



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 252 187 A5

4(51) C 07 C 143/72

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 294 889 4
(31) P3535167.5

(22) 01.10.86
(32) 02.10.85

(44) 09.12.87
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Witte, Ernst-Christian; Wolff, Hans-Peter, Dr.; Stegmeier, Karlheinz, Dr.; Pill, Johannes, Dr. Dr., DE

(73) Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Sulfonyl-phenylalkyl - aminen

(55) wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die Thrombozytenaggregation hemmende Wirkung, lipidsenkende Wirkung, geeignet zur Behandlung kardiovaskularer Erkrankungen, von Asthma, zur Prophylaxe von Schocklunge, Nierendialyse, Organtransplantationen.

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Sulfonyl-phenylalkyl-aminen. Erfindungsgemäß werden Sulfonyl-phenylalkyl - amine der Formel II hergestellt, in welcher beispielsweise bedeuten:

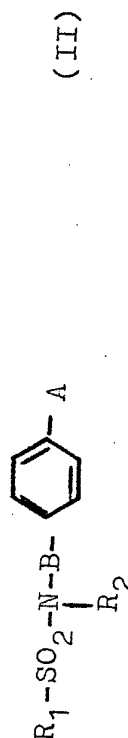
R₁ eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C - Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest und andere;

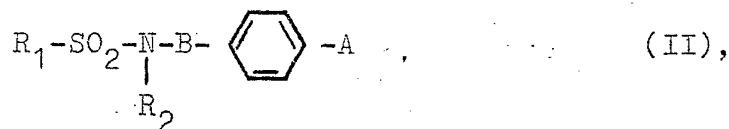
R₂ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest u. a.;

B eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit maximal 4 C-Atomen und

A eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C₁–C₆ Formylalkylgruppe, eine C₁–C₆ Hydroxyalkylgruppe u. a.

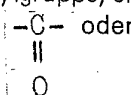
Formel (II)



Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Sulfonyl-phenylalkylaminen der Formel II**

in welcher

- R_1 eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, C_2-C_{12} -Dialkylamino, C_1-C_6 -Acylamino, C_1-C_{16} -Acyl oder Azid substituiert sein kann,
- R_2 ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylteil jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C_1-C_6 -Alkylamino, C_2-C_{12} -Dialkylamino, C_1-C_6 -Acylamino, C_1-C_{16} -Acyl oder Azid substituiert sein kann,
- B eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit maximal 4 C-Atomen und A eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C_1-C_6 -Formalalkylgruppe, eine C_1-C_6 -Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest $-D-R_3$ darstellt, in dem D eine



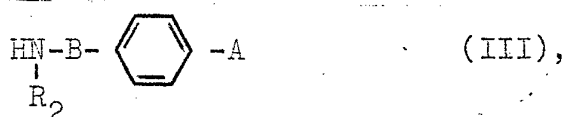
$-CH-$ Gruppe und R_3 Wasserstoff, einen C_1-C_5 -Alkyl-,



einen C_1-C_5 -Hydroxyalkyl- oder einen C_1-C_5 -Alkylcarbonsäure-Rest bedeuten, darstellen sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, und deren Ester, Amide und Lactone, sofern diese Verbindungen eine Carboxylgruppe oder eine Hydroxy- und Carboxylgruppe enthalten, mit Ausnahme der Verbindung Benzol-sulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid).

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Amin der allgemeinen Formel III oder eines seiner Salze

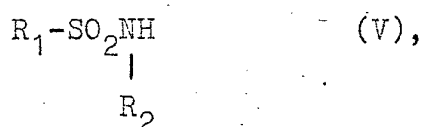


in welcher R_2 , B und A die oben angegebene Bedeutung haben, in an sich bekannter Weise mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IV

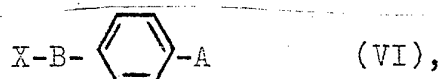


in welcher R_1 hier und in allen folgenden Beispielen die oben angegebene Bedeutung hat, bzw. einem Derivat derselben umsetzt oder

- b) ein Sulfonamid der allgemeinen Formel V



in der R_1 und R_2 die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der X eine reaktive Gruppe darstellt, zur Umsetzung bringt und anschließend gewünschtenfalls erhaltene Verbindungen der Formel II in andere Verbindungen der Formel II sowie gewünschtenfalls diese Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel II hergestellt werden, in welcher

R₁ eine Methyl-, Ethyl- oder n-Hexylgruppe, einen Cyclohexylrest, einen Phenethyl- oder Styrylrest, in denen der Phenylteil durch Halogen substituiert sein kann, einen Phenylrest, der ggf. durch Halogen, Methyl, i-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Azid, Acetyl oder Acetylamino substituiert ist, eine Naphthylgruppe oder eine Biphenylgruppe, die durch Halogen substituiert sein kann, darstellt,

R₂ Wasserstoff, eine Methyl-, Acetyl-, Octanoyl-, Hexadecanoylgruppe, einen ggf. durch Halogen substituierten Benzoylrest, oder eine Benzyl-, Phenethyl- und Cinnamylgruppe, deren Phenylteil durch Halogen substituiert sein kann, bedeutet,

B eine Methylen-, Ethylen- oder Propylengruppe ist und

A eine Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Pentylgruppe, die ggf. ein- oder zweifach durch Hydroxy, Carboxyl, Formyl, Acetyloxy und Benzoyloxy substituiert ist, eine Hydroxymethyl-, Formyl-, Propenyl-, Acetylvinylgruppe oder einen Acetyl-, Propionyl- und Butyrylrest, die jeweils durch Hydroxy, Carboxy, Ethoxycarbonyl und Methoxycarbonyl substituiert sein können, darstellt, sowie deren Ester, Amide oder Lactone, sofern diese Verbindungen eine Carboxylgruppe oder eine Hydroxy- und Carboxylgruppe enthalten.

Anwendungsgebiet der Erfindung

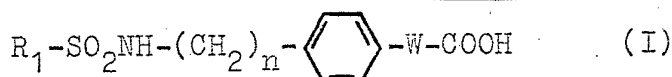
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonyl-phenylalkylaminen.

Insbesondere betrifft die vorliegende Anmeldung ein Verfahren zur Herstellung von am Phenyl in 4-Stellung substituierten Sulfonyl-phenylalkylaminen und ihren Derivaten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer erhöhten Thrombozytenaggregation oder auf einer pathologischen Veränderung der Nierenfunktion beruhen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der EP-Patentanmeldung Nr. 31 954 sind Sulfonamide mit lipidsenkender und die Thrombozytenaggregation hemmender Wirkung beschrieben, die sich durch die allgemeine Formel I charakterisieren lassen,



in welcher R₁ eine Aryl-, Aralkyl- oder Aralkenylgruppe, n die Zahlen 2 und 3, W eine Bindung oder eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit 1-4 C-Atomen bedeuten, wobei letztere entweder gesättigt ist oder eine Doppelbindung enthält.

Ziel der Erfindung

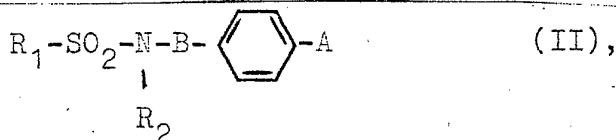
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, welche die Thrombozytenaggregation senken und lipidsenkende Wirkung haben.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

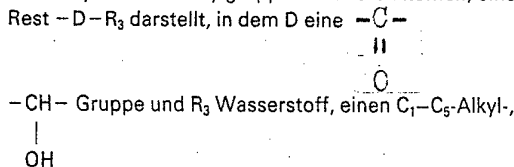
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß man Verbindungen mit lipidsenkender und thromboxan-A₂-antagonistischer Wirkung erhält, wenn man in Formel I den Rest -W-COOH durch eine Alkylkette mit 1-6 C-Atomen ersetzt, welche durch sauerstoffhaltige Funktionen substituiert sein kann.

Erfindungsgemäß werden daher neue Sulfonyl-phenylalkylamine der allgemeinen Formel II



hergestellt, in welcher

- R₁ eine niedere Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3–7 C-Atomen, einen Aralkyl-, Aralkenyl- oder Arylrest, wobei der Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆-Alkylamino, C₂–C₁₂-Dialkylamino, C₁–C₆-Acylamino, C₁–C₁₆-Acyl oder Azid substituiert sein kann,
- R₂ ein Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine Acylgruppe, einen Aralkyl- oder Aralkenylrest darstellt, wobei der Arylrest jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆-Alkylamino, C₂–C₁₂-Dialkylamino, C₁–C₆-Acylamino, C₁–C₁₆-Acyl oder Azid substituiert sein kann,
- B eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit maximal 4 C-Atomen und
- A eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–6 C-Atomen, eine C₁–C₆-Formylalkylgruppe, eine C₁–C₆-Hydroxyalkylgruppe oder einen Rest –D–R₃ darstellt, in dem D eine



einen C₁–C₆-Hydroxyalkyl- oder einen C₁–C₆-Alkylcarbonsäure-Rest und ggf. deren Lactone bedeuten, darstellen, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, mit Ausnahme der Verbindung Benzol-sulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid).

Benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid) ist in dem europäischen Patent 31 954 als Zwischenprodukt zur Herstellung der dort beanspruchten Carbonsäure ohne Angabe einer pharmakologischen Wirkung beschrieben.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II zeigen eine ausgezeichnete antagonistische Wirkung gegenüber Thromboxan A₂ sowie gegen Prostaglandin-endoperoxide. Sie inhibieren die Aggregation von Blutplättchen und verhindern die Konstriktion der glatten Muskulatur sowie die Bronchokonstriktion.

