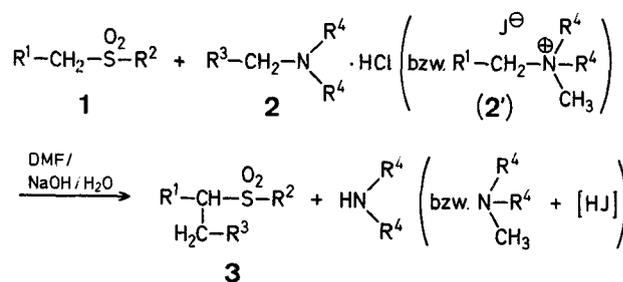


thylen-Gruppe des Sulfons substituiert. Mit der doppelten Menge an Mannich-Base erhält man dagegen je nach Art des Sulfons eine ein- oder zweifache Alkylierung.

Das Verfahren ist in weiten Bereichen anwendbar: Als α -ständige elektronen-ziehende Substituenten in den Sulfonen haben wir Carbonyl-, Sulfonyl-, Cyano- und Nitro-Gruppen verwendet. Die Art der Mannich-Basen läßt sich ebenfalls stark variieren.

Mit den Keton-Mannich-Basen **2a-d** und äquimolaren Mengen der Sulfone **1a-d** erhält man die in α -Stellung monoalkylierten Produkte **3a-d**. Auch die Keton-Mannich-Basen **2e, f**, die in β -Stellung zur Amino-Gruppe nur noch ein H-Atom besitzen, lassen sich in gleicher Weise umsetzen. Ebenfalls reagieren die Phenol- und Indol-Mannich-Basen **2g, h** zu den entsprechend monoalkylierten Sulfonen **3g, h**. Die Amid-Mannich-Base **2i** überträgt ihre Amidomethyl-Gruppe, so daß das Sulfon **3i** gebildet wird.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a				CH ₃
b	N≡C-			CH ₃
c	O ₂ N-			CH ₃
d				CH ₃
e				CH ₃
f				CH ₃
g		CH ₃		CH ₃
h				CH ₃
i		CH ₃		C ₂ H ₅

Alkylierung der aktiven Methylene-Gruppe von Sulfonen mit Mannich-Basen

Paul MESSINGER*, Kutrisno KUSUMA

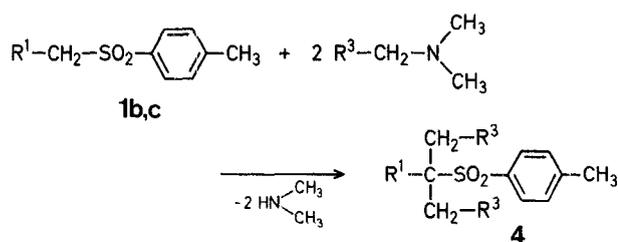
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Hamburg, Laufgraben 28, D-2000 Hamburg 13

Alkylierungen an der aktivierten Methylene-Gruppe von β -Oxosulfonen und anderen Sulfonen mit α -ständigen elektronen-ziehenden Substituenten sind eingehend untersucht worden¹. Bisher scheinen Umsetzungen mit Mannich-Basen² noch nicht bearbeitet worden zu sein. Wir haben festgestellt, daß Mannich-Basen (**2**) unter Abspaltung von Amin mit der Methylene-Gruppe der Sulfone **1** reagieren. Unter Verwendung äquimolarer Mengen von **1** und **2** wird in allen bisher untersuchten Fällen nur ein Proton der Me-

Die α -Cyano- und α -Nitrosulfone **1b** bzw. **1c** reagieren dagegen mit der doppelt molaren Menge an Mannich-Base (**2**) zu den dialkylierten Verbindungen **4b, c, j, k**.

Das β -Oxosulfon **1a** läßt sich unter gleichen Bedingungen mit **2a** nicht zweifach alkylieren; hier entsteht stets das Monoalkylierungsprodukt **3a**.

In allen Versuchen wurden die Mannich-Basen **2a-f** als Hydrochloride, **2g** und **2h** in Form ihrer Methiodide (**2'**) und **2i** als freie Base eingesetzt.



