

Literatur

- 1a C. Mannich und M. W. Mück, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 604 (1930).
- 1b R. Haller, Arzneim. Forsch. 15, 1327 (1965).
- 2 Dissertation U. Ashauer, Kiel 1983.
- 3 R. Haller und H. Unholzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 855 (1972).
- 4a J. H. Wotiz, J. Am. Chem. Soc. 72, 1639 (1950).
- 4b J. H. Wotiz, J. Am. Chem. Soc. 73, 5503 (1951).
- 5 R. Haller und H. Friebolin, Z. Naturforsch. 23b, 650 (1968).

[Ph 911]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 445–451 (1985)

Darstellung von γ -Hydroxysulfonen

Paul Messinger* und Rudolf v. Vietinghoff-Scheel

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Laufgraben 28, 2000 Hamburg 13
Eingegangen am 6. Februar 1984

γ -Hydroxysulfone **2** lassen sich aus entsprechenden Ketosulfonen **1** durch Reduktion mit Dimethylaminboran bequem darstellen. Der Einfluß von Substituenten auf die Reduzierbarkeit wird untersucht. Einige Hydroxysulfone **2** werden auch durch Reduktion mit Monoboran in THF oder durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel erhalten.

Synthesis of γ -Hydroxysulfones

A convenient synthesis of γ -hydroxysulfones **2** by reduction of the corresponding ketosulfones **1** with dimethylaminoborane is described. The influence of substituents on the reducibility is investigated. Some hydroxysulfones **2** are also prepared by reduction with monoborane in THF or by catalytic hydrogenation with Raney-Nickel.

γ -Hydroxysulfone **2** interessieren uns u.a. auf Grund von Untersuchungen, in denen an analogen β -Hydroxysulfonen eine antilipidämische Wirkung festgestellt wurde, die zum Teil die von Clofibrat übertrifft¹⁾.

Die Darstellung von **2** durch Reduktion entsprechender Ketosulfone **1** ist bisher kaum untersucht worden; Umsetzungen mit Natriumborhydrid liefern nur geringe Ausbeuten an Hydroxyderivaten²⁾, weil in saurem Milieu das Reduktionsmittel, in alkalischem Bereich dagegen die γ -Ketosulfone unbeständig sind. Ihre Alkaliempfindlichkeit – sie zerfallen in Sulfinat und α,β -ungesättigte Ketone³⁾ – ist der Grund, weswegen die üblichen Reduktionsmethoden, z.B. nach Meerwein-Ponndorf-Verley oder mit den meisten anorganischen komplexen Hydriden ungeeignet sind. Aussichtsreicher erschien uns die

Verwendung von Amin-boranen, die in saurem Milieu noch eine genügende Stabilität besitzen. Wir setzten vorwiegend Dimethylamin-boran (DMAB) ein.