Sie sind außerdem wertvolle Heilmittel zur Behandlung pathologischer Veränderungen der Nierenfunktion.

Diese Eigenschaften machen sie zu wertvollen Heilmitteln zur Behandlung z. B. von kardiovaskulären Erkrankungen und von Asthma und zur Prophylaxe einer Schocklunge. Sie können weiterhin verwendet bei Organtransplantationen und Nierendialyse und sind geeignet, Rezidive bei Magengeschwüren zu verhindern. Eine besondere Bedeutung liegt in der Möglichkeit, thrombotische Prozesse günstig zu beeinflussen oder zu verhindern. Sie sind zur Behandlung peripherer arterieller Verschlusskrankheiten geeignet und können z. B. gegen cerebrale ischämische Zustände eingesetzt werden.

Zusätzlich vermögen sie die Verwertung von Acetat zur Cholesterin-Biosynthese zu hemmen und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

Ist R₁ eine Alkylgruppe, so seien darunter unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1–6 C-Atomen verstanden. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl- und die Hexylgruppe.

Als Cycloalkylreste für R₁ kommen beispielsweise die Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylreste in Frage.

Aus „Arylrest“, allein oder in Verbindung mit einer Alkyl- oder Alkylkette, sind in allen Fällen aromatische Kohlenwasserstoffe mit 6–14 C-Atomen, insbesondere der Phenyl-, der Biphenyl-, der Naphthyl- und der Fluorenylrest zu verstehen. Diese Arylreste können in allen möglichen Positionen ein- oder mehrfach substituiert sein, wobei als Substituenten Halogen, C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-Alkoxy, Hydroxyl, Trifluormethyl, Cyan, Nitro, Amino, C₁–C₆-Alkylamino, C₂–C₁₂-Dialkylamino, C₁–C₆-Acylamino, C₁–C₆-Acyl und Azid in Frage kommen.

Bevorzugt in diesem Sinne ist beispielsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, tert.-Butyl-, Acetyl-, Acetyl-, Methylamino-, Dimethylamino-, Ethylamino- und Diethylaminogruppe

Als Aralkylreste R₁ kommen solche in Frage, deren geradkettiger oder verzweigter Alkylanteil 1–5 Kohlenstoffatome enthält.

Bevorzugte Aralkylreste R₁ sind der Phenethyl- und der 4-Chlor-phenethyl-rest.

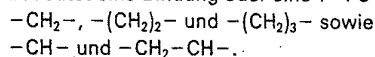
Unter Aralkenylresten R₁ sind solche zu verstehen, deren Alkenylanteil 2–3 Kohlenstoffatome enthält. Hier sind bevorzugt der Styrylrest und der 4-Chlor-styryl-rest. Unter Halogen ist Fluor, Chlor und Brom zu verstehen.

Als Alkylgruppen R₂ kommen geradkettige oder verzweigte mit 1–6 C-Atomen in Frage, bevorzugt ist die Methylgruppe. Unter einer Aralkylgruppe R₂ seien solche verstanden, deren Alkylanteil 1–5 C-Atome enthält. Bevorzugte Aralkylreste sind Benzyl, 4-Chlor-benzyl, Phenethyl und 4-Chlor-Phenethyl.

Unter Aralkenyl R₂ sind Gruppen zu verstehen, deren Alkenylanteil 3–4 C-Atome enthält, wobei bevorzugt an Cinnamyl und 4-Chlor-cinnamyl gedacht wird.

Die Acylreste leiten sich von aliphatischen Carbonsäuren mit 2–16 C-Atomen, von araliphatischen und von aromatischen Carbonsäuren ab. Bevorzugte Acylgruppen sind Acetyl, Isobutyryl, Cinnamoyl, Benzoyl, 4-Chlor-benzoyl und 4-Aminobenzoyl sowie n-Octanoyl und n-Hexadecanoyl.

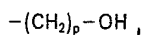
B bedeutet eine Bindung oder eine 1–4 C-Atome enthaltende Alkylkette. Bevorzugt sind die folgenden Alkylketten:



A wird definiert als Alkylkette mit 1–6 C-Atomen, die durch Sauerstoff enthaltende Funktionen wie Oxo- oder Hydroxygruppen und ggf. zusätzliche Carboxylgruppen substituiert sein kann.

Bevorzugt sind die nachstehend aufgeführten Gruppen A:

1. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte oder einfach ungesättigte Alkylkette mit 2–6 C-Atomen, bevorzugt Ethyl, n-Propyl, n-Butyl sowie Propenyl.
2. A = eine unverzweigte oder verzweigte gesättigte Alkylkette, die endständig eine Hydroxygruppe trägt, insbesondere solche der Formel



in welcher p die Zahlen 1 bis 6 darstellen kann.

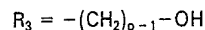
3. A = eine Acylgruppe $-\text{CO}-\text{R}_3$, wobei

a) $\text{R}_3 = \text{H}$ (Formylrest) oder

b) $\text{R}_3 =$ ein unverzweigter oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit 1–5 C-Atomen; bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

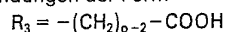
c) $\text{R}_3 =$ ein unverzweigter oder verzweigter gesättigter Alkylrest mit 1–5 C-Atomen, der endständig eine Hydroxygruppe trägt.

Bevorzugt sind Verbindungen des Typs



mit $p = 3, 4$ und 5 .

d) $\text{R}_3 =$ eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette mit endständiger Carboxylfunktion, wobei bevorzugt sind Verbindungen der Form



mit $p = 2$ bis 6 , insbesondere aber

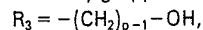
$p = 4$ bis 6

4. A = eine Gruppe $-\text{CH}-\text{R}_3$,



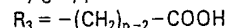
wobei R_3 die oben angegebenen Bedeutungen hat.

Für den Fall, daß R_3 ein wie unter 3 definierter Alkylrest ist, seien auch hier Methyl, Ethyl, n-Propyl und Butyl bevorzugt. Ist R_3 dagegen eine Alkylgruppe mit endständiger Hydroxygruppe, so sind bevorzugt Verbindungen mit



wobei $p = 3, 4$ oder 5 bedeutet.

Stellt R_3 eine Alkylgruppe mit endständiger Carboxylfunktion dar, so werden bevorzugt solche Verbindungen, in denen



bedeutet, wobei p die Werte 4 oder 5 hat.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel II, in welcher,

R_1 eine Methyl-, Ethyl- oder n-Hexylgruppe, einen Cyclohexylrest, einen Phenethyl- oder Styrylrest, in denen der Phenylteil durch Halogen substituiert sein kann, einen Phenylrest, der ggf. durch Halogen, Methyl, i-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Hydroxy, Cyano, Nitro, Azid, Acetyl oder Acetylamino substituiert ist, eine Naphthylgruppe oder eine Biphenylgruppe, die durch Halogen substituiert sein kann, darstellt,

R_2 Wasserstoff, eine Methyl-, Acetyl-, Octanoyl-, Hexadecanoylgruppe, einen ggf. durch Halogen substituierten Benzoylrest, oder eine Benzyl-, Phenethyl- und Cinnamylgruppe, deren Phenylteil durch Halogen substituiert sein kann, bedeutet,

B eine Methylen-, Ethylen- oder Propylengruppe ist und

A eine Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Pentylgruppe, die ggf. ein oder zweifach durch Hydroxy, Carboxyl, Formyl, Acetyloxy und Benzoyloxy substituiert ist, eine Hydroxymethyl-, Formyl-, Propenyl-, Acetylvinylgruppe oder einen Acetyl-, Propionyl- und Butyrylrest, die jeweils durch Hydroxy, Carboxy, Ethoxycarbonyl und Methoxycarbonyl substituiert sein können, darstellt.

sowie deren Ester, Amide oder Lactone, sofern diese Verbindungen eine Carboxylgruppe oder eine Hydroxy- und Carboxylgruppe enthalten.

In allen Fällen soll der Begriff „Carboxylfunktion“ auch Ester und Amide solcher Carbonsäuren einschließen.

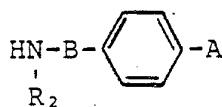
Als Ester kommen solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z. B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z. B. Glycerin) in Frage, es seien aber auch solche Alkohole eingeschlossen, die noch andere funktionelle Gruppen enthalten, wie z. B. Ethanolamin.

Beansprucht werden auch die „inneren Ester“ der Hydroxycarbonsäuren geeigneter Kettenlänge, die Lactone.

Für den Fall, daß die Funktion A asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, so seien sowohl die reinen optischen Isomeren als auch deren Gemische/Razemate umfaßt. Enthält der Rest A Doppelbindungen, so werden hier die reinen E- und Z-Isomeren sowie auch deren Gemische beansprucht.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II ist dadurch gekennzeichnet, daß man

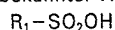
a) ein Amin der allgemeinen Formel III



(III),

in welcher R_2 , B und A die oben angegebene Bedeutung haben,

in an sich bekannter Weise mit einer Sulfonsäure der allgemeinen Formel IV

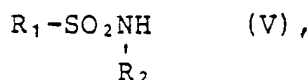


(IV),

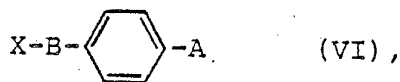
in welcher R_1 hier und in allen folgenden Beispielen die oben angegebene Bedeutung hat, bzw. einem Derivat derselben umsetzt.

Anstelle der freien Amine III kann man auch deren Salze einsetzen.

b) ein Sulfonamid der allgemeinen Formel V



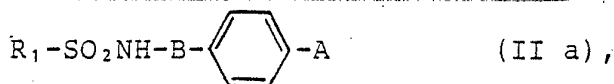
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



zur Umsetzung bringt. X soll hier und in allen folgenden Erläuterungen eine reaktive Gruppe symbolisieren.

