

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 249–255 (1977)

Paul Messinger und Judith Gompertz

Sulfone als chemische Transportformen germicid wirkender Stoffe¹⁾, 8. Mitt.

Sulfonylderivate von Chinaldin-, Pyrrol- und Phenol-Mannichbasen

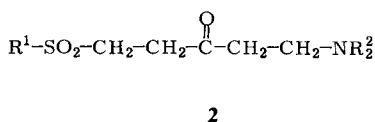
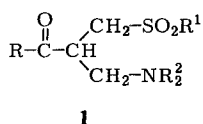
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 4. Mai 1976).

Die Darstellung der Titelverbindungen 7, 12 und 15 erfolgt durch *Mannich*-Reaktion mit den entsprechenden Sulfonen 9, 11 und 14. Die Verbindungen 18 und 21 werden durch Anlagerung von Sulfinensäuren an die ungesättigten *Mannich*-Basen 17 und 20 erhalten.

Sulfones as Chemical Carriers of Substances with Germicid Activity, VIII: Sulfonyl Derivatives of the Mannich Bases of Quinaldine, Pyrrole and Phenol

The title compounds 7, 12 and 15 are formed by Mannich reaction of the corresponding sulfones 9, 11 and 14. Compounds 18 and 21 were prepared by addition of sulfinic acids to the unsaturated Mannich bases 17 and 20.

Vor einiger Zeit haben wir von Sulfonyl-*keton-Mannich*-basen der Struktur 1 und 2 berichtet²⁾:



In Fortsetzung dieser Arbeit interessierten auch Sulfonylderivate von Chinaldin-, Pyrrol- und Phenol-*Mannich*-Basen. Für die Darstellung dieser Verbindungen schien es zunächst am einfachsten, in einer Bis-*Mannich*-Base eine der beiden Aminogruppen durch Kondensation mit Sulfinensäure gegen einen Sulfonylrest auszutauschen. Mit einfachen *Mannich*-Basen sind derartige Reaktionen schon häufig durchgeführt worden³⁾. Wir haben deshalb p-Toluolsulfinensäure (4) mit 1,3-Bis-dimethylamino-

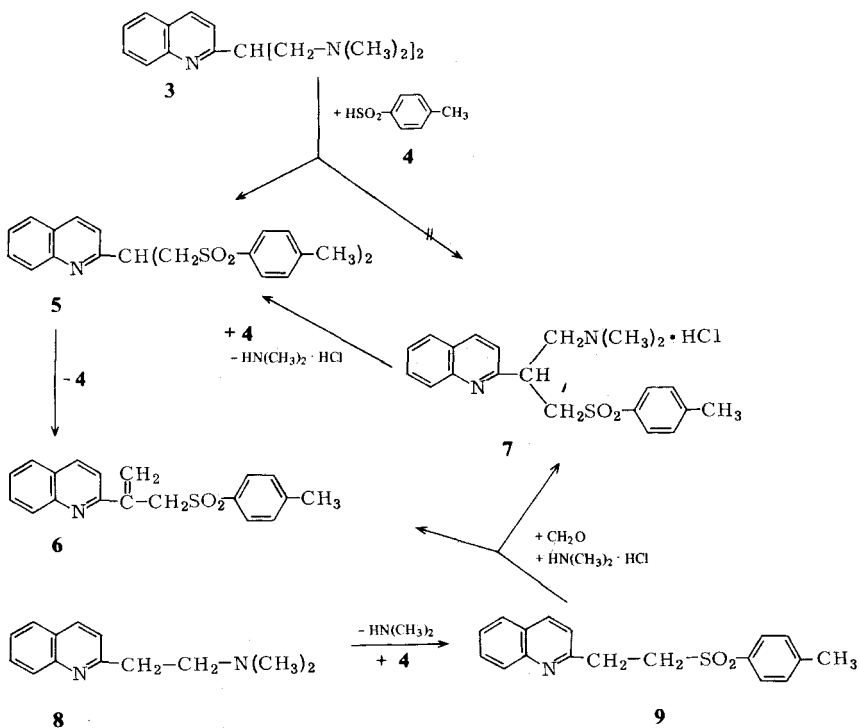
1 7. Mitt. P. Messinger, Pharmazie 31, 16 (1976).

