasserstoff erhalten, ohne Depression (226–228°). Die IR.-Spektren beider Substanzen sind identisch.

α -Methyl- α -sulfonylpropionsäure-isopropylester (IV) und α -Methyl- α -sulfopropionsäureamid-Ammoniumsalz (V) durch Hydrolyse von α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa). 2 g IIa werden in 80 ml ausgekochtem Wasser 30 Min. unter Rückfluss erhitzt, wobei die anfänglich neutral reagierende Lösung bald kongosauer wird. Man extrahiert die wässrige Lösung mit 300 ml Äther in mehreren Portionen, die ätherische Phase wird über Glaubersalz gut getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält 1,6 g IV, welche aus Äther-Petroläther umkristallisiert werden. Smp. 92–94°. Im IR.-Spektrum Banden bei 3350 cm⁻¹ (NH₂-stretching asymm.), 3270 cm⁻¹ (NH₂-stretching symm.), 1710 cm⁻¹ (C=O-stretching), 1575 cm⁻¹ (NH₂-Deformation der Sulfamidgruppe), 1290 und 1110 cm⁻¹ (C–O-stretching), 1320 und 1180 cm⁻¹ (SO₂, asymm. und symm. Schwingungen).

C ₇ H ₁₅ O ₄ NS	Ber. C 40,16	H 7,22	N 6,69	S 15,32%
(209,26)	Gef. „ 40,35	„ 7,45	„ 6,83	„ 15,10%

Mol.-Gewicht-Bestimmung (kryoskopisch in Dioxan c: 0,8%): Gef. 213,6. Sulfonamidgruppe-Bestimmung (acidimetrisch in Dimethylformamid): 103,1%.

Die wässrige Lösung wird im Vakuum eingedampft. Der halb feste Rückstand wird mit Äther verrieben, der ätherische Auszug abdekantiert und der feste Rückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Man erhält 370 mg V vom Smp. 255–256°; Misch-Smp. mit einer authentischen Probe²⁾ von V unerniedrigt (255–257°) und IR.-Spektren identisch.

Ähnliche Resultate erhält man bei der Hydrolyse von IIa mit verdünnten Säuren.

α -Methyl- α -sulfopropionsäure-Dinatriumsalz (VI) durch Verseifung von α -Methyl- α -sulfonylpropionsäure-isopropylester (IV). 1 g IV wird in 15 ml konz. Salzsäure 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die klare Lösung wird im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 7,5 gestellt. Diese Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus 70-proz. Äthanol umkristallisiert. Man erhält 450 mg VI. Das IR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen einer authentischen Probe²⁾.

α -Methyl- α -sulfopropionsäureamid (VII) durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa) in Isopropanol. 80 ml Isopropanol werden bei Zimmertemperatur mit Chlorwasserstoff gesättigt und hierauf mit einer Lösung von 3 g IIa in 10 ml Isopropanol versetzt. Man belässt die Mischung eine Woche bei Zimmertemperatur, wobei sich schön ausgebildete Nadeln am Boden absetzen. Man filtriert sie ab, wäscht sie mehrmals mit Äther und kristallisiert sie aus Isopropanol um, wobei 1,93 g VII vom Smp. 228–229° erhalten werden. Das IR.-Spektrum zeigt charakteristische Banden bei 3300 und 3160 cm^{-1} (NH_2 -stretching), 2500–2200 cm^{-1} (OH-stretching, assoziiert), 1685 cm^{-1} (Amid I), 1120 und 1010 cm^{-1} (SO_2 -Schwingungen).

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_4\text{NS}$ Ber. C 28,73 H 5,42 N 8,37 S 19,17%
(167,18) Gef. „ 29,09 „ 4,48 „ 8,22 „ 19,31%

Zur weiteren Charakterisierung wurde VII durch Auflösen in ammoniakhaltigem Äthanol in das entsprechende Ammoniumsalz V verwandelt. Der Smp. und das IR.-Spektrum stimmen mit denjenigen von V überein.