Für den Fall, daß A Hydroxygruppen enthalten soll, verwendet man in manchen Fällen vorteilhaft eine solche Verbindung VI, die an der Stelle der Hydroxygruppe eine Oxogruppe oder eine Esterfunktion (oder ggf. beide) enthält. Diese Gruppen werden im Anschluß an die erfolgte Reaktion zwischen V und VI zur Hydroxylfunktion reduziert.

- c) Zur Herstellung von Verbindungen II, in denen R_2 die oben angegebene Bedeutung hat, jedoch kein Wasserstoffatom darstellt, kommt man auch durch nachträgliches Einführen von R_2 , indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II a



mit einer Verbindung der allg. Formel VII



in der R_2 kein Wasserstoffatom darstellt, umgesetzt.

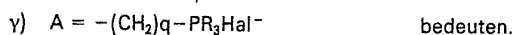
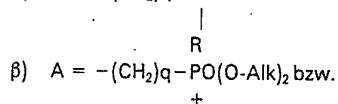
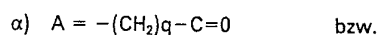
Bei Anwesenheit von Hydroxygruppen im Rest A gilt das unter b) Gesagte sinngemäß.

- d) Zur Einführung von Hydroxygruppen in den Rest A kommen folgende Verfahren in Frage:
1. Reduktion einer Carbonylgruppe
 2. Reduktion einer Carbonsäure- oder einer Carbonsäureester-funktion
 3. Gleichzeitige Reduktion beider.
- e) Die Einführung von Doppelbindungen in den Rest A erfolgt, indem man aus einer in A enthaltenen Gruppe VIII



in welcher Y die Bedeutung Halogen oder Hydroxyl oder eine funktionell abgewandelte Hydroxylgruppe darstellt, HY abspaltet.

- e₂) Eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung von Oxoverbindungen mit geeigneten phosphororganischen Verbindungen im Sinne (modifizierter) Wittig-Reaktionen. Als Ausgangsmaterial dienen in diesem Falle Verbindungen der allg. Formel II, in denen



- f) Durch Hydrieren der nach e) erhaltenen Verbindungen mit ungesättigtem Rest A erhält man analoge Verbindungen mit gesättigter Kohlenstoffkette. Derartige Verbindungen lassen sich auch durch Reduktion von in A enthaltenen Ketogruppen darstellen.

Als reaktive Derivate der Sulfonsäuren VI kommen insbesondere die Halogenide sowie die Ester in Frage. Die Umsetzungen der Sulfonsäurehalogenide mit Verbindungen der allgemeinen Formel III erfolgen zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z. B. Alkaliacetat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Natriumphosphat, Calciumoxid, Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat. Diese Funktion können aber auch organische Basen wie z. B. Pyridin oder Triethylamin übernehmen, wobei als inertes Lösungsmittel z. B. Ether, Benzol, Methylenchlorid, Dioxan oder ein Überschuß des tertiären Amins dient.

Bei Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z. B. Wasser, wäßriges Ethanol oder wäßriges Dioxan.

Zur Alkylierung der Sulfonamide V verwendet man Verbindungen VI, in denen X ein Halogenatom wie Chlor oder Brom darstellt, bevorzugt aber solche, in denen X eine Arylsulfonyloxygruppe darstellt, als Alkylierungsmittel dienen also bevorzugt Arylsulfonsäurealkylester, eine Methode, die in ihrer Anwendung auf Sulfonsäureamide z. B. bei Klamann et al., Monatshefte für Chemie Bd. 83 (1952), S. 871 beschrieben ist. Die Umsetzungen erfolgen in alkalischem Milieu. Bevorzugt ist als Reaktionsmedium heiße, konzentrierte Sodalösung. Ist dagegen X ein Halogenatom, so setzt man ein Alkalisalz des Sulfonamids V, z. B. das Natriumsalz, mit VI (X = Chlor oder Brom) in polaren Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylformamid um. Um eine Disubstitution des Sulfonamids V zu vermeiden, wird V zweckmäßig im Überschuß eingesetzt.

Soll im Anschluß an die Sulfonamidbildung eine Gruppe R_2 eingeführt werden, so geschieht dies durch Umsetzen einer Verbindung II, in der $\text{R}_2 = \text{H}$ bedeutet, mit einem Säurehalogenid, wenn R_2 eine Acylgruppe darstellt.

Für alle anderen Bedeutungen von R_2 setzt man ein Halogenid (Chlorid oder Bromid) der allg. Formel VII ein, wobei unter den oben angegebenen Bedingungen gearbeitet wird.

Die Acylierung des Sulfonamids erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie Ether oder Methylenchlorid, als säurebindendes Agens verwendet man bevorzugt organische Basen, wie Pyridin oder Triethylamin.

Die im Anschluß an die Sulfonamidbildung und ggf. nach Einführung einer Gruppe R_2 möglichen Umwandlungen im Rest A lassen sich wie folgt beschreiben:

Zur Umwandlung einer Carbonylgruppe in eine Hydroxygruppe sind hier alle gängigen Verfahren einsetzbar. Bevorzugt ist die Reduktion mit komplexen Borhydriden, z. B. mit Natriumborhydrid, wobei protische Lösungsmittel wie Wasser, (wäßrige) Alkohole oder wäßriges Dioxan als Reaktionsmedium dienen. Bei Abwesenheit anderer reduzierbarer Gruppen kann die Reduktion auch mit komplexen Aluminiumhydriden wie $LiAlH_4$ durchgeführt werden, wobei hier aprotische Lösungsmittel wie Ether, THF oder Dioxan als Reaktionsmedium dienen. Die Carbonylreduktion kann aber auch mit katalytisch angeregtem Wasserstoff erfolgen, z. B. mit H_2 /Raney-Nickel oder durch Umsetzen mit Nickel-Aluminium-Legierung in wäßrigem Alkali.

Zur Reduktion der Carboxylfunktion sind alle gängigen Reduktionsmittel geeignet, z. B. komplexe Hydride, wie Lithium-aluminium-hydrid oder Boran-addukte, wie z. B. $BH_3 \cdot THF$. Die Reduktion kann aber auch vorteilhaft durch Reduzieren eines Derivates der Carbonsäure, z. B. eines gemischten Anhydrids aus der Carbonsäure und einem Kohlensäurehalbesten, erfolgen. Als Reduktionsmittel verwendet man hier bevorzugt komplexe Borhydride, wie z. B. $NaBH_4$ in protischen Lösungsmitteln.

Zur Reduktion geeignete Derivate der Carbonsäuren sind z. B. auch deren Ester, welche sich nach literaturüblichen Methoden zu primären Alkoholen umsetzen lassen. Bevorzugte Reduktionsmittel sind auch hier komplexe Aluminiumhydride, wie z. B. Lithiumalanat.

Soll die Carboxylfunktion reduziert werden, ohne daß eine gleichzeitig in A befindliche Oxogruppe mitreduziert wird, so ist letztere z. B. durch Ketalisierung intermediär zu schützen. Solche Hydroxy-ketone sind auch darstellbar, indem man sowohl die Ketogruppe als auch die Carboxylfunktion reduziert (wobei man die ebenfalls beanspruchten Diole erhält) und anschließend die sekundäre Hydroxyfunktion selektiv zur Ketofunktion oxidiert. Hierzu geeignet ist z. B. aktives Mangandioxid.

Zur Einführung von Doppelbindungen in den Rest A eignen sich alle gängigen Eliminierungsreaktionen:

Abspaltung von Wasser aus Hydroxyverbindungen (säurekatalysiert, durch Erwärmen mit z. B. Schwefelsäure oder 85%ige Phosphorsäure); Abspaltung von Halogenwasserstoff aus Halogeniden und von Sulfonsäuren aus Sulfonyloxyverbindungen (z. B. Tosyloxy) mittels starker Kalium-tert.-butanolat oder DBU, und schließlich die Abspaltung von Essigsäure aus Acetoxyverbindungen und Xanthogensäure aus Xanthogenaten durch Erhitzen.

Zum Aufbau von Gruppen A, die eine Doppelbindung enthalten, eignet sich auch die Kondensation von zwei Komponenten, deren eine Oxogruppe, die andere dagegen eine Phosphoniumsalz-Gruppe (Wittig-Reaktion) oder eine Phosphonat-Gruppe (Wittig-Horner-Emmons-Reaktion) enthalten. Diese Reaktionen können in verschiedensten Lösungsmitteln, wie z. B. Wasser, Methanol, DMF, Ethylenglykol oder Glykolethern durchgeführt werden und verlaufen in Gegenwart von Basen, wie z. B. Natriumcarbonat, Natriumalkoholaten, Natriumhydrid oder Butyllithium, wobei je nach Reaktionsbedingungen cis- oder trans-Isomere oder Gemische beider entstehen können.

Zur Herstellung von Verbindungen, in denen A eine gesättigte Alkylkette ist, kommt man durch Hydrierung von olefinischem A. Die Hydrierung wird vorzugsweise bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck in Gegenwart von Metallkatalysatoren, wie z. B. Palladium oder Platin in Lösungsmitteln, wie z. B. Essigsäure oder in niederen Alkoholen vorgenommen.