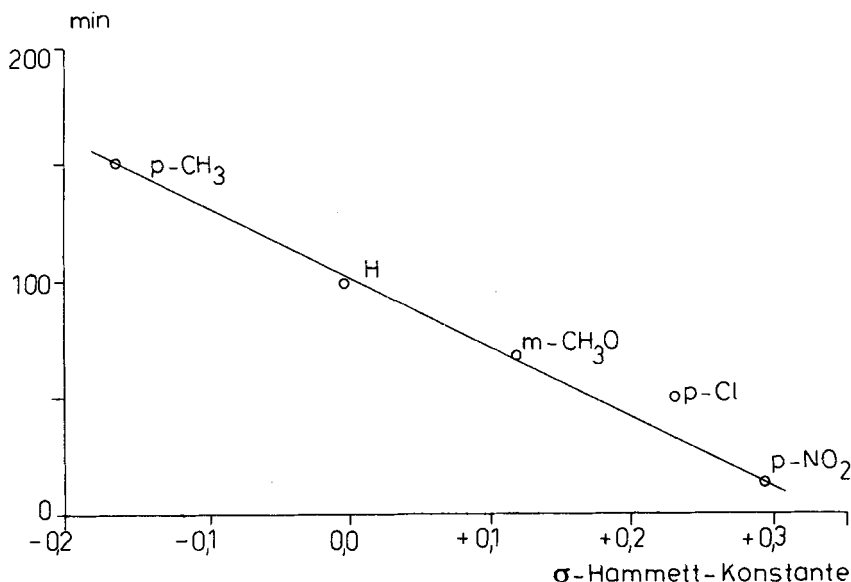
Zur Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen wurde zunächst durch Reduktion von 1-Phenyl-3-p-tolylsulfonyl-propan-1-on (**1a**) zum Alkohol **2a** die Reaktionstemperatur und die Molarität der Reaktionsteilnehmer variiert. Durch letzteres sollte festgestellt werden, wieviele der drei Hydridionen des DMAB für die Reduktion ausgenutzt werden⁴⁾. Desweiteren interessierte der katalytische Einfluß von Säuren: Durch Zusatz von Brönsted- oder Lewis-Säuren wird das Carbonyl-C-Atom der Ketogruppe stärker positiviert und ist deshalb für den nucleophilen Angriff eines Hydridions besser geeignet⁵⁾. Außerdem zerfallen Amin-borane in Gegenwart von Säuren leichter zu unbeständigem, aber auch wesentlich stärker reduzierendem Monoboran⁶⁾. Als Lösungsmittel wurde THF wegen seiner Monoboran stabilisierenden Eigenschaft verwendet und weil darin die Ketosulfone relativ gut löslich sind. In Tab. 1 sind die Versuchsbedingungen und Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt. Die Ausbeuten wurden nach 8 h Reaktionszeit IR-spektralphotometrisch ermittelt. Die drei ersten Versuche zeigen, daß offenbar nur ein Hydridion des DMAB übertragen wird.

Tab. 1: Reduktion von **1a** zu 1-Phenyl-3-p-tolylsulfonyl-propan-1-ol (**2a**) mit DMAB

THF [ml]	Eisessig [ml]	Molarität von DMAB	Reaktions- temp. °	Ausb. [%]
40	10	1	50	77
40	10	0.33	50	26
40	10	0.67	50	54
50	—	1	50	53
50	—	1	30	16
50	—	1	Sieden	89
40	10	1	30	43
40	10	1	Sieden	99

Katalytisch noch wirksamer als Eisessig ist Bortrifluorid; in seiner Gegenwart tritt unter milden Bedingungen in weniger als einer Stunde quantitative Umsetzung ein. Ebenso schnell, aber ohne zusätzliche Katalyse, verläuft die Reduktion mit Monoboran in THF. In beiden Fällen muß allerdings unter Inertbegasung gearbeitet werden.

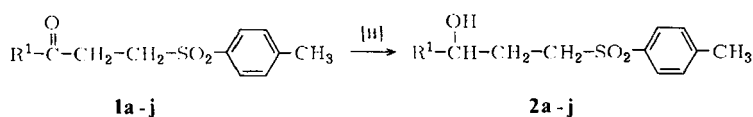
Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen interessierte auch der Einfluß von Substituenten: Die Erwartung, daß γ -Ketosulfone schneller reduzierbar sind, wenn ein zur Carbonylgruppe benachbarter Aromat einen Substituenten mit großer positiver σ -Hammett-Konstante besitzt, ließ sich weitgehend bestätigen. Ursache für dieses Verhalten ist die durch derartige Substituenten hervorgerufene geringere Elektronendichte am Carbonyl-C-Atom. In Abb. 1 sind die Reaktionszeiten bis zur halbquantitativen Umsetzung von **1a-e** zu **2a-e** gegen die σ -Hammett-Konstanten der betreffenden Substituenten eingezeichnet.