4	R ¹	R ²
b	N≡C-	
c	O ₂ N-	
j	N≡C-	
k	O ₂ N-	

α-Substituierte Sulfone (3a-h); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Die Hydrochloride der Mannich-Basen 2a-f (5 mmol) bzw. die Methiodide von 2g, h (5 mmol) werden in Dimethylformamid (15 ml) gelöst und die Sulfone 1a-h (5 mmol) zugefügt. Nach Zusatz einer Lösung von Natriumhydroxid (0.2 g, 5 mmol) in Wasser (0.8 ml) (für 3b werden anstelle der Natriumhydroxid-Lösung 4 Tropfen Piperidin verwendet) wird 2-3 h zum Sieden erhitzt, anschließend auf Eiswasser (200 ml) gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die ausgefallene Masse wird mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

3-Benzoylamino-1-(4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-1-propanon (3i):

Ein Gemisch von Methyl-(4-methoxyphenacyl)-sulfon (1i; 1.14 g, 5 mmol), N-(Diethylaminomethyl)-benzamid (2i; 1.05 g, 5 mmol), gepulvertem Kalium-hydroxid (0.02 g) und Toluol (25 ml) wird unter Stickstoff 4 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird filtriert und das Produkt aus Ethyl-acetat umkristallisiert; Ausbeute: 0.6 g (33%); F: 159-160 °C.

Tabelle 1. α-Substituierte Sulfone (3a-i)

3	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel ^a (Mol.-Gew.)
a	60	146-147° (Ethanol)	C ₂₄ H ₂₂ O ₄ S (406.5)
b	32	106-109° (Ethanol)	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ S (327.4)
c	30	114-116° (Ethanol)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ S (337.4)
d	19	148-150° (Ethanol)	C ₂₀ H ₁₈ O ₅ S ₃ (434.6)
e	41	136-140° (Ethanol)	C ₂₅ H ₂₂ O ₄ S (418.5)
f	12	162-164° (Ethanol)	C ₃₀ H ₂₅ ClO ₄ S (517.0)
g	42	150-152° (Ethanol)	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ S (332.4)
h	66	181-183° (Ethanol)	C ₂₃ H ₁₈ ClNO ₃ S (423.9)
i	33	159-160° (Ethyl-acetat)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ S (361.4)

^a Die Mikroanalysen zeigen folgende maximale Abweichungen von den berechneten Werten: C, ±0.31; H, ±0.25; Cl, ±0.30; S, ±0.28.

Tabelle 2. α,α-Disubstituierte Sulfone (4)

4	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	F [°C]	Summenformel ^a (Mol.-Gew.)
b	4	40	185-189° (Ethanol)	C ₂₇ H ₂₅ NO ₄ S (459.6)
c	5	26	202° (Ethanol)	C ₂₂ H ₂₁ NO ₈ S (459.4)
j	8	34	235-238° (Ethanol/ CH ₂ Cl ₂)	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S (453.6)
k	8	36	194-195° (Ethanol/ CH ₂ Cl ₂)	C ₂₆ H ₂₅ NO ₆ S (479.6)

^a Die Mikroanalysen zeigen die folgenden maximalen Abweichungen von den berechneten Werten: C, ±0.31; H, ±0.34; N, ±0.19; S, ±0.34.

α,α-Disubstituierte Sulfone (4a-d); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Zu einer Lösung der Sulfone 1b, c (5 mmol) in Benzol (80 ml) [zur Herstellung von 4a wird stattdessen Dimethylformamid (20 ml) verwendet] gibt man die Hydrochloride der Mannich-Basen 2b, c (10 mmol) bzw. das Methiodid von 2h (10 mmol) und gepulvertes Natriumhydroxid (10 mmol, 0.4 g). Unter Rühren erhitzt man zum Sieden (Reaktionszeiten siehe Tabelle 2). Zur Gewinnung von 4b, c, d entfernt man nach Filtration das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand um. Zur Aufarbeitung von 4b wird das Gemisch nach dem Erhitzen in Eis/Wasser (200 ml) gegossen und mit Salzsäure angesäuert; die ausgefallene Masse wird mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Eingang: 29. November 1979

* Korrespondenz-Adresse.

¹ B. Samuelsson, B. Lamm, *Acta Chem. Scand.* **25**, 1555 (1971).
N. Ono, R. Tamura, R. Tanikaga, A. Kaji, *Synthesis* **1977**, 690.
K. Schank, H. G. Schmitt, *Chem. Ber.* **111**, 3497 (1978).

H. Böhme, B. Clement, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1737.
² Übersicht zu Reaktionen von Mannich-Basen: M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 744.