Weiterhin bevorzugt ist die Reduktion von Verbindungen, die im Rest A eine Hydroxy- oder eine Oxogruppe enthalten. Die Reduktion von Hydroxygruppen enthaltenden Verbindungen geschieht in Gegenwart starker Säuren, wie z. B. einer Spur Perchlorsäure mittels Wasserstoff mit Hilfe von Palladium- oder Platinkatalysator. Zur Reduktion einer Oxogruppe eignen sich zahlreiche Verfahren. Die Reduktion kann z. B. nach Clemmensen mittels Zink/Salzsäure erfolgen, oder man bildet aus dem Keton zunächst ein Tosylhydrazon und reduziert dieses. Bevorzugt ist aber auch hier die Reduktion mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff unter den oben angegebenen Bedingungen.

Zur Herstellung von Salzen mit pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen, wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglukamin, Morphin oder Ethanolamin können die Carbonsäuren mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden.

Auch Mischungen der Carbonsäuren mit einem geeigneten Alkalicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel II in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst. Die Substanzen der allgemeinen Formel II können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0,5 bis 40 und vorzugsweise 1,0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Auführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)

Man rührt eine Suspension aus 10,0 g (50 mmol) 4-Acetyl-phenethylamid-hydrochlorid, 80 mL Methylenchlorid und 12,7 g (125 mmol) Triethylamin etwa 30 min lang und tropft dann bei 0°C langsam eine Lösung aus 11,8 g (56 mmol)

4-Chlor-benzolsulfonylchlorid und 50 mL Methylenchlorid zu. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser, verd. HCl und wieder mit Wasser gewaschen, dann mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohrprodukt kristallisiert man zweimal aus Ethanol um.

Ausb. 11,7 g (69 % d. Th.), Schmp. 97–99 °C.

In Analogie dazu werden durch Umsetzen verschiedener Sulfonsäurechloride mit den jeweils notwendigen Aminkomponenten hergestellt:

- 2) 4-(4-[2-(Benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 91 % d. Th., Schmp. 77 °C (Toluol + Heptan)
- 3) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-benzylamid)
Ausb. 41 % d. Th., Schmp. 132–133 °C (Toluol).
- 4) Benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Die Umsetzung erfolgte hier in reinem Pyridin. Ausb. 42 % d. Th., Schmp. 140–141 °C (Ethanol).
- 5) 3,4-Dichlor-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 80 % d. Th., Schmp. 132–133 °C (Toluol).
- 6) 4-Brom-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 91 % d. Th., Schmp. 130–131 °C (Toluol).
- 7) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 72 % d. Th., Schmp. 106–107 °C (Ethylacetat).
- 8) 4-Methoxy-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 86 % d. Th., Schmp. 122–123 °C (Isopropanol).
- 9) 4-Isopropyl-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 66 % d. Th., Schmp. 124–126 °C (Ethanol).
- 10) Methansulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid)
Ausb. 40 % d. Th., Schmp. 80–81 °C (Toluol)
- 11) 3-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-Propionyl-phenethylamid)
Ausb. 96 % d. Th., Schmp. 136–139 °C (Toluol)
- 12) 4-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 90 % d. Th., Schmp. 108–109 °C (Ethanol)
- 13) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-benzylamid)
Ausb. 89 % d. Th., Schmp. 128 °C (Toluol).
- 14) Benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 77 % d. Th., Schmp. 116 °C (Ethanol).
Oxim: Schmp. 119–120 °C
- 15) 2-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 102–103 °C (Isopropanol).
- 16) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 82 % d. Th., Schmp. 101–102 °C (Heptan + Toluol).
- 17) 4-Brom-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 88 % d. Th., Schmp. 99 °C (Ethanol)
- 18) 4-Methoxy-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 82 % d. Th., Schmp. 107 °C (Isopropanol).
- 19) 4-Hydroxy-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 45 % d. Th., Schmp. 125–126 °C (Isopropanol).
- 20) 4-Cyano-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid)
Ausb. 75 % d. Th., Schmp. 126–127 °C (Isopropanol).
- 21) Benzolsulfonsäure-(4-butyryl-phenethylamid)
Ausb. 67 % d. Th., Schmp. 88–90 °C (Isopropanol).
- 22) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-butyryl-phenethylamid)
Ausb. 82 % d. Th., Schmp. 87–88 °C (Toluol + Heptan).
- 23) 4-Acetylamino-benzolsulfonsäure-(4-butyryl-phenethylamid)
Ausb. 78 % d. Th., Schmp. 141–143 °C (Methanol).
- 24) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[3-(4-butyryl-phenyl)-propylamid]
Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 77–78 °C (Toluol)
- 25) 4-(4-[2-[4-(4-Chlorphenyl)benzolsulfonylamino]ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 89 % d. Th., Schmp. 157–158 °C (Toluol)
- 26) 4-(4-[2-(Naphthalin-1-sulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-oxobutansäure-ethylester
Ausb. 71 % d. Th., farbloses Öl.
- 27) 5-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-5-oxopentansäure-ethylester
Ausb. 97 % d. Th., Schmp. 98–99 °C (Essigester)

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Propionyl-phenethylamin wird auf folgendem Wege dargestellt:

Zu einer Suspension aus 142,5 g (1,55 mol) Propionylchlorid, 96,5 g (0,6 mol) N-Acetyl-phenethylamin und 450 mL 1,1,2,2-Tetrachlorethan gibt man unter Rühren bei 0–5 °C portionsweise 260 g (1,95 mol) AlCl₃, rührt weitere 5 Stdn. bei Eiskühlung und gießt schließlich auf Eis. Man trennt nun die org. Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid, vereinigt die Methylenchloridlösung mit der Tetrachlorethan-Lösung und wäscht zweimal mit Wasser. Nach Trocknen mittels Natriumsulfat wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus einem Essigester-Ligroin-Gemisch umkristallisiert. Ausb. 96,1 g (73 % d. Th.)

4-Propionyl-N-acetyl-phenethylamin mit dem Schmp. 94,5–95 °C.

Ein Gemisch aus 60,0 g (273 mmol) 4-Propionyl-N-acetyl-phenethylamin und 500 mL 4 N HCl wird 10 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt, dann dampft man i. Vak. ein und kristallisiert aus Ethanol um. Ausb. 47,8 g (82 % d. Th.)

4-Propionyl-phenethylamin-hydrochlorid mit dem Schmp. 223–224 °C.

Das als Ausgangsmaterial dienende 4-Butyryl-phenethylamin wird in analoger Weise hergestellt:

4-Butyryl-acetyl-phenethylamin

Ausb. 87 % d. Th., Schmp. 99–101 °C (Wasser)

4-Butyryl-phenethylamin

Ausb. 98 % d. Th., Schmp. d. Hydrochlorids:

228–231 °C.

Beispiel 2

4-Brom-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Man löst 11,4 g (29,8 mmol) 4-Brom-benzolsulfonsäure-(4-acetyl-phenethylamid) in einem Gemisch aus 40 mL Methanol und 100 mL Ethanol und trägt nun bei 0 °C portionsweise 0,85 g (22,4 mmol) Natriumborhydrid ein. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann i. Vak. eingedampft. Nach Zugabe von verd. HCl wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die Methylenchloridphase mittels Na_2SO_4 getrocknet. Danach dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Toluol um.

Ausb. 10,4 g (91 % d. Th.), Schmp. 125–127 °C.

In Analogie dazu lassen sich herstellen:

- 2) 5-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-5-hydroxy-pentansäure-ethylester

Ausb. 74 % d. Th., Schmp. 89–90 °C (Toluol + Ligroin)

aus 5-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-5-oxo-pentansäure-ethylester.

- 3) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)benzylamid]

Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 103–104 °C (Toluol).

- 4) Benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 64 % d. Th., Schmp. 98–100 °C (Toluol).

- 5) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 82 % d. Th., Schmp. 105–107 °C (Toluol).

- 6) 3,4-Dichlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 96 % d. Th., Schmp. 108–109 °C (Heptan + Toluol).

- 7) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 73 % d. Th., Schmp. 99 °C (Ethylacetat).

- 8) 4-Methoxy-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxyethyl)phenethylamid]

Ausb. 73 % d. Th., Schmp. 84–85 °C (Toluol).

und aus den entsprechenden Benzolsulfonsäure-(4-propionylphenethylamiden) die folgenden Verbindungen:

- 9) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)benzylamid]

Ausb. 48 % d. Th., Schmp. 102–103 °C (Toluol).

- 10) Benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 62 % d. Th., Schmp. 107 °C (Essigester).

- 11) 3-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 95 % d. Th., honigartig.

- 12) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 62 % d. Th., Schmp. 135–136 °C (Toluol).

- 13) 4-Brom-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid]

Ausb. 96 % d. Th., Schmp. 148–149 °C (Ethanol).

Aus den entsprechenden Benzolsulfonsäure-(4-butyryl-phenethylamiden) lassen sich in analoger Weise folgende Verbindungen darstellen:

- 14) Benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 73 % d. Th., Schmp. 107–108 °C (wäßr. Ethanol).

- 15) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxybutyl)phenethylamid]

Ausb. 90 % d. Th., Schmp. 127–128 °C (Toluol).

- 16) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[3-(4-(1-hydroxybutyl)phenyl)-propylamid]

Ausb. 95 % d. Th., Schmp. 78–79 °C (Heptan + Toluol).

Beispiel 3

Benzolsulfonsäure-(4-n-propyl-phenethylamid)

- a) 4-n-Propyl-N-acetyl-phenethylamin

Man hydriert in der Schüttelente bei Raumtemperatur und Normaldruck eine methanolische Lösung von 4-Propionyl-N-acetyl-phenethylamin in Gegenwart von Palladium-auf-Kohle-Katalysator, saugt ab, dampft i. Vak. ein und erhält in quantitativer Ausbeute 4-n-Propyl-N-acetyl-phenethylamin mit dem Schmp. 52 °C.