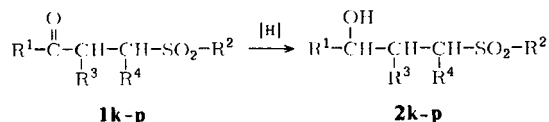
[Ph 912.1]

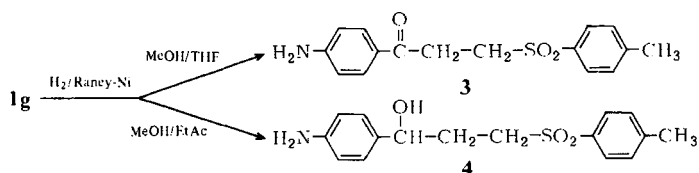
Abb. 1: Reaktionszeit $t_{1/2}$ bis zur halbquantitativen Umsetzung in Abhängigkeit von σ -Hammett-Konstanten

Außer durch Reduktion mit DMAB (Methode A) wurden einige Hydroxysulfone auch mit durch THF stabilisiertem Monoboran (Methode B) oder durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel (Methode C) dargestellt. Methode C ist, wie am Beispiel von **2b** und **2f** zu sehen, dann vorzuziehen, wenn die Reduktion mit DMAB auf Grund von Substituenten mit stark negativen σ -Hammett-Werten nur mäßige Ausbeuten liefert, siehe Tab. 2.



Für die Darstellung von **2k-p** mit DMAB wurden unterschiedliche Bedingungen angewandt, siehe Tab. 3. Das Ergebnis der katalytischen Hydrierung von **1g** ist vom Lösungsmittel abhängig: In Methanol/Ethylacetat werden Keto- und Nitrogruppe hydriert, wodurch **4** entsteht, während in Methanol/THF nur die Nitrogruppe zu **3** reagiert. Die meisten γ -Hydroxysulfone **2** besitzen eine geringe Kristallisationsneigung.



Tab. 2: Dargestellte γ -Hydroxysulfone 2a-j

1, 2	R ¹	Methode	Ausb. %	Summenformel (Mol. -Gew.)	Analysen Ber. Gef.
a	C ₆ H ₅	A	96	C ₁₆ H ₁₈ O ₃ S (290.4)	S 11.0 11.1
b	p-HO-C ₆ H ₄	A C	5 83	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ S (306.4)	S 10.5 10.6
c	o-HO-C ₆ H ₄	A	94	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ S (306.4)	S 10.5 10.5
d	p-Br-C ₆ H ₄	B	85	C ₁₆ H ₁₇ BrO ₃ S (369.3)	S 8.7 8.9 Br 21.6 21.6
e	p-Cl-C ₆ H ₄	A	85	C ₁₆ H ₁₇ ClO ₃ S (324.8)	S 9.9 10.0 Cl 10.9 10.9
f	p-H ₃ C-O-C ₆ H ₄	A C	43 91	C ₁₇ H ₂₀ O ₄ S (320.4)	S 10.0 10.1
g	p-O ₂ N-C ₆ H ₄	A	100	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅ S (335.4) a)	S 9.6 9.3 N 4.18 4.16
h	p-H ₃ C-C ₆ H ₄	A	65	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ S (304.4)	S 10.5 10.5
i	p-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	B	94	C ₂₂ H ₂₂ O ₃ S (368.5) b)	S 8.7 8.1
j	2-Furyl	A	82	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ S (280.3)	S 11.4 11.3

a) Ber. C 57.3 H 5.11 Gef. C 57.3 H 5.20

b) Ber. C 71.7 H 6.02 Gef. C 72.3 H 6.15

Tab. 3: Dargestellte γ -Hydroxysulfone 2k–p

1, 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
k	C ₆ H ₅	–(CH ₂) ₅ –CH ₃	H	H
l	C ₆ H ₅	p–H ₃ C–C ₆ H ₄	CH ₃	H
m	C ₆ H ₅	p–H ₃ C–C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H
n	Cyclopropyl	p–H ₃ C–C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅
o	CH ₃	p–H ₃ C–C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅
p	tert.-Butyl	p–H ₃ C–C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₅