2 P. Messinger und J. Gompertz, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 737 (1975).

3 P. Messinger, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 603 (1973).

2-(2'-chinolyl)-propan (3) umgesetzt, konnten aber, auch mit einem Überschuß von 3, an Umsetzungsprodukten stets nur das Bis-Sulfon 5 isolieren.

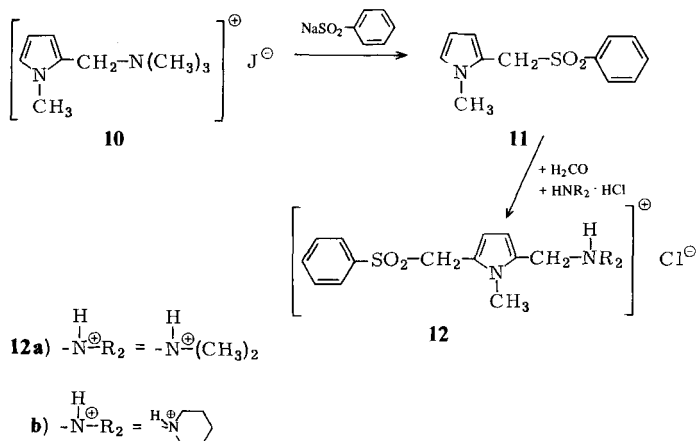
Deshalb wurde versucht, ein Sulfon als Ausgangsverbindung einzusetzen und mit diesem als CH-acide Komponente eine *Mannich*-Reaktion durchzuführen. Zu diesem Zweck wurde aus 2-(2'-Dimethylamino-äthyl)-chinolin (8) durch Kondensation mit 4 2-[2'-(p-Toluol-sulfonyl)-äthyl]-chinolin (9) dargestellt. Dieses reagierte mit Form- aldehyd und Dimethylammoniumchlorid zu 2-(2'-Chinolyl)-1-dimethylamino-3-p-toluolsulfonyl-propan-hydrochlorid (7). Als Nebenprodukt konnte aus der Mutter- lauge 2-(2'-Chinolyl)-3-p-toluolsulfonyl-propen-(1) (6) gewonnen werden.



Zur Sicherung der Struktur wurde die Sulfonyl-*Mannich*-Base 7 mit Natr. p-toluolsulfonat umgesetzt; dabei entstand das Bissulfon 5, das sich auch aus der Bis-*Mannich*-Base 3 gebildet hatte. Aus 5 ließ sich mit Natronlauge ein Molekül 4 abspalten, sodaß auf diesem Weg ebenfalls 6 entstand.

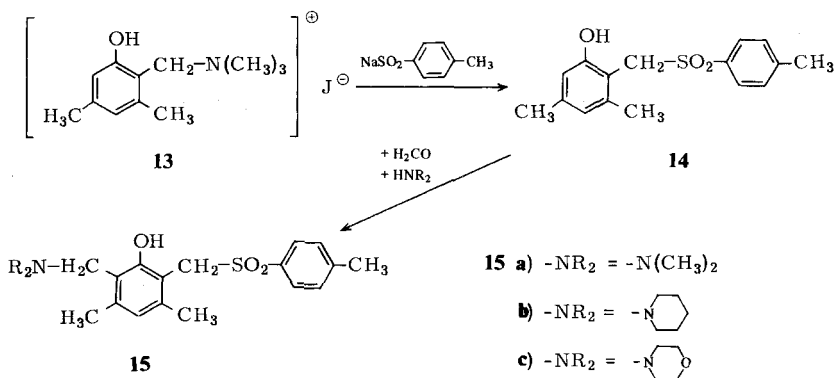
In analoger Weise ließen sich auch Sulfonylmethylpyrrol-*Mannich*basen herstellen: Als Ausgangsverbindung diente 2-Dimethylaminomethyl-N-methylpyrrol. Sein Methojodid (10) ließ sich mit äquimolaren Mengen Natr. sulfinat zum entsprechenden Sul-

fonylmethylpyrrol **11** umsetzen. Durch *Mannich*-Reaktion entstanden daraus in guten Ausbeuten die gesuchten Sulfonylmethylaminomethyl-pyrrole **12a** und **12b**.



