

HEINRICH HELLMANN und KURT MÜLLER¹⁾**Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen mit Sulfinsäuren**

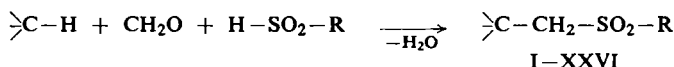
Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 17. August 1964)

Aromatische Sulfinsäuren lassen sich in einem Arbeitsgang mit Formaldehyd und einer CH-aciden Verbindung wie Indol, Antipyrin, Dimedon, Dihydroresorcin, β -Naphthol, 4-Hydroxy-cumarin, Desoxybenzoin und 1.2-Diphenylpyrazolidindion-(3.5) zu unsymmetrischen Sulfonen kondensieren.

Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Einstufenverfahren mit Formaldehyd und zwei verschiedenen CH-aciden Partnern sind in letzter Zeit eingehend untersucht worden²⁾. Reaktionen, bei denen eine methylenaktive Komponente durch eine Verbindung ersetzt ist, die ihren aktiven Wasserstoff an einem Heteroatom trägt, sind bereits länger bekannt. Sie verlaufen meist mit guten Ausbeuten, wie die zahlreichen Beispiele für Hydroxymethylierung, Chlormethylierung³⁾, Aminomethylierung⁴⁾, Mercaptomethylierung⁵⁾, Sulfomethylierung⁶⁾ und Amidomethylierung⁷⁾ zeigen.

Entsprechende unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen in einem Reaktionsschritt unter Beteiligung von Sulfinsäuren sind bisher nicht beschrieben worden:



Unter bestimmten Voraussetzungen kann diese Reaktion jedoch verwirklicht werden.

Als CH-acide Partner wurden mit Erfolg zur Kondensation eingesetzt: Indol, Antipyrin, β -Naphthol, Dihydroresorcin, Dimedon, 4-Hydroxy-cumarin, Desoxybenzoin und 1.2-Diphenyl-pyrazolidindion-(3.5). Die Carbonylkomponente wurde als Paraformaldehyd zur Reaktion gebracht. Unter den Sulfinsäuren erwiesen sich nur die aromatischen als günstig: Benzolsulfinsäure, *p*-Toluolsulfinsäure, *p*-Chlor-benzolsulfinsäure, α -Naphthalinsulfinsäure und β -Naphthalinsulfinsäure⁸⁾. Beim Antipyrin

1) K. MÜLLER, Dissertat. Univ. Tübingen 1963, S. 49.

2) H. HELLMANN und F. LINGENS, *Angew. Chem.* **66**, 201 [1954]; *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **297**, 283 [1954]; H. HELLMANN und D. DIETERICH, *Angew. Chem.* **71**, 627 [1959]; *Liebigs Ann. Chem.* **632**, 73 [1960]; **656**, 53, 63 [1962]; *Angew. Chem.* **74**, 78 [1962]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 53 [1962]; H. HELLMANN, W. H. OLSEN und H. PIECHOTA, *Liebigs Ann. Chem.* **631**, 76 [1960]; H. HELLMANN und M. SCHRÖDER, ebenda **639**, 72 [1961]; **641**, 75, 78 [1961]; **656**, 79, 85 [1962]; H. HELLMANN, D. DIETERICH und K. MÜLLER, *Liebigs Ann. Chem.* **656**, 70 [1962].

3) R. C. FUSON und C. H. MCKEEVER, *Organic Reactions*, Vol. 1, S. 63, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1949.

4) H. HELLMANN und G. OPITZ, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1960; F. F. BLICKE, *Organic Reactions*, Vol. 1, S. 303, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1949; B. REICHERT, *Die Mannichreaktion*, Springer Verlag 1960.

5) F. POPPELSDORF und S. J. HOLT, *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 4094.

6) E. A. SHEARING und S. SMILES, *J. chem. Soc. [London]* **1937**, 1348.

