

ALKYLIERUNG UND AMINOMETHYLIERUNG VON α -SULFINYLSULFONEN

Horst Böhme* und Bernd Clement

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität
D 3550 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

α -Sulphinylsulphones 3 deprotonated by n-butyllithium react with alkylhalides to give alkylated products. They are aminomethylated via a Mannich type reaction with excess of formaldehyde and secondary amine at low temperature.

α -Sulfinylsulfone sind durch Oxidation von Mercaptalen mit Wasserstoffperoxid in essigsaurer¹⁾ oder alkalischer²⁾ Lösung sowie von α -Sulfonylsulfiden mit Natriummetaperjodat³⁾ dargestellt worden. Beschrieben wurde auch die Darstellung von (Methylsulfinylmethyl)-p-tolylsulfon durch Umsetzung von Phenyltosylat und Methylsulfinylcarbanion⁴⁾ sowie die von (p-Tolylsulfinylmethyl)-p-tolylsulfon durch Kondensation von p-Tolylsulfin säuremethylester und Methyl-p-tolylsulfon mit Natriumhydrid⁵⁾. Da über das Reaktionsverhalten der α -Sulfinylsulfone bisher anscheinend kaum etwas bekannt geworden ist, untersuchten wir zunächst deren Alkylierung.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die bisher nicht beschriebenen Arylsulfinyl-methylsulfonyl-methane 3. Zu ihrer Gewinnung ließen wir Benzol- oder p-Toluolsulfin säureester (1a, 1d), die aus der freien Säure und wasserfreiem Ethanol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid gut zugänglich waren⁶⁾, mit der doppelt molaren Menge des aus Dimethylsulfon und n-Butyllithium in Tetrahydrofuran erhaltenen Methylsulfonylcarbanion (2) unter Eiskühlung reagieren. Anschließend wurde in Wasser gegossen, angesäuert und mit Chloroform extrahiert, sodann eingeeengt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert.

Die IR-Spektren von 3a und 3b wiesen neben der asymmetrischen und der symmetrischen Valenzschwingung der Sulfonylgruppe ($1300, 1145\text{cm}^{-1}$) die charakteristische Sulfoxid-Valenzschwingung (1040 bzw. 1045cm^{-1}) auf. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erschienen die Methylenprotonen als AB-Systeme. Abb. 1 läßt an einem Spektrum mit guter Auflösung Fernkopplungen über den Sulfonylschwefel erkennen, wie solche vereinzelt bereits beobachtet wurden⁷⁾. Das AB-Signal, dessen mittlerer Teil auch gedehnt abgebildet ist, weist die unterschiedlichen Kopplungen der beiden Methylenprotonen mit Methylsulfonylprotonen aus; letztere bilden infolgedessen ein Dublett von Dubletts, die sich zu 3 Signalen überlagern (im gedehnten Spektrum 4 Signale).

α -Sulfinylsulfone 3 übertreffen, wie anzunehmen war, in ihrer Acidität das Dimethylsulfon, weshalb wir bei ihrer Darstellung auch die doppelt molare Menge Methylsulfonylcarbanion einsetzten. Ihre durch Deprotonierung mit Natriumhydrid oder n-Butyllithium unter Feuchtigkeitsausschluss erhaltenen Carbanionen 5 ließen sich bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen mit Alkylhalogeniden umsetzen. Die aus Ethylacetat umkristallisierten Alkylierungsprodukte 4 fielen nach Aussage der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren als Diastereomergemische im Verhältnis von etwa 3:2 an. Beim Methylderivat 4d konnte durch wiederholtes Umkristallisieren aus Essigester das vermehrt entstandene Diastereomer rein isoliert werden; sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war ebenfalls durch Fernkopplung zwischen Methin- und Methylsulfonylprotonen charakterisiert.

Überraschend glatt für Verbindungen, deren CH-Acidität allein schwefelhaltigen Substituenten zu verdanken ist⁸⁾⁹⁾, verliefen Mannich-Kondensationen der α -Sulfinylsulfone. Die Abkömmlinge von Pyrrolidin und Piperidin 6b, 6c, 6f, 6g entstanden in sehr guten Ausbeuten, wenn man Methanol als Lösungsmittel verwandte, die Basen und Formaldehyd in großem Überschuß einsetzte und bei Raumtemperatur 2-3 Tage lang rührte, anschließend am Rotavapor einengte und den Rückstand nach Waschen mit Ether aus Ethylacetat umkristallisierte. Die Derivate von Dimethyl- und Diethylamin 6a, 6d und 6e bildeten sich zwar schneller, zerfielen offenbar aber schon bei niedrigen Temperaturen merklich unter Amineliminierung. Die Kondensation führte hier durch 10-stündiges Rühren bei 0°C zu guten Ausbeuten; der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand wurde ohne vorheriges Waschen aus Ethylacetat umkristallisiert. In allen Fällen entstanden, ausgewiesen durch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, Gemische von zwei Diastereomeren im ungefähren Verhältnis 3:2.