α -Methyl- α -sulfopropionsäure-imidoisopropyläther (VIII) und α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-isopropylester (IV) durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxid auf α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa). 2 g IIa werden in 10 ml Eisessig aufgeschlämmt und mit 1 ml Wasserstoffsuperoxid (120 Vol.) versetzt. Nach 3tägigem Stehen bei Zimmertemperatur verdünnt man mit 100 ml Wasser und extrahiert mehrmals mit insgesamt 130 ml Äther. Die ätherischen Auszüge werden vereinigt, eingedampft und der zurückgebliebene Rückstand aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Man erhält 770 mg IV (Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum). Die wässrigen Mutterlaugen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und das zurückgebliebene Öl (1,06 g) wird mit viel Äther verrieben, wobei es zu einem Kristallbrei erstarrt. Diese Kristalle werden aus Isopropanol-Isopropyläther umkristallisiert. Man erhält 800 mg VIII vom Smp. 138–139°. IR.-Spektrum: Banden bei 3260 cm^{-1} (NH-stretching), 1760 cm^{-1} breit (C=N-stretching), 1193 und 1030 cm^{-1} (SO_2 -Schwingungen).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$ Ber. C 40,18 H 7,23 N 6,69 S 15,33%
(209,20) Gef. „ 40,48 „ 7,38 „ 6,64 „ 14,93%

Acidimetrische Bestimmung in Wasser ($-\text{SO}_3\text{H}$): 100,3%, pK 5,87. Bei der Titration mit Perchlorsäure in Eisessig besitzt VIII keinen basischen Stickstoff.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-isopropylester (IV) durch Spaltung vom α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa) an Al_2O_3 . 1,5 g IIa werden an 30 g Aluminiumoxid MERCK (nach BROCKMANN) chromatographiert. Man eluiert nacheinander mit den folgenden Lösungsmitteln und nach dem folgenden Schema (Tab. 2):

Tabelle 2. Chromatographische Spaltung von α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa) an Al_2O_3

Lösungsmittel	Menge in ml	Frak- tion	g	Smp. °C	Bemerkungen
Benzol-Petroläther 1 : 1	50	1	0,394	76–79	Ausgangsprodukt (IIa)
Benzol	50	2	0,020	68–81	IV verunreinigt mit IIa
Benzol	100	3	0,030	91–92	} Reines IV
Benzol + 15% Essigester	55	4	0,340	91–92	
Benzol + 50% Essigester	100	5	0,500	91–92	
Essigester	50	6	0,005	–	unbestimmt
		Total	1,290 g		

Die einzelnen Fraktionen wurden anhand des Smp. und des IR.-Spektrums identifiziert. Die Totalausbeute an Verbindung IV beträgt 0,870 g.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-imidoisopropyläther (IX) und α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamidin (X) durch Ammonolyse von α, α -Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa). 3 g IIa werden in 85 ml alkoholischem Ammoniak gelöst und die Mischung eine Woche bei Zimmertemperatur belassen. Hierauf filtriert man vom ausgefallenen Niederschlag ab (1,3 g) und kristallisiert ihn mehrmals aus Äthanol um. Man erhält 1,1 g X vom Smp. 162–164° als farblose, schön

ausgebildete Nadeln, die sich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion spielend lösen und in Äther unlöslich sind. Die alkoholischen Mutterlaugen werden im Vakuum eingedampft. Durch Verreiben mit Äther trennt man weitere 0,3 g X ab. Die ätherische Lösung (A) wird aufbewahrt. Das IR.-Spektrum des Produktes X zeigt charakteristische Banden bei 3390–3160 cm^{-1} (NH_2 -stretching), 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$ -stretching), 1210 und 1125 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwingungen), 2800–2600 cm^{-1} (NH_3^+ -Schwingungen).

$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$	Ber. C 29,07	H 6,71	N 25,54	S 19,40	N (basisch) 8,47%
(165,21)	Gef. ,, 29,12	,, 7,03	,, 25,82	,, 19,24	,, 8,51%

Acidimetrische Bestimmung (in Dimethylformamid) des Sulfonamidrestes ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$): 104%.

Durch Behandlung mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther wird X in das entsprechende *Hydrochlorid* vom Smp. 257–259° (Methanol-Äther) verwandelt. IR.-Spektrum: Banden bei 3380–3100 cm^{-1} (NH_2 -stretching), 1685 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$ -stretching), 1550 cm^{-1} (NH_2 , Deformation der Sulfonamidgruppe), 1315 und 1140 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwingungen).