7) H. HELLMANN, *Angew. Chem.* **69**, 463 [1957]; H. HELLMANN, G. AICHINGER und H. P. WIEDEMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **626**, 35 [1959].

8) R. OTTO, *J. prakt. Chem. (2)* **47**, 95 [1893].

verlief die unsymmetrische Kondensation auch mit Benzylsulfinensäure erfolgreich. Rein aliphatische Sulfinensäuren sind wegen ihrer Instabilität wenig geeignet.

Als Lösungsmittel wurde vorzugsweise Dimethylformamid verwendet. Bei den Reaktionen von Indol, Antipyrin, β -Naphthol und 4-Hydroxy-cumarin wurde Eisessig als Katalysator zugesetzt. Dihydroresorcin und Dimedon gingen die Kondensation nur in reinem Eisessig ein. Desoxybenzoin und 1,2-Diphenyl-pyrazolidindion (3.5) reagierten in Dimethylformamid ohne Zusatz von saurem Katalysator; somit war das Reaktionsmedium schwach alkalisch, da aus Stabilitätsgründen die Natriumsalze der Sulfinensäuren zur Kondensation eingesetzt wurden.

Auf diese Weise wurde eine Anzahl bisher schwer zugänglicher, z. T. unbekannter Sulfone synthetisiert (Tab.). Die Ausbeuten waren in den meisten Fällen gut.

In saurem Milieu dürfte der erste Reaktionsschritt in einer Addition des Formaldehyds an die CH-acide Verbindung (z. B. Antipyrin) bestehen. Anlagerung des Formaldehyds an die Sulfinensäure ist bei den zur Synthese angewandten Temperaturen von 120–150° unwahrscheinlich, da die Addukte (Hydroxymethylsulfone) thermisch instabil sind⁹⁾. Nach der Aufnahme eines Protons durch die Hydroxymethyl-Verbindung kann ein Molekül Wasser abgespalten werden, wodurch ein mesomeriestabilisiertes Carbonium-Ion entsteht, welches in elektrophiler Reaktion die Sulfinensäure angreift.

Das Antipyrylmethyl-carbonium-Ion wird auch bei der Umsetzung von 4-Dimethylaminomethyl-antipyrin-methojodid¹⁰⁾ mit Sulfinat in Dimethylformamid unter Zusatz von Eisessig eine Rolle spielen, wobei ebenfalls das unsymmetrische Sulfon gebildet wird.

Bei der Kondensation im basischen Milieu wird zunächst ebenfalls Addition des Formaldehyds an die methylenaktive Verbindung (z. B. Desoxybenzoin) erfolgen, worauf nunmehr jedoch aus dem Addukt durch Wasserabspaltung eine Methylenverbindung entsteht, welche das Sulfinat-Ion nach Art einer Michael-Reaktion addiert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Sulfone I–XV*: 20 mMol CH-acide Verbindung, 23 mMol Paraformaldehyd, 20 mMol Na-Sulfinat und 1.8 ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt unter Rühren 3 Stdn. auf 150°. Nach dem Erkalten versetzt man mit 50 ccm Wasser, extrahiert 3mal mit je 35 ccm Chloroform, wäscht die organische Phase mit Wasser, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und nimmt den Rückstand in Methanol auf. In der Kälte scheidet sich das Sulfon kristallin ab.

2. *Sulfone XVI–XXII*: 20 mMol CH-acide Verbindung, 23 mMol Paraformaldehyd und 20 mMol Na-Sulfinat werden in 20 ccm Eisessig gelöst. Man kocht 3 Stdn. unter Rückfluß und versetzt nach Erkalten mit 50 ccm Wasser. Das Sulfon scheidet sich kristallin ab.

3. *Sulfone XXIII–XXVI*: 20 mMol CH-acide Verbindung, 23 mMol Paraformaldehyd und 20 mMol Na-Sulfinat werden in 15 ccm Dimethylformamid 3 Stdn. unter Rühren auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten extrahiert man 3mal mit je 35 ccm Chloroform. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in Methanol auf und kühlt stark ab, wobei das Sulfon kristallin ausfällt.