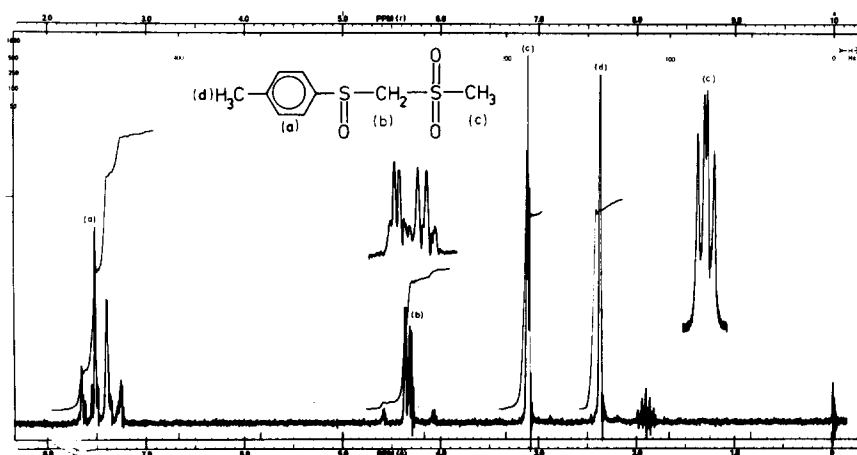
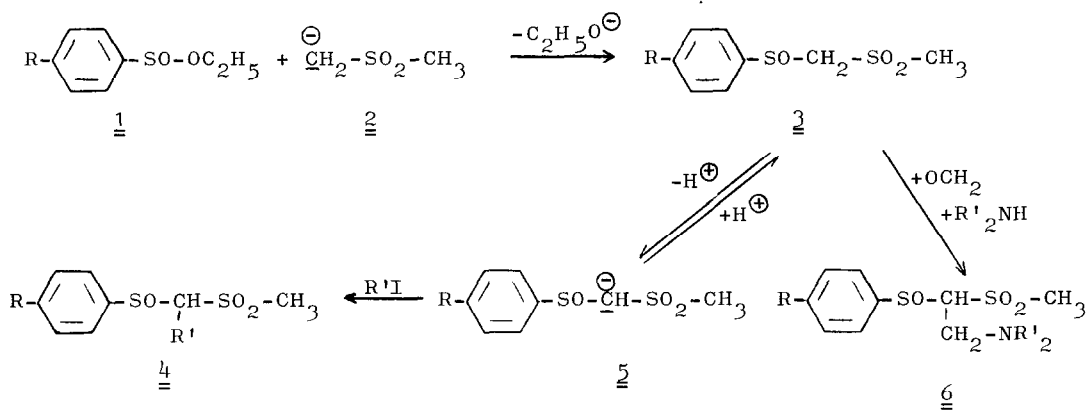






Abb. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3d (CD_3CN)