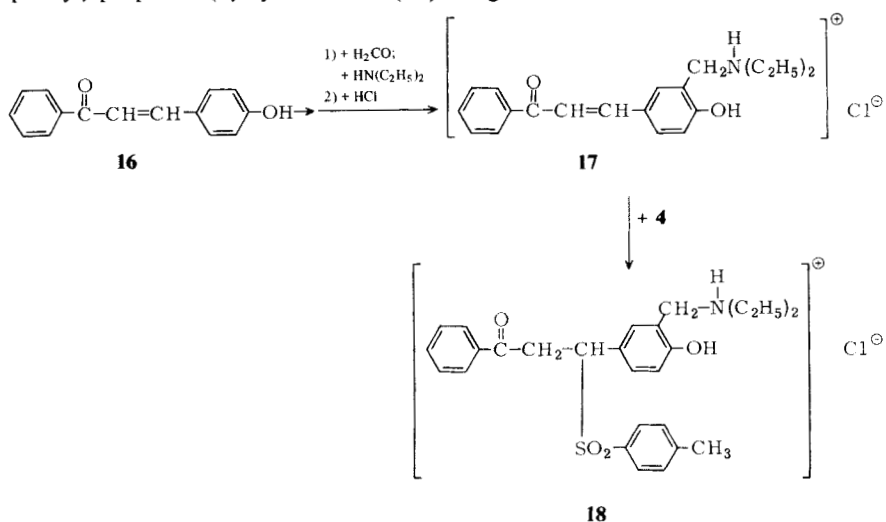
Auf dem gleichen Weg erhielten wir auch die Sulfonylmethyl-aminomethyl-phenole **15**; zu diesem Zweck wurde 2-Dimethylaminomethyl-3,5-dimethylphenolmethojodid (**13**) mit Natr. p-toluolsulfonat zum Sulfon **14** umgesetzt, das mit Formaldehyd und Amin zu **15** weiterreagierte.

Theoretisch gibt es hier die Möglichkeit verschiedener Isomere. Aus der großen Zahl der in der Literatur beschriebenen Phenol-*Mannichbasen*⁴⁾ geht hervor, daß im allgemeinen die Aminomethylierung zuerst in 2-Stellung zur OH-Gruppe eintritt. Mit überschüssigem Amin und Formaldehyd erfolgt die Substitution in 2,6- und schließlich in 2,4,6-Stellung. Aus Analogiegründen nehmen wir an, daß den von uns dargestellten Verbindungen **15** die angegebene Struktur zukommt.