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}\text{Cl}$	Ber. C 23,81	H 5,99	N 20,83	S 15,36	Cl 17,57%
(201,66)	Gef. ,, 23,64	,, 6,03	,, 20,81	,, 15,05	,, 17,96%

Die aufbewahrte ätherische Lösung (A) wird eingedampft und der erhaltene Rückstand (0,8 g) mehrmals aus wenig Äther umkristallisiert. Man erhält 0,6 g IX vom Smp. 116–118°. IR.-Spektrum: Banden bei 3330–3150 cm^{-1} (NH_2 -stretching), 1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$ -stretching), 1570 cm^{-1} (NH_2 , Deformation der Sulfonamidgruppe), 1310 und 1140 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwingungen) und 1105 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$ -stretching).

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$	Ber. C 40,36	H 7,75	N 13,45	S 15,39	N (basisch) 6,72%
(208,28)	Gef. ,, 40,18	,, 8,01	,, 13,27	,, 15,47	,, 6,64%

Mol.-Gewicht-Bestimmung nach RAsr (Campher): 202,32; 204,8 (Doppelbestimmung). Acidimetrische Bestimmung (in Dimethylformamid) der Sulfonamidgruppe ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$): 104,5%.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-isopropylester (IV) durch Hydrolyse von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-imidoisopropyläther (IX). 150 mg IX in 5 ml H_2O werden 5 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei man die Entwicklung von Ammoniak beobachtet. Hierauf kühlt man ab und extrahiert die wässrige Lösung mehrmals mit Äther. Die getrockneten ätherischen Auszüge werden auf 1 ml eingengt und mit 2 ml Petroläther versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Äther-Petroläther umkristallisiert, wobei 90 mg IV vom Smp. 88–89° erhalten werden. Das IR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen einer authentischen Probe von IV; Misch-Smp. ohne Depression.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamid (XI) durch Hydrolyse von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamidin (X). 100 mg X in 20 ml 0,1N Natronlauge werden 4 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei aus dem Kühler Ammoniakdämpfe entweichen. Hierauf stellt man mit verdünnter Salzsäure auf pH 7 und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in absolutem Äthanol gelöst, die erhaltene Lösung von anorganischem Material abgetrennt und eingengt. Beim Abkühlen kristallisieren 60 mg XI vom Smp. 220–221°. IR.-Spektrum: Banden bei 3420–3180 cm^{-1} (NH_2 -stretching), 1680 cm^{-1} (Amid I), 1615 cm^{-1} (NH_2 , Deformation der Carbonamidgruppe), 1580 cm^{-1} (NH_2 , Deformation der Sulfonamidgruppe), 1315 und 1125 cm^{-1} (SO_2 , asymm. und symm. Schwingungen).

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$	Ber. C 28,90	H 6,06	N 16,84	S 19,29%
(166,20)	Gef. ,, 28,81	,, 6,17	,, 16,38	,, 19,36%

Acidimetrische Bestimmung (in Dimethylformamid) der Sulfonamidgruppe ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$): 102,5%.

Dasselbe Ergebnis erhält man bei der Hydrolyse von X in wässrigem Medium.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamid (XI) durch Ammonolyse von α , α -Dimethylsulfonyl-acetimid (Ia). 2 g Ia werden in 80 ml Äthanol gelöst und mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. Diese Lösung wird in einem Autoklaven 4 Std. bei 150° und 40 Atü. erhitzt. Hierauf wird die Lösung eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Äthanol und einmal aus H_2O umkristallisiert. Man erhält 0,9 g XI vom Smp. 218–220°. Misch-Smp. mit einer Probe der Verbindung XI, durch Hydrolyse von X erhalten, ohne Depression (218–220°); beide IR.-Spektren sind identisch.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamidin (X) durch Ammonolyse von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäure-imidoisopropyläther (IX). 500 mg IX werden in 5 ml äthanolischem Ammoniak gelöst und 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf filtriert man den erhaltenen

Niederschlag ab, wäscht mit Alkohol und Äther und kristallisiert zweimal aus Äthanol um. Man erhält 350 mg X vom Smp. 162–163°; Misch-Smp. mit einer Probe der Verbindung X, durch Ammonolyse von II erhalten, ohne Depression (162–164°). Beide IR.-Spektren sind identisch.