⁹⁾ H. BREDERECK und E. BÄDER, Chem. Ber. **87**, 135 [1954].

¹⁰⁾ F. POPPELSDORF und S. I. HOLT, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1124.

Unsymmetrische Sulfone aus CH-acider Verbindung, Formaldehyd und Sulfinsäure

CH-acide Verbindung	Sulfinsäure	Unsymmetrisches Sulfon	Schmp. (% Ausb.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H S
Indol	Benzol-	3-Benzolsulfonylmethyl-indol (I)	161—163° (93)	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ S (271.3)	11)
Indol	<i>p</i> -Toluol-	3-[<i>p</i> -Toluolsulfonylmethyl]-indol (II)	166—167° (96)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ S (285.3)	11)
Indol	<i>p</i> -Chlor-benzol-	3-[<i>p</i> -Chlor-benzolsulfonylmethyl]-indol (III)	165—166° (94)	C ₁₅ H ₁₂ ClNO ₂ S (305.8)	Ber. 58.92 3.95 10.49 Gef. 58.80 4.10 10.78
Indol	α -Naphthalin-	3-[α -Naphthalinsulfonylmethyl]-indol (IV)	182—183° (28)	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂ S (321.3)	Ber. 71.02 4.71 9.98 Gef. 71.03 4.77 9.83
Indol	β -Naphthalin-	3-[β -Naphthalinsulfonylmethyl]-indol (V)	183—184° (94)	C ₁₉ H ₁₅ NO ₂ S (321.3)	Ber. 71.02 4.71 9.98 Gef. 70.80 4.73 10.12
Antipyrin	Benzol-	4-Benzolsulfonylmethyl-antipyrin (VI)	215—217° (78)	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (342.4)	Ber. 63.13 5.03 9.34 Gef. 63.27 5.36 9.14 N
Antipyrin	<i>p</i> -Toluol-	4-[<i>p</i> -Toluolsulfonylmethyl]-antipyrin (VII)	180—182° (77)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S (356.4)	Ber. 8.98 9.12 8.10
Antipyrin	<i>p</i> -Chlor-benzol-	4-[<i>p</i> -Chlor-benzolsulfonylmethyl]- antipyrin (VIII)	211—212° (91)	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S (376.9)	Ber. 57.36 4.55 8.51 Gef. 57.07 4.55 8.53
Antipyrin	α -Naphthalin-	4-[α -Naphthalinsulfonylmethyl]- antipyrin (IX)	157—159° (70)	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S (329.4)	Ber. 67.31 5.14 8.16 Gef. 67.50 5.08 8.20
Antipyrin	Benzyl-	4-Benzylsulfonylmethyl-antipyrin (X)	160—162° (59)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S (356.4)	Ber. 64.02 5.66 8.98 Gef. 64.20 5.69 8.81
β -Naphthol	<i>p</i> -Toluol-	1-[<i>p</i> -Toluolsulfonylmethyl]-naphthol-(2) (XI)	160—161° (48)	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ S (312.3)	Ber. 69.20 5.16 10.27 Gef. 69.11 5.10 10.46
β -Naphthol	<i>p</i> -Chlor-benzol-	1-[<i>p</i> -Chlor-benzolsulfonylmethyl]- naphthol-(2) (XII)	195—197° (56)	C ₁₇ H ₁₃ ClO ₃ S (332.8)	Ber. 61.35 3.94 9.64 Gef. 61.45 4.03 9.70
β -Naphthol	β -Naphthalin-	1-[β -Naphthalinsulfonylmethyl]- naphthol-(2) (XIII)	191—193° (34)	C ₂₁ H ₁₆ O ₃ S (348.4)	Ber. 72.38 4.63 9.20 Gef. 72.38 4.69 9.39