- b) 4-n-Propyl-phenethylamin

Man hält ein Gemisch aus 9,3 g (45 mmol) 4-n-Propyl-N-acetyl-phenethylamin, 68 mL 2 N NaOH und 40 mL Ethanol 20 h auf Rückflußtemperatur, kühlt ab und säuert mit HCl an. Danach wird das Ethanol abdestilliert und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert. Man macht sie mit KOH stark alkalisch, extrahiert mehrmals mit Ether, trocknet die vereinigten Etherphasen mittels KOH und dampft ein. Es bleiben 4,6 g (62 % d. Th.) öliges Produkt zurück, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Umsetzung eingebracht wird.

- c) Benzolsulfonsäure-(4-n-propyl-phenethylamid)

Das nach b) erhaltene Produkt wird in Analogie zu Beispiel 1 mit Benzolsulfonchlorid umgesetzt, Ausb. % d. Th., farbl. Öl.

Beispiel 4

4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-propenyl)phenethylamid]

- a) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-chlorpropyl)phenethylamid]

Ein Gemisch aus 26,7 g (75,4 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid], 200 mL Methylenchlorid und 100 mL conc. HCl wird 1 h kräftig gerührt, dann verdünnt man mit Wasser und trennt die CH_2Cl_2 -Phase ab.

Man wäscht sie mit Wasser und NaHCO₃-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Ausb. quant., Schmp. 90–91 °C.

- b) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1-propenyl)-phenethylamid]
1,86 g (5 mmol) des nach a) erhaltenen Produktes werden im Stickstoffstrom auf 150 °C erhitzt, bis die HCl-Entwicklung nachläßt. Danach nimmt man in Methylenchlorid auf, verrührt mit Kieselgel, saugt ab und dampft ein. Der Rückstand wird in Toluol gelöst und an einer kurzen Kieselgel-Säule chromatographiert.
Ausbeute: 1,04 g (62 % d. Th.), Schmp. 149–150 °C
In analoger Weise stellt man dar:
- 2) a) Benzolsulfonsäure-[4-(1-chlorpropyl)phenethylamid]
Ausb. 96 % d. Th., Schmp. 56–57 °C
und daraus
b) Benzolsulfonsäure-[4-(1-propenyl)phenethylamid]
Ausb. 65 % d. Th., Schmp. 40–43 °C.
sowie
- 3) a) 4-Brom-benzolsulfonsäure-[4-(1-chlorpropyl)phenethylamid]
Ausb. 96 % d. Th., Schmp. 83–85 °C.
und daraus
b) 4-Brom-benzolsulfonsäure-[4-(1-propenyl)phenethylamid]
Ausb. 34 % d. Th., Schmp. 153–155 °C

Beispiel 5

4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-formyl-phenethylamid)

Ein Gemisch aus 11,0 g (33,8 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-hydroxymethyl-phenethylamid), 250 mL Methylenchlorid und 30 g aktivem Mangandioxid wird 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, dann saugt man das Mangandioxid ab und dampft das Filtrat ein. Ausb. 10,3 g (94 % d. Th.), Schmp. 127–128 °C.

Eine andere Oxidationsmethode wurde angewandt zur Herstellung von

4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-oxopropyl)-phenethylamid]

In eine Lösung aus 12,8 g (59,4 mmol) Pyridiniumchlorochromat und 250 mL Methylenchlorid trägt man unter Rühren bei Raumtemperatur 14,0 g (39,6 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid] ein, rührt eine weitere Stunde und gießt von Ungelöstem ab. Die Methylenchloridphase chromatographiert man mit einer kurzen Säule (Kieselgel/Methylenchlorid) und dampft ein.

Ausb. 10,8 g (78 % d. Th.), Schmp. 65–66 °C.

Oxim: Schmp. 156–158 °C (Toluol).

Beispiel 6

4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-oxo-but-1-enyl)phenethylamid]

Man hält ein Gemisch aus 3,2 g (10 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-formyl-phenethylamid), 50 mL abs. Toluol und 3,2 g (10 mmol) 1-Triphenyl-phosphoranylidene-2-propanon 5 Stdn. auf Rückflußtemperatur, kühlt dann ab, verrührt mit Kieselgel und saugt ab. Das Filtrat wird eingedampft und durch Säulenchromatografie (Kieselgel/Methylenchlorid) gereinigt.

Ausb. 1,3 g (36 % d. Th.), Schmp. 111–113 °C.

Beispiel 7

3-Trifluormethyl-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)-phenethylamid]

a) Durch Umsetzen von 3-Trifluormethyl-benzolsulfonchlorid mit 4-(2-Aminoethyl)phenylelessigsäure-ethylester in Analogie zu Beispiel 1 erhält man in 76 % d. Th. 4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäure-ethylester mit dem Schmp. 95–97 °C (Ethylacetat). Die daraus durch Hydrolyse dargestellte Säure schmilzt bei 119–120 °C (Toluol).

b) In eine Suspension aus 0,92 g (24 mmol) Lithiumalanat und 300 mL abs. Ether tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung aus 10,0 g (24 mmol) 4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäure-ethylester und 200 mL Ether und hält anschließend drei Stunden auf Rückflußtemperatur. Nach dem Zersetzen des Ansatzes mit eiskalter verd. Essigsäure trennt man die Etherphase ab, schüttelt die wäßrige Phase mit Ether aus, vereinigt die Etherphasen und trocknet mit Natriumsulfat. Man dampft nun ein und kristallisiert den festen Rückstand aus Toluol um.

Ausb. 7,6 g (85 % d. Th.) der Titelverbindung, Schmp. 70–72 °C.

Reduziert man in analoger Weise die entscheidende Benzoessäure-ethylester, so erhält man zum Beispiel

- 2) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-hydroxymethyl-phenethylamid)
Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 142–143 °C (Toluol + Ethanol).
- 3) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(5-hydroxypentyl)phenethylamid]
Ausb. 59 % d. Th., Schmp. 80–82 °C
aus 5-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-valeriansäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfonchlorid und 5-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]valeriansäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 89 % d. Th., farbl. Öl.
- 4) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)benzylamid]
Ausb. 61 % d. Th., Schmp. 125–127 °C, (Toluol + Ethanol).
aus 4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminomethyl)phenylelessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Bsp. 1 aus 4-Chlor-benzolsulfonchlorid und 4-Aminomethyl-phenylelessigsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 95–96 °C (Toluol).
- 5) Benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 95 % d. Th., Schmp. 70–72 °C
aus 4-[2-(Benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäureethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus Benzolsulfonchlorid und 4-(2-Aminoethyl)phenylelessigsäure-ethylester dargestellt wird.
Ausb. 87 % d. Th., farbloses Öl.

- 6) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
 Ausb. 78 % d. Th., Schmp. 84–86 °C (Toluol).
 aus 4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)phenylelessigsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 93–95 °C (Heptan + Toluol).
- 7) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
 Ausb. 81 % d. Th., Schmp. 78–80 °C (Toluol).
 aus 4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)phenylelessigsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 87 % d. Th., Schmp. 79–81 °C (Ethylacetat).
- 8) 4-Methoxy-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
 Ausb. 58 % d. Th., Schmp. 87–89 °C (Toluol).
 aus 4-[2-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Methoxy-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)phenylelessigsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 87 % d. Th., Schmp. 85–87 °C.
- 9) 4-Isopropyl-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
 Ausb. 92 % d. Th., Schmp. 81–82 °C (Toluol).
 aus 4-[2-(4-Isopropyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenylelessigsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Isopropyl-benzolsulfochlorid und 4-(2-Aminoethyl)phenylelessigsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 72 % d. Th., Schmp. 65–67 °C (Isopropanol).
 Aus den entsprechenden 3-Phenyl-propionsäureestern lassen sich in analoger Weise zum Beispiel folgende Verbindungen herstellen:
- 10) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(5-hydroxypentyl)phenethylamid]
 Ausb. 59 % d. Th., Schmp. 80–82 °C
 aus 5-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-valeriansäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 5-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]valeriansäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 89 % d. Th., farbl. Öl.
- 11) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)benzylamid]
 Ausb. 74 % d. Th., Schmp. 92–94 °C (Toluol).
 aus 3-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminomethyl)phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfonylchlorid und 3-[4-(Aminomethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 71 % d. Th., Schmp. 93–94 °C (Toluol).
- 12) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 90 % d. Th., Schmp. 77–79 °C (Toluol).
 aus 3-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzolsulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 52–54 °C (Cyclohexan + Toluol)
- 13) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 75 % d. Th., Schmp. 85–86 °C (Heptan + Butylacetat) aus
 3-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-ethylester, Schmp. 65 °C (Heptan + Toluol).
- 14) 3-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 74 % d. Th., Schmp. 84–86 °C (Heptan + Toluol).
 aus 3-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Chlor-benzolsulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 94 % d. Th., Schmp. 55–57 °C.
- 15) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)-phenethylamid]
 Ausb. 74 % d. Th., Schmp. 64–65 °C (Ligroin + Toluol).
 aus 3-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]propionsäure-ethylester, Schmp. 40–41 °C (Ligroin).
- 16) Methansulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 67 % d. Th., Schmp. 81–82 °C (Wasser)
 aus 3-[4-[2-(Methansulfonylamino)ethyl]phenyl]propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus Methansulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-propionsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 78 % d. Th., Schmp. 55–56 °C (Ether).
- 17) n-Hexansulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 69 % d. Th., Schmp. 83–84 °C (Wasser)
 aus 3-[4-[2-(n-Hexansulfonylaminomethyl)phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus n-Hexansulfonylchlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 60–61 °C (Wasser).
- 18) Cyclohexansulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 87 % d. Th., Schmp. 85–86 °C (Toluol)
 aus 3-[4-[2-(Cyclohexansulfonylamino)ethyl]phenyl]-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus Cyclohexan-sulfonylchlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 73 % d. Th., farbloses Öl.
 Aus entsprechenden 4-Phenyl-buttersäure-ethylestern werden analog die folgenden (4-Hydroxybutyl)phenyl-Verbindungen dargestellt.
- 19) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 75 % d. Th., Schmp. 82–84 °C (Toluol).
 aus 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Fluor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 92 % d. Th., farbloses Öl.