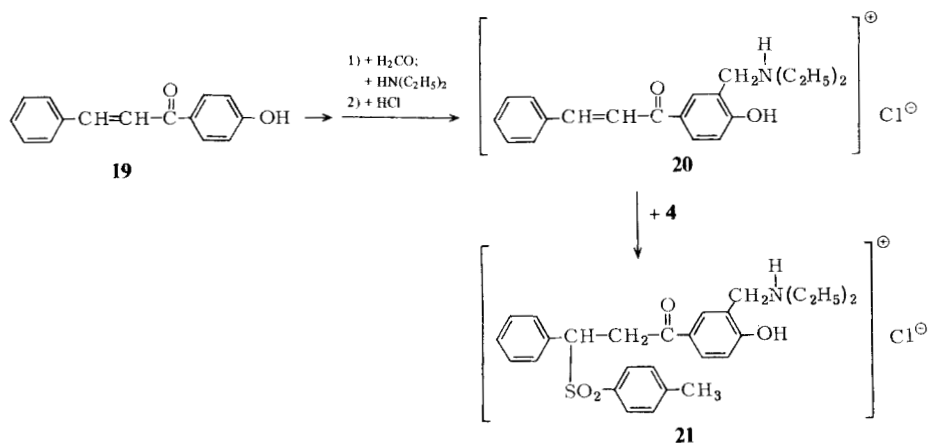


4 H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 140, Verlag Chemie, Weinheim 1960.

Phenol-Mannichbasen mit einem Sulfonylrest ließen sich auch aus 4- bzw. 4'-Hydroxychalkon erhalten. Zur Darstellung von **18** wurde 3-Oxo-phenyl-1-(p-hydroxyphenyl)-propen-(1) (**16**) mit Formaldehyd und Diäthylamin zur ungesättigten Mannichbase **17** umgesetzt und als Hydrochlorid isoliert. An deren Doppelbindung ließ sich **4** zu 1-Phenyl-3-p-toluol-sulfonyl-3-(m-diäthylaminomethyl-p-hydroxyphenyl)-propanon-(1)-hydrochlorid (**18**) anlagern.



In einer analogen Reaktionsfolge erhielten wir aus 3-Oxo-1-phenyl-3-(p-hydroxyphenyl)-propen-(1) (**19**) 3-Phenyl-3-p-toluolsulfonyl-1-(m-diäthylaminomethyl-p-hydroxyphenyl)-propanon-(1)-hydrochlorid (**21**).



Experimenteller Teil

IR-Spektren: KBr-Preßlinge, „Perkin-Elmer 157 NaCl“. *Schmp.:* unkorrigiert.

1,3-Bis-(*p*-toluolsulfonyl)-2-(2'-chinolyl)-propan (5)

0,5 g (2 mmol) 3 und 0,9 g (6 mmol) 4 wurden in möglichst wenig Äthanol gelöst und 10 min zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Ausb.: 0,35 g (37 % d. Th.), Schmp. 164°.

$C_{26}H_{25}NO_4S_2$ (479,6) Ber.: N 2,92 S 13,37; Gef.: N 2,96 S 13,28.

2-(2'-Chinolyl)-3-(*p*-toluolsulfonyl)-propen-(1) (6)

0,48 g (1 mmol) 5 wurden in 5 ml Äthanol gelöst, 1 ml 4proz. Natronlauge hinzugefügt und zum Sieden erhitzt. Das Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 0,3 g (93 % d. Th.), Schmp. 129°. IR: C=C 1613 cm^{-1} , SO₂ 1296 und 1143 cm^{-1} .

$C_{19}H_{17}NO_2S$ (323,4) Ber.: N 4,33 S 9,91; Gef.: N 4,12 S 9,81.

2-(2'-Chinolyl)-1-dimethylamino-3-*p*-toluolsulfonyl-propan-hydrochlorid (7)

Zu 0,2 g (2 mmol) Dimethylammoniumchlorid in 5 ml Äthanol wurden bei 0° 0,5 ml 36proz. Formaldehydlösung eingetropt. 0,6 g (2 mmol) 9 wurden zugefügt und der Ansatz nach 2 h mit Äther bis zur Trübung versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 0,24 g (30 % d. Th.), Schmp. 142°.

$C_{21}H_{25}ClN_2O_2S$ (405,0) Ber.: N 6,92 S 7,92 Cl 8,75; Gef.: N 6,56 S 8,25 Cl 8,67. Durch Zusatz von Wasser zum Filtrat erhielt man 0,1 g 6. Mischschmp. mit der davor beschriebenen Verbindung ergibt keine Depression.

2-[2'-(*p*-Toluolsulfonyl)-äthyl]-chinolin (9)

6,0 g (0,02 mol) 8 und 4,7 g (0,03 mol) 4 wurden in möglichst wenig Äthanol zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit Wasser bis zur Trübung versetzt und das ausgefallene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 1,9 g (35 % d. Th.), Schmp. 88°. IR: SO₂ 1307 und 1143 cm^{-1} .

$C_{18}H_{17}NO_2S$ (311,4) Ber.: N 4,50 S 10,27; Gef.: N 4,29 S 10,03.

2-Benzolsulfonylmethyl-1-methyl-pyrrol (11)

2,8 g (0,01 mol) 10 und 1,64 g (0,01 mol) Natr.-benzolsulfinat wurden in 10 ml DMF auf dem Wasserbad 20 min erhitzt. Nach Erkalten wurde mit Wasser versetzt und die ausgefallenen Kristalle aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb.: 1,1 g (47 % d. Th.), Schmp. 112–113°.