Experimenteller Teil

Schmp.: uncorr. – ¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12 B; TMS inn. Stand.; Lösungsmittel: DMSO-d₆. – IR-Spektren: Pye Unicam SP 1100; KBr-Preßlinge. – Quantitative IR-Spektrophotometrie: Mikrolab 600 (Beckmann); Lösungsmittel: CS₂; Sulfon-Konzentration: 0.2 %; Schichtdicke: 1–2 mm; Meßwellenzahl für 1a bzw. 2a: 1693 bzw. 3609 cm^{–1}; Basislinienpunkte: 939, 1860 und 3880 cm^{–1}; Auswertung der Meßergebnisse erfolgt über integrierten Rechner.

Darstellung der γ -Hydroxysulfone 2

Methode A: Zu einer 50° warmen Lösung aus 10 mmol 1, 30 ml THF und 10 ml Eisessig werden 10 ml einer im Kühlschrank aufbewahrten 1 M-DMAB-Lösung in THF gegeben und 8 h bei 50° gehalten. Danach wird auf 50 ml Eiswasser gegossen. Nach 15 min schüttelt man zweimal mit je 30 ml Chloroform aus. Die vereinigten Extrakte werden mit 60 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand nimmt man in ca. 5 ml Dichlormethan/Ethylacetat (7:1) auf und chromatographiert in 1–2 ml-Portionen mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch über eine Lobar®-Fertigsäule (E. Merck), Größe B, bei ca. 3 bar und einem Durchfluß von ca. 7 ml/min. Die das Hydroxysulfon enthaltende Fraktion wird eingeeengt und die Kristallisation durch Anreiben in Ether/Petrolether – sofern nichts anderes angegeben – gestartet.

Methode B: Zu einer konz. Lösung von 10 mmol 1 in absol. THF werden bei 0° unter Stickstoffbegasung 20 ml einer 1 M-Monoboran-Lösung in THF langsam zugetropft. Nach 16 h Stehen bei Raumtemp. wird mit eisgekühlter verd. Salzsäure hydrolysiert, das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Ethanol mit Aktivkohle behandelt, über Kieselgel (Silica Woelm 100–200) chromatographiert und umkristallisiert.

Methode C: 10 g schwach basisches Raney-Nickel werden in Methanol vorhydriert. 10 mmol 1 in 200–300 ml des bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Lösungsmittelgemisches werden hinzugefügt und bei sehr geringem Wasserstoffdruck und Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert, i. Vak. eingeeengt und umkristallisiert.

1-Phenyl-3-p-tolylsulfonyl-propan-1-ol (2a): Schmp. 80–81°. – IR: 1155, 1310 (SO₂), 3450, 3510 cm^{–1} (OH).

1-(p-Hydroxyphenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2b): Methode A: Schmp. 123–125°. – IR: 1140, 1280 (SO₂), 3200–3500 cm^{–1} (OH arom. u. aliph.) – ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.6–2.2 (m, 2H, HC–CH₂–CH₂), 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.1–3.5 (m, 2H, CH₂–S), 4.4–4.7 (s, 1H, CH), 5.2–5.4 (s, 1H, HO

aliph.), 6.7–7.75 (m, 8H, Aromaten), 9.15–9.45 (s, 1H, HO aromat.). – Methode C: Lösungsmittel: Eisessig/Methanol. Identisch mit **2b** nach Methode A.

1-(o-Hydroxyphenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2c): Schmp. 108–111° (Ethanol/Wasser). – IR: 1185, 1280, 1290, 1300 (SO₂), 3380 cm⁻¹ breit (OH aromat. u. aliph.).