- 20) 3-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 85–86 °C (Heptan + Toluol).
 aus 4-(4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 92 % d. Th., Schmp. 34–36 °C (wachsartig).
- 21) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 87 % d. Th., Schmp. 83–85 °C (Heptan + Toluol).
 aus 4-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 91 % d. Th., Schmp. 55–58 °C.
- 22) 3,4-Dichlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 71 % d. Th., Schmp. 95–97 °C (Heptan + Toluol).
 aus 4-(4-[2-(3,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3,4-Dichlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 86 % d. Th., Schmp. 70–73 °C.
- 23) 4-Brombenzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 89 % d. Th., Schmp. 84–85 °C (Heptan + Toluol).
 aus 4-(4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Brom-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)-phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 90 % d. Th., Schmp. 63–64 °C.
- 24) 4-Hydroxy-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 63 % d. Th., Schmp. 111–112 °C (Toluol).
 aus 4-(4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamido)ethyl]phenyl)-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Hydroxy-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 86 % d. Th., farbloses Öl.
- 25) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(3-[4-(4-hydroxybutyl)phenyl]-propylamid)
 Ausb. 81 % d. Th., Schmp. 95–97 °C (Toluol).
 aus 4-(4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)propyl]phenyl)-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-[4-(3-Aminopropyl)-phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 92 % d. Th., Schmp. 71–73 °C (Heptan + Toluol).
- 26) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-phenethylamid]
 Ausb. 97 % d. Th., Schmp. 72–73 °C (Ligroin + Toluol).
 aus 4-(4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Trifluormethyl-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 92 % d. Th., farbloses Öl.
- 27) 3-Methoxy-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
 Ausb. 77 % d. Th., farbloses Öl, $n_D^{20} = 1.5591$.
 aus 4-(4-[2-(3-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3-Methoxy-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 92 % d. Th., farbl. Öl.
- 28) 3,4-Dimethoxy-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-phenethylamid]
 Ausb. 73 % d. Th., Schmp. 107–109 °C (Ethylacetat).
 aus 4-(4-[2-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 3,4-Dimethoxy-benzolsulfochlorid und 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 72 % d. Th., farbloses Öl.
- 29) 2-Methyl-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 82 % d. Th., farbl. Öl.
 aus 3-(4-[2-(2-Methyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 2-Methyl-benzolsulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 94 % d. Th., Schmp. 50–51 °C (Cyclohexan)
- 30) 1-Naphthalin-sulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
 Ausb. 78 % d. Th., Schmp. 82–83 °C (Toluol)
 aus 3-(4-[2-(1-Naphthalinsulfonylamino)ethyl]phenyl)-propionsäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 1-Naphthalinsulfochlorid und 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester dargestellt wird. Ausb. 83 % d. Th., Schmp. 73–74 °C
- 31) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-N-methylphenethylamid]
 Ausb. 53 % d. Th., farbloses Öl.
 aus 4-(4-[2-(N-Methyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-(4-[2-(Methylamino)ethyl]phenyl)buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 72 % d. Th., farbl. Öl.
- 32) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-N-benzyl-phenethylamid]
 Ausb. 68 % d. Th., Schmp. 71–72 °C.
 aus 4-(4-[2-(N-Benzyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)buttersäure-ethylester, welcher in Analogie zu Beispiel 1 aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-(4-[2-(Benzylamino)ethyl]phenyl)buttersäure-ethylester dargestellt wird.
 Ausb. 82 % d. Th., Schmp. 70–71 °C.

Beispiel 8

4-Azido-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]

Zu einer eiskalten Lösung aus 5,5 g (33 mmol) 4-(2-Hydroxyethyl)phenethylamin, 100 mL Methylenchlorid und 3,4 g (33 mmol) Triethylamin tropft man langsam eine Lösung aus 7,2 g (33 mmol) 4-Azido-benzolsulfonylchlorid und 50 mL Methylenchlorid. Anschließend läßt man eine Stunde bei Eistemperatur nachreagieren. Das Gemisch wird nun zweimal mit verd. Schwefelsäure, dann zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingedampft. Man kristallisiert zweimal aus Toluol um und erhält 7,8 g (64 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 90–92 °C (Toluol).

In Analogie dazu erhält man:

- 2) 4-Cyan-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid]
Ausb. 51 % d. Th., Schmp. 106–108 °C (Toluol)
aus 4-Cyan-benzolsulfochlorid und 4-(2-Hydroxyethyl)phenethylamin.
- 3) 4-Brom-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 78 % d. Th., Schmp. 82–84 °C (Heptan + Toluol)
aus 4-Brom-benzolsulfochlorid und 4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.
- 4) 4-Azido-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 39 % d. Th., Schmp. 85–88 °C (Toluol)
aus 4-Azido-benzolsulfochlorid und 4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.
- 5) 4-Nitro-benzolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 69 % d. Th., Schmp. 117–118 °C (Ethanol)
aus 4-Nitro-benzolsulfochlorid und 4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.
- 6) 4-Cyan-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 55 % d. Th., Schmp. 107–109 °C (Toluol)
aus 4-Cyan-benzolsulfochlorid und 4-(4-Hydroxybutyl)phenethylamin.
- 7) 4-Acetyl-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 56 % d. Th., Schmp. 109 °C (Toluol)
aus 4-Acetyl-benzolsulfochlorid und 4-(4-Hydroxybutyl)phenethylamin.
- 8) 4-Chlor-styrolsulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 62 % d. Th., Schmp. 111–112 °C (Toluol)
aus 4-Chlor-styrolsulfochlorid und 4-(3-Hydroxypropyl)phenethylamin.
- 9) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1,3-dihydroxypropyl)phenethylamid]
Ausb. 23 % d. Th., Schmp. 80–82 °C (Wasser)
aus 4-Chlor-benzolsulfochlorid und 4-(1,3-Dihydroxypropyl)phenethylamin.

Beispiel 9

4-Chlor-phenylethansulfonsäure-[4-(3-hydroxypropyl)phenethylamid]

- a) Durch Umsetzen von 4-Chlor-phenylethansulfochlorid mit 3-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]propionsäure-ethylester in Analogie zu Beispiel 1 erhält man 3-[4-[2-(4-Chlor-phenylethansulfonylamino)ethyl]phenyl]propionsäure-ethylester. Ausb. 80 % d. Th., Schmp. 77–78 °C (Ethanol).
- b) Zu einer siedenden Lösung aus 12,2 g (28 mmol) des nach a) erhaltenen Ethylesters, 112 mL tert. Butanol und 2,99 g (79 mmol) Natriumborhydrid tropft man innerhalb einer Stunde 22,4 mL Methanol, hält eine weitere Stunde auf Rückflußtemperatur und kühlt dann ab.
Zu der sirupösen Flüssigkeit gibt man Wasser, engt im Vakuum ein und extrahiert nun mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, dann dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Toluol um. Ausb. 9,08 g (85 % d. Th.) Titelverbindung mit dem Schmp. 94–95 °C.

Beispiel 10

4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxobutansäure

- a) 4-[4-[2-(Acetamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäureethylester
Zu einer Lösung aus 120,0 g (0,74 mol) N-Acetylphenethylamin und 1,4 L 1,1,2,2-Tetrachlorethan gibt man 146,0 g (0,89 mol) Bernsteinsäure-ethylesterchlorid. Dann wird abgekühlt und bei 0 °C portionsweise 293 g Aluminiumchlorid zugegeben. Man rührt noch 1 h bei 0 °C, anschließend 4 h bei Raumtemperatur, gießt in ein Eis-Salzsäuregemisch und trennt die Tetrachlorethanphase ab. Sie wird mit Wasser und Sodalösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 157,4 g (73 % d. Th.), Schmp. 111–112 °C.
- b) 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansäure
Ein Gemisch aus 180,0 g (0,62 mol) des nach a) erhaltenen Produktes und 1,3 L 6 N HCl wird 8 h auf Rückflußtemp. gehalten, dann kühlt man im Eisbad und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Nach Waschen mit eiskalter verd. HCl und Trocknen über KOH erhält man 127,5 g (76 % d. Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 232–234 °C (Zers.).
- c) 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Auf ein Gemisch aus 127,2 g (0,49 mol) der nach b) erhaltenen Säure und 800 mL Ethanol leitet man unter Rühren HCl-Gas und erhitzt 2 h auf Rückflußtemperatur. Dann wird stark abgekühlt. Man saugt die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht sie mit kaltem Ethanol und trocknet sie über CaCl₂. Ausb. 137,1 g (97 % d. Th.) Hydrochlorid mit dem Schmp. 162–165 °C.
- d) 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
durch Umsetzen des nach c) erhaltenen Produktes mit 3-Chlor-benzolsulfochlorid in Analogie zu Beispiel 1. Ausb. 81 % d. Th. Schmp. 64–66 °C (Heptan + Toluol).

e) 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure

Ein Gemisch aus 5,0 g (11,8 mmol) des nach d) erhaltenen Produktes, 18 mL 2 N NaOH und 20 mL Methanol wird 3 h bei 50°C gerührt, dann destilliert man i. Vak. das Methanol ab und extrahiert die wäßrige Lösung mit Ether. Anschließend säuert man mit 6 N HCl an, saugt die ausgefallene Säure ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet über KOH. Ausb. 4,6 g (quant. Ausb.), Schmp. 126–128°C.