$C_{12}H_{13}NO_2S$ (235,3) Ber.: N 5,95 S 13,63; Gef.: N 5,94 S 13,60.

2-Benzolsulfonylmethyl-5-dimethylaminomethyl-1-methyl-pyrrol-hydrochlorid (12a)

1,2 g (5 mmol) 11, 0,4 g (5 mmol) Dimethylammoniumchlorid und 1 ml 36proz. Formaldehydlösung wurden in 10 ml Äthanol 30 min zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde bis zur Trübung mit Äther versetzt und das ausgefallene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 1,4 g (85 % d. Th.), Schmp. 191°.

$C_{15}H_{21}ClN_2O_2S$ (328,9) Ber.: C 54,78 H 6,44 Cl 10,78 N 8,25 S 9,75; Gef.: C 54,62 H 6,37 Cl 10,68 N 8,34 S 9,57.

2-Benzolsulfonylmethyl-5-piperidinomethyl-1-methyl-pyrrol-hydrochlorid (12b)

Analog 12a aus 1,2 g (5 mmol) 11, 0,65 g (5 mmol) Piperidin-hydrochlorid und 0,75 ml 36proz. Formaldehydlösung. Ausb.: 1,35 g (37 % d. Th.), Schmp. 206°.

C₁₈H₂₅ClN₂O₂S (368,9) Ber.: Cl 9,61 N 7,59 S 8,69; Gef.: Cl 9,65 N 7,83 S 9,08.

3,5-Dimethyl-2-p-toluolsulfonylmethyl-phenol (14)

1,8 g (0,01 mol) 2-Dimethylaminomethyl-3,5-dimethyl-phenol und 1,4 g (0,01 mol) Methyljodid wurden in 7,5 ml DMF gelöst und 10 min im Eis stehengelassen. 3,6 g (0,01 mol) Natr.-p-toluolsulfonat wurden zugefügt und 3 h auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser fiel ein Öl aus, das im Kühlschrank erstarrte. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser. Ausb.: 0,8 g (28 % d. Th.), Schmp. 128°. IR: OH 3333 cm⁻¹, SO₂ 1290 u. 1143 cm⁻¹. C₁₆H₁₈O₃S (290,4) Ber.: S 11,04; Gef.: S 11,29.

2-Dimethylaminomethyl-3,5-dimethyl-6-(p-toluolsulfonylmethyl)-phenol (15a)

1 ml 40proz. Dimethylaminlösung und 5 ml Äthanol wurden mit 1 ml 36proz. Formaldehydlösung versetzt. 1,45 g (5 mmol) 14 wurden zugegeben und 1 h zum Sieden erhitzt. Die nach Erkalten durch Zufügen von 10 ml Wasser ausgefällte Masse wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 0,85 g (49 % d. Th.), Schmp. 119–120°. C₁₉H₂₅NO₃S (347,5) Ber.: N 4,03 S 9,23; Gef.: N 4,12 S 9,12.

3,5-Dimethyl-2-piperidinomethyl-6-p-toluolsulfonylmethyl-phenol (15b)

Analog 15a aus 0,9 g (0,01 mol) Piperidin, 1 ml 36proz. Formaldehyd und 1,45 g (5 mmol) 14. Ausb.: 1,4 g (72,2 % d. Th.), Schmp. 168–170°. C₂₂H₂₉NO₃S (387,5) Ber.: N 3,61 S 8,27; Gef.: N 3,46 S 8,51.

3,5-Dimethyl-2-morpholinomethyl-6-p-toluolsulfonylmethyl-phenol (15c)

Analog 15a aus 0,65 g (7,5 mmol) Morpholin, 1 ml 36proz. Formaldehydlösung und 1,45 g (5 mmol) 14. Ausb.: 0,65 g (33 % d. Th.), Schmp. 159–161°. C₂₁H₂₇NO₄S (389,5) Ber.: N 3,60 S 8,23; Gef.: N 3,60 S 8,20.