1-(p-Bromphenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2d): Schmp. 135–136° (Ethanol/Aceton). – IR: 1150, 1285 (SO₂), 3510, 3550 cm⁻¹ (OH).

1-(p-Chlorphenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2e): Schmp. 117–119°. – IR: 1150, 1260–1300 (SO₂), 3450 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.7–2.1 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.1–3.5 (m, 2H, CH₂-S), 4.5–4.8 (q, 1H, CH-O), 5.5, 5.6 (d, 1H, OH), 7.3–7.9 (m, 8H, Aromat.).

1-(p-Methoxyphenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2f): Methode A: Schmp. 117° (Ethanol/Wasser). – IR: 1150, 1285 (SO₂), 3550 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.6–1.8 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2.4 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.1–3.5 (m, 2H, CH₂-S), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 4.4–4.7 (q, 1H, CH), 5.3–5.4 (d, 1H, OH), 6.8–7.85 (m, 8H, Aromat.). – Methode C: Lösungsmittel: DMF/Ethanol/Methanol (1:1:1). Identisch mit **2f** nach Methode A.

1-(p-Nitrophenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2g): Schmp. 150–152°. – IR: 1150, 1290 (SO₂), 3480 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.7–2.2 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.2–3.6 (m, 3H, CH₂-S), 4.7–5.0 (q, 1H, CH), 5.8–5.9 (d, 1H, OH), 7.3–8.3 (m, 8H, Aromat.).

1-(p-Tolyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2h): Schmp. 113–115°. – IR: 1155, 1285, 1300, 1315 (SO₂), 3530 cm⁻¹ (OH).

1-(2-Furyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2j): Eine Mischung aus 2.8 g (10 mmol) **1j**, 1.5 g (25 mmol) DMAB, 15 ml THF und 15 ml Eisessig wird 6 h zum Sieden erhitzt, danach i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die Aufarbeitung erfolgt nach Methode B. Schmp. 63–65° (Ethanol/Wasser) – IR: 1150, 1290 (SO₂), 3500 cm⁻¹ (OH).

1-Phenyl-3-hexansulfonyl-propan-1-ol (2k): 2.8 g (10 mmol) **1k** und 1.8 g (30 mmol) DMAB werden in 15 ml THF und 7.5 ml Eisessig 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform/Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Schmp. 72–74° (Ethanol/Wasser). Ausb.: 2.5 g (88 % d. Th.). C₁₅H₂₄O₃S (284.4) Ber. C 63.3 H 8.51 S 11.3 Gef. 63.7 H 8.59 S 11.3. – IR: 1120, 1260 (SO₂), 3450 cm⁻¹ (OH).

2-Methyl-1-phenyl-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2l): Methode A: Schmp. 76–78°. Ausb. 92 % d. Th. C₁₇H₂₀O₃S (304.4). Ber. S 10.5 Gef. S 10.5. – IR: 1145, 1290, 1300 (SO₂), 3520 cm⁻¹ (OH).

1,2-Diphenyl-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2m): Eine Mischung aus 3.6 g (10 mmol) **1m**, 0.9 g (15 mmol) DMAB, 15 ml THF und 15 ml Eisessig wird 4 h zum Sieden erhitzt, danach i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 190–193°. Ausb.: 90 % d. Th., C₂₂H₂₂O₃S (366.5) Ber. C 72.1 H 6.05 S 8.8 Gef. C 71.9 H 6.10 S 9.0. – IR: 1140, 1280 (SO₂), 3500 cm⁻¹ (OH).

1-Cyclopropyl-3-phenyl-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (2n): Eine konz. Lösung aus 1.64 g (5 mmol) **1n** in Dichlormethan/Eisessig (5 : 1) wird am 1., 2. und 3. Tag mit je 0.6 g (10 mmol) DMAB versetzt und bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach 5 d wird i. Vak. nach Zusatz von Ethylacetat eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet und erneut eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Ether/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Schmp. 144–146° (Ethanol/Wasser). Ausb.: 1.2 g (74 % d. Th.). $C_{19}H_{22}O_3S$ (330.5) Ber. C 69.1 H 6.71 S 9.7 Gef. C 69.1 H 6.70 S 9.7. – IR: 1145, 1290 (SO_2), 3500 cm^{-1} (OH).