In Analogie dazu erhält man durch Umsetzen mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden und anschließende Verseifung die folgenden Verbindungen:

- 2) 4-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 97% d. Th., Schmp. 104–106°C (Xylol)
und daraus
4-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylaminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 76% d. Th., Schmp. 185–186°C (Ethylacetat).
- 3) 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 76% d. Th., Schmp. 104–105°C (Ethylacetat)
und daraus
4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 75% d. Th., Schmp. 138°C (Ethylacetat).
- 4) 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 77% d. Th., Schmp. 108–109°C (Toluol + Heptan).
und daraus
4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 96% d. Th., Schmp. 145–148°C.
- 5) 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 86% d. Th., Schmp. 83–85°C (Toluol)
und daraus
4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 87% d. Th., Schmp. 120–121°C (Toluol + Ethylacetat).
- 6) 4-[4-[2-(2-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 87% d. Th., Schmp. 82–84°C (Toluol)
und daraus
4-[4-[2-(2-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 83% d. Th., Schmp. 146°C (Ethanol).
- 7) 4-[4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 88% d. Th., Schmp. 112°C (Ethanol)
und daraus
4-[4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 74% d. Th., Schmp. 143–144°C (Ethanol).
- 8) 4-[4-[2-(4-Chlor-styrolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 83% d. Th., Schmp. 98–100°C (Ethanol)
und daraus
4-[4-[2-(4-Chlor-styrolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 68% d. Th., Schmp. 152–153°C (Toluol + Ethylacetat).
- 9) 4-[4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 64% d. Th., Schmp. 139–142°C (Essigsäure)
und daraus
4-[4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 81% d. Th., Schmp. 163–164°C (Ethanol).
- 10) 4-[4-[2-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 85% d. Th., Schmp. 83–84°C (Toluol)
- 11) 4-[4-[2-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 71% d. Th., Schmp. 91–92°C (Toluol)
Unter Verwendung von 4-[4-(3-Aminopropyl)phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester wird dargestellt:
- 12) 4-[4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)propyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester
Ausb. 91% d. Th. Schmp. 84°C (Toluol)
und daraus
4-[4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)propyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 95% d. Th., Schmp. 147–149°C.

Beispiel 11

4-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure

Zu einer Lösung aus 7,8 g (30 mmol) 4-[4-(2-Aminoethyl)phenyl]-4-oxo-butansäure-Hydrochlorid, 45 mL Wasser und 8,4 g (60 mmol) Kaliumcarbonat gibt man bei 80°C portionsweise 7,2 g (34 mmol) 4-Chlor-benzolsulfochlorid, rührt weitere 1,5 h bei 80°C und kühlt dann ab. Nun wird angesäuert, die ausgefallene Säure abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 8,3 g (69% d. Th.), Schmp. 152°C (wäßriges Aceton).

Beispiel 12

4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester

Zu einem Gemisch aus 8,0 g (17,1 mmol) 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester, 80 mL Ethanol und 30 mL Methanol gibt man unter Rühren und Eiskühlung 0,49 g (12,8 mmol) NaBH₄, portionsweise zu. Danach wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann i. Vak. eingedampft. Man gibt Methylenchlorid und verd. HCl zu, schüttelt durch und trennt die

Phasen. Die CH_2Cl_2 -Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Ethanol 5,4 g (67 % d. Th.), Schmp. 99–100°C.

In analoger Weise erhält man folgende Ester:

- 2) 4-[4-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 66 % d. Th., Schmp. 93–95°C (Ethanol).
- 3) 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 71 % d. Th., Schmp. 82–83°C (Ethylacetat + Ligroin).
- 4) 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 67 % d. Th., Schmp. 78–81°C (Ethanol).
- 5) 4-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 92 % d. Th., farbl. Öl.
- 6) 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 81 % d. Th., farbl. Öl.
- 7) 4-[4-[2-(2-Methoxy-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 74 % d. Th., farbl. Öl, $n_D^{20} = 1,5417$.
- 8) 4-[4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure-ethylester
Ausb. 97 % d. Th., farbl. Öl.

Beispiel 13

Lacton der 4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure.

Zu einer eiskalten Lösung aus 9,0 g (19,6 mmol)

4-[4-[2-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure-ethylester und 150 mL Ethanol gibt man in kleinen Portionen 1,0 g (26,3 mmol) NaBH_4 und rührt anschließend 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Dann wird i. Vak. das Ethanol abdestilliert, der Rückstand wird mit Eiswasser verdünnt und mittels verd. Schwefelsäure angesäuert. Es fällt ein Öl aus, welches durchkristallisiert. Man saugt ab, trocknet und kristallisiert aus Toluol um. Ausb. 7,8 g (86 % d. Th.) Lacton, Schmp. 98–100°C.

Beispiel 14

Lacton der 4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure

erhält man durch 4 Stdn. Erhitzen einer Lösung aus 4,42 g (10 mmol)

4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure, 120 mL Toluol und einer Spitze p-Toluolsulfonsäure.

Nach dem Abkühlen wird mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eindampft.

Ausb.: quantitativ, Schmp. 95–98°C.

In analoger Weise erhält man das

- 2) Lacton der 4-[4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-hydroxy-butansäure
Ausb. quantitativ, Schmp. 78–79°C.

Beispiel 15

4-[4-[3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure

Man hält ein Gemisch aus 11,0 g (25,8 mmol) Ethylester obiger Säure, 30 mL Ethanol und 50 mL 2 N NaOH 5 Stdn. auf Rückflußtemperatur, destilliert das Ethanol ab und verdünnt den Rückstand mit Wasser. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, dann säuert man mit 2 N H_2SO_4 an und extrahiert wiederum mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, dann eingedampft.

Ausb. 7,1 g (69 % d. Th.), Schmp. 94–95°C (Ethylacetat + Ligroin).

In analoger Weise werden dargestellt:

- 2) 4-[4-[2-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure
Ausb. 93 % d. Th., Schmp. 94–95°C.
- 3) 4-[4-[2-(Benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 97 % d. Th., Schmp. 155–156°C (Toluol + Essigester)
- 4) 4-[4-[2-(Naphthalin-1-sulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 158–159°C (Ethanol)
- 5) 4-[4-[2-(N-Methyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 76 % d. Th., Schmp. 118–119°C (Ethanol)
- 6) 4-[4-[2-(N-Benzyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 84 % d. Th., Schmp. 157–158°C (Ethanol + Essigester)
- 7) 4-[4-[2-[N-(4-Chlor-cinnamyl)-4-chlor-benzolsulfonylamino]ethyl]phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 80 % d. Th., Schmp. 125–126°C (Ethanol)
- 8) 5-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-5-hydroxy-pentansäure
Ausb. 91 % d. Th., Schmp. 142–143°C (Essigester)
- 9) 5-[4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-5-oxo-pentansäure
Ausb. 88 % d. Th., Schmp. 175–176°C (Ethanol)
- 10) 4-[4-[2-(4-Chlor-phenyl)benzolsulfonylamino]ethyl]-phenyl]-4-oxo-butansäure
Ausb. 88 % d. Th., Schmp. 191°C (Eisessig)

Beispiel 16

4-[4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl]-4-hydroxy-butansäure

Man löst das Lacton dieser Hydroxysäure in der Wärme in der berechneten Menge 2 N NaOH , kühlt ab und gibt nun die der Natronlauge äquivalente Menge Essigsäure zu, wobei die Säure ausfällt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen (Raumtemp., über KOH) in praktisch quantitativer Ausbeute die Säure (nach MS und DC bestätigt), welche bei der Schmelzpunktbestimmung sofort wieder lactonisiert.

Beispiel 17

Dinatriumsalz der 4-(4-[2-(3-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-hydroxy-butansäure

Man erwärmt ein Gemisch aus dem Lacton der obigen Hydroxybutansäure mit exakt zwei Äquivalenten Natronlauge (in Form einer 0,1 N NaOH), dampft i. Vak. ein und trocknet im Vakuumexsikkator über KOH.

Ausbeute: quantitativ, Schmp. ab 145°C.

Beispiel 18

4-Hydroxy-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]

Zu einer Suspension aus 1,1 g (29 mmol) LiAlH₄ und 50 mL abs. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung aus 5,9 g (14,5 mmol) 4-(4-[2-(4-Hydroxy-benzolsulfonylamino)ethyl]-4-oxo-butansäure-ethylester und 100 mL abs. Tetrahydrofuran und hält anschließend 6 Stdn. auf Rückflußtemperatur. Dann wird mit wäßriger Essigsäure zersetzt, vom Hydroxid-Niederschlag abgesaugt und eingedampft. Man nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf, trocknet mit Na₂SO₄, dampft ein und kristallisiert aus Ethylacetat um.

Ausb. 2,6 g (61 % d. Th.), Schmp. 133–135°C.