O

4-Hydroxy-cumarin	Benzol-	4-Hydroxy-3-benzolsulfonylmethyl-cumarin (XIV)	213—214° (62)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ S (316.3)	Ber. Gef.	10.03 25.35 10.02 25.12
4-Hydroxy-cumarin	β-Naphthalin-	4-Hydroxy-3-[β-naphthalinsulfonylmethyl]-cumarin (XV)	221—223° (22)	C ₂₀ H ₁₄ O ₅ S (366.3)	Ber. Gef.	65.55 3.85 8.76 65.58 3.88 8.86
Dimedon	Benzol-	5,5-Dimethyl-2-benzolsulfonylmethyl-cyclohexanon-(1.3) (XVI)	183—185° (84)	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ S (294.3)	Ber. Gef.	61.20 6.17 10.89 61.51 6.27 10.83
Dimedon	p-Toluol-	5,5-Dimethyl-2-[p-toluolsulfonylmethyl]-cyclohexanon-(1.3) (XVII)	180—182° (95)	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ S (308.4)	12)	
Dimedon	p-Chlor-benzol-	5,5-Dimethyl-2-[p-chlor-benzolsulfonylmethyl]-cyclohexanon-(1.3) (XVIII)	208—210° (95)	C ₁₅ H ₁₇ ClO ₄ S (328.8)	Ber. Gef.	54.79 5.21 9.75 55.05 5.33 9.81
Dimedon	β-Naphthalin-	5,5-Dimethyl-2-[β-naphthalin-sulfonylmethyl]-cyclohexanon-(1.3) (XIX)	189—191° (87)	C ₁₉ H ₂₆ O ₄ S (344.4)	Ber. Gef.	66.25 5.85 9.33 66.36 5.82 9.35
Dihydroresorcin	p-Toluol-	2-[p-Toluolsulfonylmethyl]-cyclohexanon-(1.3) (XX)	171—173° (93)	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ S (279.3)	12)	
Dihydroresorcin	p-Chlor-benzol-	2-[p-Chlor-benzolsulfonylmethyl]-cyclohexanon-(1.3) (XXI)	184—186° (92)	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₄ S (300.8)	Ber. Gef.	51.91 4.36 10.66 52.05 4.33 10.68
Dihydroresorcin	β-Naphthalin-	2-[β-Naphthalinsulfonylmethyl]-cyclohexanon-(1.3) (XXII)	196—198° (88)	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ S (316.3)	Ber. Gef.	64.53 5.10 10.14 64.44 5.29 10.06
Desoxybenzoin	Benzol-	<i>ms</i> -Benzolsulfonylmethyl-desoxybenzoin (XXIII)	117—118° (78)	C ₂₁ H ₁₈ O ₃ S (350.4)	Ber. Gef.	72.00 5.18 9.15 72.41 5.32 9.05
Desoxybenzoin	p-Toluol-	<i>ms</i> -[p-Tosylmethyl]-desoxybenzoin (XXIV)	105—107° (90)	C ₂₂ H ₂₀ O ₃ S (364.8)	Ber. Gef.	72.51 5.53 8.78 72.63 5.49 8.71
1,2-Diphenyl-pyrazolidindion-(3.5)	Benzol-	4-Benzolsulfonylmethyl-1,2-diphenyl-pyrazolidindion-(3.5) (XXV)	170—172° (32)	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (406.4)	Ber. Gef.	65.01 4.46 7.89 65.01 4.28 8.06
1,2-Diphenyl-pyrazolidindion-(3.5)	p-Toluol-	4-[p-Tosylmethyl]-1,2-diphenyl-pyrazolidindion-(3.5) (XXVI)	165—166° (28)	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ S (420.4)	Ber. Gef.	65.69 4.80 7.47 65.93 4.62 7.87

11) I. I. LICARI und G. DOUGHERTY, J. Amer. chem. Soc. 76, 4039 [1954].

12) Farbenfabrik Bayer AG, Engl. Pat. 779 216 [1957], C. A. 51, 17 233d [1957].