Nr.	N a m e	Schmp. (Ausbeute)	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (ppm)
3a	Phenylsulfanyl-methylsulfonyl-methan	109°C (67%)	1300, 1145 SO ₂ 1040 SO	CDCl ₃ : 7.90-7.43 (m; 5 arom. H), 4.28 (AB, J = 14 Hz; CH ₂), 3.16 (s; CH ₃)
3d	p-Tolylsulfanyl-methylsulfonyl-methan	139°C (76%)	1300, 1145 SO ₂ 1045 SO	CD ₃ CN: 7.53 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 4.38 (AB, J = 14 Hz; CH ₂), 3.11 (s; CH ₃ SO ₂), 2.38 (s; CH ₃)
4d	1-p-Tolylsulfanyl-1-methylsulfonylethan	111°C (34%) ^a	1300, 1145 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.48 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 3.86 (q; CH), 3.10 (s; CH ₃ SO ₂), 2.43 (s; CH ₃), 1.43 (d; CH ₃)
4e	1-p-Tolylsulfanyl-1-methylsulfonylpropan	112°C (71%) ^b	1310, 1125 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.50 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 3.88, 3.63 (2t; CH), 3.23, 3.02, (2s; CH ₃ SO ₂), 2.41 (s; CH ₃), 2.33-1.66 (m; CH ₂), 0.95, 0.83 (2t; CH ₃)
6a	1-Phenylsulfanyl-1-methylsulfonyl-2-dimethylaminoethan	97°C (68%) ^c	1300, 1135 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.98-7.16 (m; 5 arom. H), 4.28, 4.01 (2t; CH), 3.23, 3.16 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.06-2.73 (m; CH ₂); 2.23, 2.10 [2s; N(CH ₃) ₂]
6b	1-Phenylsulfanyl-1-methylsulfonyl-2-pyrrolidinoethan	108°C (89%) ^d	1315, 1135 SO ₂ 1050 SO	CDCl ₃ : 7.98-7.36 (m; 5 arom. H), 4.33, 4.10 (2t; CH), 3.26, 3.13 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.36-2.93 (m; CH ₂), 2.66-2.16, 1.86-1.43 (m; 8 Pyrrolidin-H)
6c	1-Phenylsulfanyl-1-methylsulfonyl-2-piperidinoethan	110°C (87%) ^e	1300, 1140 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.91-7.38 (m; 5 arom. H), 4.26, 4.01 (2t; CH ₃); 3.25, 3.10 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.10-2.73 (m; CH ₂), 2.43-2.19, 1.50-0.96 (m; 10 Piperidin-H)
6d	1-p-Tolylsulfanyl-1-methylsulfonyl-2-dimethylaminoethan	113°C (72%) ^f	1305, 1135 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.50 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 4.25, 3.96 (2t; CH), 3.20, 3.08 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.00-2.56 (m; CH ₂), 2.40 (s; CH ₃), 2.30, 2.05 [2s; N(CH ₃) ₂]
6e	1-p-Tolylsulfanyl-1-methylsulfonyl-2-pyrrolidinoethan	77°C (64%) ^g	1300, 1135 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.48 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 4.30, 3.98 (2t; CH), 3.20, 3.13 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.12-2.66 (m; CH ₂), 2.41 (s; CH ₃), 2.33 (q; 2 CH ₂), 0.93, 0.80 (2t; 2CH ₃)
6f	1-p-Tolylsulfanyl-1-methylsulfonyl-2-piperidinoethan	110°C (89%) ^h	1305, 1130 SO ₂ 1040 SO	CDCl ₃ : 7.51 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 4.33, 4.08 (2t; CH), 3.26, 3.16 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.26-2.80 (m; CH ₂), 2.43 (s; CH ₃), 2.61-2.13, 1.86-1.36 (m; 8 Pyrrolidin-H)
6g	1-p-Tolylsulfanyl-1-methylsulfonyl-piperidinoethan	102°C (95%) ⁱ	1305, 1135 SO ₂ 1045 SO	CDCl ₃ : 7.58 (m; AA'BB'; 4 arom. H), 4.30, 4.00 (2t; CH), 3.26-3.13 (2s; CH ₃ SO ₂), 3.46-2.76 (m; CH ₂), 2.45 (s; CH ₃), 2.56-2.06, 1.67-1.16 (m; 10 Piperidin-H)

*) Einheitliches Diastereomer

Tabelle: α-Sulfonysulfone, Eigenschaften und Ausbeuten
(Alle neuen Verbindungen lieferten die zu erwartenden Elementaranalysen)



	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>	<u>f</u>	<u>g</u>
R	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R' bzw. R' ₂	CH ₃			CH ₃	C ₂ H ₅		

- 1) S.Hünig und O.Boes, Liebigs Ann.Chem. 572, 23 (1953).
- 2) H.Böhme und U.Sitorus, Chemiker-Ztg. 96, 38 (1972).
- 3) W.R.Hardstaff und R.F.Langler, Org.Mass Spectrometry 10, 215 (1975).
- 4) T.J.Broxton, Y.C.Mac, A.J.Parker und M.Ruane, Aust.J.Chem. 19, 521 (1966)
- 5) R.M.Coates und H.D.Pigott, Synthese 1975, 319.
- 6) Y.Miyaji, H.Minato und M.Kobayashi, Bull.Chem.Soc.Jap. 44, 862 (1971).
- 7) H.Böhme und M.Junga, Liebigs Ann.Chem. 758, 132 (1972).
- 8) Vgl. H.Hellmann und G.Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 98, Verlag Chemie, Weinheim 1960 ; P.D.Magnus, Tetrahedron 33, 2019 (1977).
- 9) Mannich-Basen von Methylendisulfonen haben nach vergeblichen Bemühungen anderer Autoren erst H.Stetter und K.Steinbeck, Liebigs Ann.Chem. 1974, 1315 gewonnen, wenn sie Paraformaldehyd und Piperidin oder Pyrrolidin im Überschuß einsetzten und in methanol. Suspension bei 0°C 10 min rührten.

(Received in Germany 27 March 1979)