In analoger Weise werden dargestellt:

- 2) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-benzylamid]
Ausb. 56 % d. Th., Schmp. 142–143°C (Ethanol).
- 3) 4-Fluor-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenethylamid]
Ausb. 62 % d. Th., Schmp. 75–77°C (Ligroin + Ether).
- 4) 3-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 71 % d. Th., Schmp. 75–76°C (Butylacetat).
- 5) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 55 % d. Th., Schmp. 101°C.
- 6) 2-Methoxy-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 74 % d. Th., farbl. Öl; $n_D^{20} = 1,5571$.
- 7) 4-Methyl-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 79 % d. Th., Schmp. 103–105°C (Ethylacetat).
- 8) 4-Methoxy-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenethylamid]
Ausb. 65 % d. Th., Schmp. 78–80°C (Ethylacetat).
- 9) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(3-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenyl]propylamid)
Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 110–112°C (Heptan + Toluol).
- 10) 3-Trifluormethyl-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 96 % d. Th., farbl. Öl.
- 11) Benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]
Ausb. 71 % d. Th., Schmp. 96–97°C (Toluol)

Beispiel 19

4-Brom-benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid]

Zu einer Lösung aus 4,0 g (8,5 mmol) 4-(4-[2-(4-Brom-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-hydroxy-butansäure-ethylester und 40 mL tert. Butanol gibt man 1,0 g (25,5 mmol) NaBH₄, erhitzt nun auf Rückflußtemperatur und tropft innerhalb 1 Std. 6,8 mL Methanol zu. Nach einer weiteren Stunde Erhitzen wird eingedampft, mit 2 N H₂SO₄, angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet die CH₂Cl₂-Phase mit Na₂SO₄, dampft ein und kristallisiert aus Butylacetat um. Ausb. 3,36 g (82 % d. Th.), Schmp. 125–127°C.

In analoger Weise wird dargestellt:

- 2) 4-Chlor-phenethylsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)-phenethylamid]
Ausb. 76 % d. Th., Schmp. 105–106°C (Toluol).
aus 4-(4-[2-(4-Chlor-phenethylsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-hydroxy-butansäure-ethylester
- 3) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(1,5-dihydroxypentyl)-phenethylamid]
Ausb. 76 % d. Th., Schmp. 107–108°C
aus 5-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-5-hydroxy-pentansäure-ethylester

Beispiel 20

Benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxy-1-oxo-butyl)phenethylamid]

Zu einer Lösung aus 6,0 g (17,2 mmol) Benzolsulfonsäure-[4-(1,4-dihydroxybutyl)phenethylamid] und 100 mL Methylenchlorid gibt man unter Rühren langsam 30 g Mangandioxid, rührt etwa 15 min nach und saugt ab. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigsäure-butylester, danach aus einem Toluol-Ethanol-Gemisch erhält man 3,2 g (54 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 89–90°C. Beim Erwärmen tritt leicht Zersetzung ein.

Beispiel 21

4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-acetoxyethyl)-N-acetyl-phenethylamid]

Zu einer Suspension aus 5,5 g (16 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid], 100 mL Methylenchlorid und 3,6 g (36 mmol) Triethylamin tropft man bei 0°C langsam eine Lösung aus 2,54 g (32 mmol) Acetylchlorid und 25 mL Methylenchlorid und rührt dann zwei Stdn. bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird mit Natriumcarbonatlösung, mit verd. Salzsäure und mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Chromatografie an Kieselgel/Methylenchlorid 4,0 g (56 % d. Th.) farbloses Öl.

In analoger Weise wird dargestellt

Benzolsulfonsäure-[4-(1-benzoyloxy-propyl)-N-benzoyl-phenethylamid]

Ausb. 82 % d. Th., farbl. Öl

aus Benzolsulfonsäure-[4-(1-hydroxypropyl)phenethylamid] und 2 mol Benzoylchlorid.

Beispiel 22**4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-N-acetyl-phenethylamid)**

Zu einem eiskalten Gemisch aus 16,0 g (45,5 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-(4-propionyl-phenethylamid), 5,1 mL (50 mmol) Triethylamin und 200 mL Methylenchlorid tropft man langsam eine Lösung aus 3,57 g (45,5 mmol) Acetylchlorid und 50 mL Methylenchlorid. Man rührt drei Std. bei Raumtemp. nach, extrahiert mit 2 N-HCl und mehrmals mit Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft ein. Nach Chromatografie an Kieselgel/Toluol + Essigester (12:1 Vol) erhält man 10,2 g (57 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 91–92°C (Heptan + Toluol).

In analoger Weise werden dargestellt:

Aus 4-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

2) und Acetylchlorid:

4-(4-[2-(N-Acetyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 64 % d. Th., Schmp. 107–108°C

3) und Octanoylchlorid:

4-(4-[2-(N-Octanoyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 69 % d. Th., Schmp. 85–86°C (Ethanol).

4) und Palmitoylchlorid:

4-(4-[2-(N-Palmitoyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 65 % d. Th., Schmp. 86–87°C (Ethanol)

5) und 4-Chlor-benzoylchlorid:

4-(4-[2-(N-(4-Chlor-benzoyl)-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 67 % d. Th., Schmp. 104–105°C (Ethanol).

Beispiel 23**4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)-N-octanoyl-phenethylamid]**

Zu einem Gemisch aus 5,5 g (16 mmol) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid], 1,8 g (18 mmol) Triethylamin und 100 mL Methylenchlorid tropft man bei 0°C langsam eine Lösung aus 2,63 g (16 mmol) Octanoylchlorid und 25 mL Methylenchlorid. Dann hält man eine Std. bei 0°C und weitere zwei Std. bei Raumtemperatur, schüttelt anschließend mit verd. Salzsäure und Wasser aus, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft ein. Nach Chromatografie (Kieselgel/Methylenchlorid) 3,8 g (51 % d. Th.) mit dem Schmp. 55°C.

In analoger Weise erhält man

2) mit 4-Chlor-benzoylchlorid in Verbindung

4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)-N-(4-chlor-benzoyl)phenethylamid]

Ausb. 59 % d. Th., Schmp. 112°C.

Beispiel 24**4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(4-hydroxybutyl)-N-(4-chlorcinnamyl)phenethylamid]**

a) 4-(4-[2-[N-(4-Chlor-cinnamyl)-4-chlor-benzolsulfonylamino]ethyl]phenyl)buttersäure-ethylester KS 1749

Zu einer Lösung aus 10,0 g (24,4 mmol) 4-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)buttersäureethylester und 80 mL Ethanol gibt man eine Natriummethylatlösung, die 24,4 mg-Atom Natrium enthält, dampft vollständig ein, verrührt mit Ether und saugt unter Feuchtigkeitsausschluß ab. Man löst das Salz in 50 mL abs. DMF, gibt 4,62 g (24,7 mmol) 4-Chlorcinnamylchlorid zu und hält nun 3 Std. bei 80°C. Nach dem Abkühlen wird in Wasser eingerührt, mit Ether ausgeschüttelt und die Etherphase mittels Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen erhält man 11,9 g (87 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 65–67°C.

b) 4-(4-[2-[N-(4-Chlor-cinnamyl)-4-chlor-benzolsulfonylamino]ethyl]phenyl)buttersäure

durch Verseifen des nach a) erhaltenen Esters in Analogie zu Beispiel 15.

Ausb. 78 % d. Th., Schmp. 112–113°C (Ethanol)

c) Titelverbindung

Zu einem Gemisch aus 4,5 g (8,5 mmol) der nach b) erhaltenen Säure, 0,86 g (8,6 mmol) abs. Triethylamin und 30 mL abs. THF tropft man innerhalb 15 min bei –5°C eine Lösung aus 0,92 g (8,5 mmol) Chlorameisensäureethylester und 15 mL abs. THF. Dann wird 30 min bei –5°C nachgerührt, das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abgesaugt und das Filtrat innerhalb von 30 min bei 10–15°C zu einer wäßr. Suspension von 0,8 g (21 mmol) Natriumborhydrid getropft. Nach zwei Std. Rühren bei Raumtemperatur wird THF abdestilliert, der Rückstand in 2 N-NaOH gelöst und die NaOH-Phase mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man trocknet mit MgSO_4 , dampft ein und erhält nach Chromatografie (Kieselgel/ CH_2Cl_2) 2,4 g (55 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 80°C.

In ähnlicher Weise erfolgt die Darstellung von

2) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-phenethylamid]

Ausb. 61 % d. Th., farbloses Öl,

indem man 2-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)essigsäure-ethylester mit Methyljodid umsetzt und den resultierenden 2-(4-[2-(N-Methyl-4-chlorbenzolsulfonylamino)ethyl]essigsäure-ethylester (Ausb. 56 % d. Th., farbloses Öl) mit LiAlH_4 reduziert.

Beispiel 25

Unter Anwendung der in Beispiel 24 beschriebenen Methode zur Alkylierung von Sulfonamiden lassen sich z. B. folgende Verbindungen synthetisieren:

Aus 4-(4-[2-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

1) und Methyljodid:

4-(4-[2-(N-Methyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 92 %, farbloses Öl.

2) und Benzylchlorid:

4-(4-[2-(N-Benzyl-4-chlor-benzolsulfonylamino)ethyl]-phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 85 % d. Th., Schmp. 99–100°C (Ethanol).

3) und 4-Chlor-cinnamylchlorid:

4-(4-[2-[N-(4-Chlor-cinnamyl)-4-chlor-benzolsulfonylamino]ethyl]phenyl)-4-oxo-butansäure-ethylester

Ausb. 74% d. Th., Schmp. 78–80°C (Ethanol).

und aus 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[4-(2-hydroxyethyl)-phenethylamid] und 4-Chlor-cinnamylchlorid:

4) 4-Chlor-benzolsulfonsäure-[N-(4-chlorcinnamyl)-4-(2-hydroxyethyl)phenethylamid

Ausb. 71% d. Th., Schmp. 100–101°C (Toluol).