1-Phenyl-1-(p-tolylsulfonyl)-butan-3-ol (2o): 3.0 g (10 mmol) **1o** und 1.2 g (20 mmol) DMAB werden in 20 ml THF und 10 ml Eisessig 5 h zum Sieden erhitzt und danach i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Durch Zusatz von Ether/Petrolether kristallisiert der Rückstand. Er wird mit Aktivkohle behandelt und über Silicagel chromatographiert (Dichlormethan/Ethylacetat (9 : 1)). Schmp. 140–143° (ab 133° Sintern). Ausb.: 1.9 g (64 % d. Th.). $C_{17}H_{20}O_3S$ (304.4) Ber. C 67.1 H 6.62 S 10.5 Gef. C 67.4 H 6.92 S 10.6. – IR: 1145, 1290 (SO_2), 3550 cm^{-1} (OH).

4,4-Dimethyl-1-phenyl-1-(p-tolylsulfonyl)-pentan-3-ol (2p): 1.7 g (5 mmol) **1p** und 0.6 g (10 mmol) DMAB werden in 10 ml THF und 5 ml Eisessig 5 h zum Sieden erhitzt und danach i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen i. Vak. tritt Kristallisation ein. Die Reindarstellung erfolgt durch Behandeln mit Aktivkohle und Chromatographie über Silicagel (Dichlormethan/Ethylacetat (9 : 1)). Schmp. 146–148°. Ausb.: 1.0 g (60 % d. Th.). $C_{20}H_{26}O_3S$ (346.5) Ber. C 69.3 H 7.56 S 9.3 Gef. C 69.3 H 7.54 S 9.4. – IR: 1145, 1285 (SO_2), 3505, 3540 cm^{-1} (OH).

1-(p-Aminophenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (3): Aus **1g** nach Methode C. Lösungsmittel: Methanol/THF (1 : 1). Schmp. 193–196° (Aceton/Ethanol). Ausb.: 57 % d. Th., $C_{16}H_{17}NO_3S$ (303.4) Ber. C 63.3 H 5.67 N 4.6 S 10.6 Gef. C 63.3 H 5.74 N 4.6 S 10.6. – IR: 1140, 1270 (SO_2), 1660 (CO), 3370, 3480 cm^{-1} (NH_2).

1-(p-Aminophenyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-propan-1-ol (4): Aus **1g** nach Methode C. Lösungsmittel: Methanol/Ethylacetat (1 : 1). Schmp. 160–163° (Ethanol/Wasser). Ausb.: 2.8 g (93 % d. Th.). $C_{16}H_{19}NO_3S$ (305.4). Ber. N 4.7 S 10.6 Gef. N 4.6 S 10.6. – IR: 1150, 1290 (SO_2), 3390 (NH), 3470 cm^{-1} (OH).

Literatur

- 1 P. Choay, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 17, 53 (1982).
- 2 P. Messinger und J. Gompertz, unveröffentlicht.
- 3 E. P. Kohler und M. Reimer, Am. Chem. J. 31, 163 (1904).
- 4 S. S. White jr. und H. C. Kelly, J. Am. Chem. Soc. 90, 2009 (1968).
- 5 S. S. White jr. und H. C. Kelly, J. Am. Chem. Soc. 92, 4203 (1970).
- 6 H. C. Kelly, M. B. Giusto und F. R. Marchelli, J. Am. Chem. Soc. 86, 3882 (1964). H. C. Brown, K. J. Murray, L. J. Murray, J. A. Snover und G. Zweifel, J. Am. Chem. Soc. 82, 4233 (1960).

[Ph 912]