3-Oxo-3-phenyl-1-(m-diäthylaminomethyl-p-hydroxyphenyl)-propen-(1)-hydrochlorid (17)

Eine Lösung aus 0,4 g Paraformaldehyd und 0,7 g (0,01 mol) Diäthylamin in 10 ml Äthanol wurde mit 2,2 g (0,01 mol) 16 versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden alkoholische Salzsäure und Äther hinzugefügt und die nach mehrtägigem Stehen ausgefallenen Kristalle aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb.: 0,55 g (16 % d. Th.), Schmp. 193°.

C₂₀H₂₄ClNO₂ (345,9) Ber.: Cl 10,25 N 4,05; Gef.: Cl 10,35 N 4,05.

1-Phenyl-3-p-toluolsulfonyl-3-(m-diäthylaminomethyl-p-hydroxyphenyl)-propanon-(1)-hydrochlorid (18)

3,46 g (0,01 mol) 17 und 3,1 g (0,02 mol) 4 wurden in 15 ml Äthanol 10 min zum Sieden erhitzt. Das nach Erkalten ausgefallene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 3,6 g (72 % d. Th.), Schmp. 160°. C₂₇H₃₂ClNO₄S (502,1) Ber.: Cl 7,06 N 2,79 S 6,39; Gef.: Cl 7,16 N 2,71 S 6,27.

1-(m-Diäthylaminomethyl-p-hydroxyphenyl)-1-oxo-3-phenyl-propen-(2)-hydrochlorid (20)

Analog 17 aus 1,5 g Paraformaldehyd, 3,7 g (0,05 mol) Diäthylamin und 11,0 g (0,05 mol) 19 in 25 ml Äthanol. Ausb.: 9,0 g (52 % d. Th.), Schmp. 191–192°. $C_{20}H_{24}ClNO_2$ (345,9) Ber.: Cl 10,25 N 4,05; Gef.: Cl 10,27 N 3,94.

1-(m-Diäthylaminomethyl-p-hydroxyphenyl)-3-phenyl-3-p-toluolsulfonyl-propanon-(1)-hydrochlorid (21)

0,35 g (1 mmol) 20 und 0,3 g (2 mmol) 4 wurden in 10 ml Äthanol gelöst. Nach 18 h wurde Äther zugesetzt und das abgeschiedene Öl durch Anreiben mit Aceton/Äther kristallisiert. Das Hydrochlorid ist hygroskopisch und konnte nicht umkristallisiert werden. $C_{27}H_{32}ClNO_4S$ (502,1) Ber.: N 2,79 S 6,39; Gef.: N 2,50 S 7,29. Pikrat: Schmp. 172°. $C_{33}H_{34}N_4O_{11}S$ (694,7) Ber.: N 8,07 S 4,62; Gef.: N 7,96 S 4,73.

Anschrift: Prof. Dr. P. Messinger, Laufgraben 28, 2 Hamburg 13

[Ph 709]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 255–259 (1977)

Georg-A. Hoyer und Gerhard Boroschewski

Konstitutionsaufklärung der Reaktionsprodukte aus Benzonitriloxid und 1,4-disubstituierten Urazolen

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin und Bergkamen.
(Eingegangen am 13. Mai 1976)

Bei der Reaktion von Benzonitriloxid mit 1,4-disubstituierten Urazolen 1 entstehen nicht, wie in der Literatur angegeben, 1,4-disubstituierte 3-(Phenyl-carbamoyloxy) Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-one 2, sondern $N^{1'}$, $N^{3'}$ -disubstituierte 3-Phenyl-4-ureido Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-one 4.

Structural Elucidation of the Reaction Products from Benzonitrile Oxide and 1,4-Disubstituted Urazoles

The reaction of benzonitrile oxide with 1,4-disubstituted urazoles 1 does not yield 1,4-disubstituted 3-(phenylcarbamoyloxy) Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones 2, as reported in the literature, but leads to $N^{1'}$, $N^{3'}$ -disubstituted 3-phenyl-4-ureido Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-ones 4.