α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäure-hydrazonoisopropyläther (XII) durch Hydrazinolyse von α,α-Dimethyl-O-isopropyl-sulfonylacetimid (IIa). 3 g IIa in 60 ml Äthanol werden mit 0,5 g wasserfreiem Hydrazin versetzt und 7 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf engt man im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus wasserfreiem Äthanol. Man erhält 2,2 g XII vom Smp. 128–130°. IR.-Spektrum: Banden bei 3350–3200 cm⁻¹ (NH₂-stretching), 1650 cm⁻¹ (C=N-stretching), 1605 cm⁻¹ (NH₂, Deformation der N-NH₂-Gruppe), 1580 cm⁻¹ (NH₂, Deformation der Sulfonamidgruppe), 1310 und 1150 cm⁻¹ (SO₂, asymm. und symm. Schwingungen) und 1120 cm⁻¹ (C-O-stretching).

C ₇ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	Ber. C 37,66	H 7,67	N 18,82	S 14,36	N (basisch) 6,27	NH ₂ NH ₂ 14,73% ⁹⁾
	Gef. „ 37,84	„ 7,83	„ 19,08	„ 14,07	„ „ 6,89	„ 13,75%

Acidimetrische Bestimmung (in Dimethylformamid) der Sulfonamidgruppe (-SO₂NH₂): 103,2%.

α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäurehydrasid (XIII) durch Hydrolyse von α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäure-hydrazonoisopropyläther (XII). 200 mg XII werden in Äthanol gelöst und mit einer ätherischen Chlorwasserstofflösung versetzt. Nach einiger Zeit kristallisiert eine Verbindung aus, die abgetrennt und aus Äthanol-Äther umkristallisiert wird. Man erhält 100 mg XIII als Hydrochlorid vom Smp. 197–198°. IR.-Spektrum: Banden bei 3300–3100 cm⁻¹ (NH₂-stretching), 1600 cm⁻¹ (Amid I), 1520 cm⁻¹ (Amid II), 1315 und 1120 cm⁻¹ (SO₂, asymm. und symm. Schwingungen).

C ₄ H ₁₂ O ₃ N ₃ Cl	Ber. C 22,28	H 5,55	N 19,36	S 14,72	Cl 16,21	NH ₂ NH ₂ 17,66%
(217,66)	Gef. „ 22,31	„ 5,85	„ 19,14	„ 14,40	„ 15,93	„ 17,66% ⁹⁾

Acidimetrische Bestimmung (in Dimethylformamid) der Sulfonamidgruppe (-SO₂NH₂): 105,6%. Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von XIII, durch Hydrazinolyse von Ia erhalten²⁾ und wie üblich in das Hydrochlorid verwandelt, ohne Depression.

α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäureazid (XIV) aus α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäurehydrasid (XIII) und salpêtriger Säure. 500 mg XIII werden bei 0° in 8,3 ml 1N Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von 200 mg Natriumnitrit in 10 ml Wasser versetzt. Nach 1½ Std. extrahiert man die Lösung mit Äther erschöpfend, engt die vereinigten Auszüge auf ein kleines Volumen ein und setzt Petroläther zu. Es kristallisiert 0,3 g XIV aus, das nach nochmaliger Umkristallisation aus Äther-Petroläther bei 81–82° schmilzt. IR.-Spektrum: Banden bei 3380–3290 cm⁻¹ (NH₂-stretching), 2250 schwach und 2180 cm⁻¹ stark (N₃), 1720 cm⁻¹ (C=O-stretching), 1540 cm⁻¹ (NH₂, Deformation der Sulfonamidgruppe), 1315 und 1180 cm⁻¹ (SO₂, asymm. und symm. Schwingungen)

C ₄ H ₈ O ₃ N ₄ S	Ber. C 25,01	H 4,19	N 29,17	S 16,69%
(192,20)	Gef. „ 25,24	„ 4,25	„ 29,07	„ 17,03%

α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäureazid (XIV) aus α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäure-hydrazonoisopropyläther (XII) und salpêtriger Säure. 800 mg XII werden bei 0° in 9 ml 1N Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von 450 mg Natriumnitrit in 18 ml Wasser versetzt. Nach 1 Std. extrahiert man die Lösung mehrmals mit Äther. Aus den vereinigten Auszügen erhält man durch Einengen und Versetzen mit Petroläther 650 mg XIV vom Smp. 79–80°. Misch-Smp. mit einer Probe von XIV aus XIII ohne Depression (79–81°); die IR.-Spektren sind identisch.

α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäureanilid (XV) aus α-Methyl-α-sulfamyl-propionsäureazid (XIV) und Anilin. 1,13 g XIV werden in 10 ml Äther gelöst und mit einer Lösung von 1,12 g Anilin in 10 ml Äther versetzt. Man belässt die Mischung eine Woche bei Zimmertemperatur, filtriert hierauf von wenig Niederschlag ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 5 ml 18-proz. Salzsäure verrieben, abfiltriert, mit Wasser gut ausgewaschen und schliesslich aus H₂O umkristallisiert. Man erhält 0,8 g XV vom Smp. 81–82°. IR.-Spektrum: Banden bei 3350 und 3300 cm⁻¹ (NH₂- und NH-stretching), 1680 cm⁻¹ (C=O-stretching), 1540 cm⁻¹ (Amid II), 1315 und 1125 cm⁻¹ (SO₂, asymm. und symm. Schwingungen).

C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₂ S	Ber. C 49,56	H 5,82	N 11,56	S 13,23%
(242,29)	Gef. „ 49,79	„ 5,94	„ 10,77	„ 13,54%

⁹⁾ Jodometrisch.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamid (XI) durch Pyrolyse von α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureazid (XIV). 2 g XIV werden in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst und 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Man verdampft hierauf das Lösungsmittel und kristallisiert den erhaltenen Rückstand aus wenig H₂O. Man erhält 0,4 g XI vom Smp. 219–220°. Misch-Smp. mit einer Probe der Verbindung XI, die durch Ammonolyse von Ia erhalten wurde, zeigt keine Depression (218–220°); beide IR.-Spektren sind identisch. In den wässrigen Mutterlaugen sind beträchtliche Mengen SO₄-Ionen nachweisbar.

α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureamid (XI) aus α -Methyl- α -sulfamyl-propionsäureazid (XIV) in flüssigem Ammoniak. 2 g XIV werden in 50 ml flüssigem Ammoniak gelöst und 10 Std. darin belassen. Hierauf verdampft man das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus wenig H₂O. Man erhält 0,880 g XI vom Smp. 218–220°. Misch-Smp. mit einer authentischen Probe von XI, durch Ammonolyse von Ia erhalten, ohne Depression (218–220°); beide IR.-Spektren sind identisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der Aufbau von 3-Alkoxy-4,4-dialkyl-4H-1,2-thiazet-1,1-dioxiden beschrieben, welche Derivate eines bisher praktisch unbekanntes ungesättigten viergliedrigen Heterocyclus mit zwei benachbarten Heteroatomen sind. Diese Substanzen werden aus den 4,4-Dialkyl-1,2-thioazetidin-3-on-1,1-dioxiden neben den 2,4,4-Trialkyl-1,2-thioazetidin-3-on-1,1-dioxiden durch Alkylierung in Gegenwart von Silberoxid erhalten. Es wird über die chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser neuen Verbindungen sowie über einige ihrer Umsetzungen berichtet.

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

48. Chemische Verschiebungen in Kernresonanzspektren von substituierten Mesitylenen und Durolen

von P. Diehl und G. Svegliado¹⁾

(8. I. 63)

1. Einleitung. – Wie wir in einer früheren Arbeit²⁾ zeigten, sind die Substituenteneinflüsse in Protonenspektren von *m*- und *p*-disubstituierten Benzolen, gemessen bei geringer Konzentration im Lösungsmittel Hexan, additiv. In *o*-disubstituierten Benzolen treten Abweichungen von der Additivität auf. Diese Abweichungen lassen sich besonders in *o*-Stellung zu den gestörten Substituenten feststellen, während sie in *m*- und *p*-Stellung geringer sind. Der Grund für die Nichtadditivität wurde sowohl in sterischen Effekten als auch in der gegenseitigen Induktion von elektrischen Dipolmomenten in den Substituenten vermutet.

In der vorliegenden Arbeit soll eine systematische Diskussion der *o*-Effekte am Beispiel der substituierten Mesitylene und Durole versucht werden. Diese Verbindungen sind auf Grund ihrer Symmetrie sowie der Einfachheit ihrer Kernresonanzspektren besonders dafür geeignet. Die gleichzeitige Messung der chemischen Ver-

¹⁾ Gastmitarbeiter am physikalischen Institut der Universität Basel. Permanente Adresse: Laboratorio Chimico, SICEDISON S. p. A., P. Marghera (Venezia), Italien.

²⁾ P. DIEHL, Helv. 44, 829 (1961).