

ringere Rotation haben und eine stärker begünstigte Eliminierung der Carbomethoxygruppe aufweisen. Diese Ergebnisse bestätigten eine Verunreinigung durch eine kleine Menge eines Yohimbin-Isomers, wahrscheinlich α -Yohimbin. Andererseits konnten mit einiger Sicherheit andere bekannte Yohimbin-Isomere aufgrund ihrer physikalischen Daten ausgeschlossen werden.

Auf Grund unserer Untersuchungen ist es erlaubt, auf die Identität von Quebrachin mit Yohimbin zu schließen. Während es 1914 zu Zeiten Fourneau's beinahe undenkbar war, daß dasselbe Alkaloid in verschiedenen Pflanzen gebildet wird, haben Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt, daß dies bei Indolalkaloiden durchaus der Fall ist.

Anschrift: B. H. und A. H. Effler, D-69 Heidelberg, Hauptstr. 47 - 51

[Ph 142]

H. Böhme, H. Rußmann und M. Junga

Zur Aminomethylierung geminaler Dialkylsulfon-alkane

40. Mitt. über α -halogenierte Amine¹⁾, zugleich 19. Mitt. über N- α -Halogenalkyl-carbonsäureamide²⁾.

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 17. Januar 1972)

1,1-Dialkylsulfon-äthane sowie Halogen-dialkylsulfon-methane lassen sich über ihre Carbanionen mit N-Chlormethyl-aminen, -amiden oder -imiden aminomethylieren.

Aminomethylation of Geminal Bisalkylsulfonyl Alkanes

The carbanions of 1,1-bisalkylsulfonyl ethanes and bisalkylsulfonyl halomethanes with chloromethyl amines, amides or imides are aminomethylated.

Dialkylaminomethyl-bisalkylsulfon-methane, die uns ihrer pharmakologischen Eigenschaften wegen interessierten, sind bisher anscheinend nicht bekannt geworden, da Versuche, Bisalkylsulfon-methane als C-H-acide Komponenten in der Mannich-Reaktion einzusetzen, nicht zum Erfolg führten³⁾. Ein anderer Weg zu ihrer Gewinnung

1 39. Mitt.: H. Böhme und W. Fresenius, Arch. Pharmaz. 305, 610 (1971).

2 18. Mitt.: H. Böhme und H. Dehmel, Arch. Pharmaz. 304, 411 (1972).

3 Z.B. M. Balasubramanian und V. Baliah, J. chem. Soc. (London) 1954, 1844, W.L. Nobles und B.B. Thompson, J. pharmac. Sci. 54, 576 (1965). Vgl. auch H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 98, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1960.

sollte die Umsetzung der heute leicht zugänglichen α -halogenierten Amine⁴⁾ mit den Carbanionen von Dialkylsulfon-methanen⁵⁾ sein. Wir erhitzten die Lösung von Dimethylsulfon-methan (**1a**) in Dioxan mit der äquivalenten Menge Natrium, bis das Metall unter Wasserstoffentwicklung völlig umgesetzt war. Das entstandene Natriumsalz wurde durch Dekantieren möglichst vollständig vom Dioxan befreit und sodann, in Acetonitril suspendiert, unter lebhaftem Rühren mit N-Chlormethyl-piperidin versetzt, wobei leichte Erwärmung eintrat. Nach mehrstündigem Rühren und Erhitzen auf dem Wasserbad wurde aufgearbeitet, wobei neben der berechneten Menge Natriumchlorid aber nicht das erwartete Aminomethylierungsprodukt **3a**, sondern in 90 Proz. Ausbeute 1,1,3,3-Tetramethylsulfon-propan (**4a**)⁶⁾ isoliert wurde.

Die Bildung von **4a** deutete darauf hin, daß primär **3a** entstanden war, aus dem sich aber unter Eliminierung von Piperidin die Methylenverbindung **5a** gebildet hatte, die anschließend mit dem Carbanion **2a** eine Michael-Addition eingegangen war. Falls diese Annahme zutrifft, sollte die Umsetzung mit α -halogenierten Aminen zum Erfolg führen, wenn man von Dialkylsulfon-methanen ausgeht, bei denen eins der beiden Wasserstoffatome am zentralen Kohlenstoff durch einen Alkylrest substituiert ist. Bei solchen 1,1-Dialkylsulfon-alkanen stößt allerdings die Gewinnung der Carbanionen auf größere Schwierigkeiten, ist doch ihre Acidität um Zehnerpotenzen geringer als die der Methylenverbindungen⁷⁾. Trotzdem gelang uns die Umsetzung von 1,1-Bismethylsulfon- oder -äthylsulfon-methan (**1b** bzw. **1d**) mit fein zerschnittenem Natrium in siedendem Dioxan, wenn wir entsprechend längere Zeit lebhaft unter Feuchtigkeitsausschluß rührten. Noch einfacher war es, in Tetrahydrofuran mit einer Suspension von feinst zerteiltem Natrium – hergestellt durch Zerstäubung mit dem Ultraturrax unter Xylol – zu arbeiten. Bei den anschließenden Umsetzungen wurden die α -halogenierten Amine dann entweder in Dioxan suspendiert oder in Dimethylformamid gelöst eingesetzt.

Auf diese Weise konnten die 1-Dialkylaminomethyl-1,1-dialkylsulfon-äthane **3b** – **3f** gewonnen werden. Die Ausbeuten waren allerdings nur mäßig, weil einerseits das Fortschreiten der Reaktion schwierig zu verfolgen und andererseits die Abtrennung der Ausgangssulfone durch deren ähnliches Lösungsverhalten gelegentlich nicht einfach war; in den letztgenannten Fällen hat sich die Überführung in die stabilen Pikrate bewährt. Eine Verbesserung der Ausbeuten wäre durch entsprechende Untersuchung auf breiter Basis sicherlich möglich.

Auch die kürzlich beschriebenen⁸⁾ Halogen-dialkylsulfon-methane **1g** – **1k** waren der Aminomethylierung zugänglich. Sie wurden in Tetrahydrofuran- oder Dimethyl-

4 H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

5 H. Böhme und H.-D. Huang, Arch. Pharmaz. 282, 9 (1944).

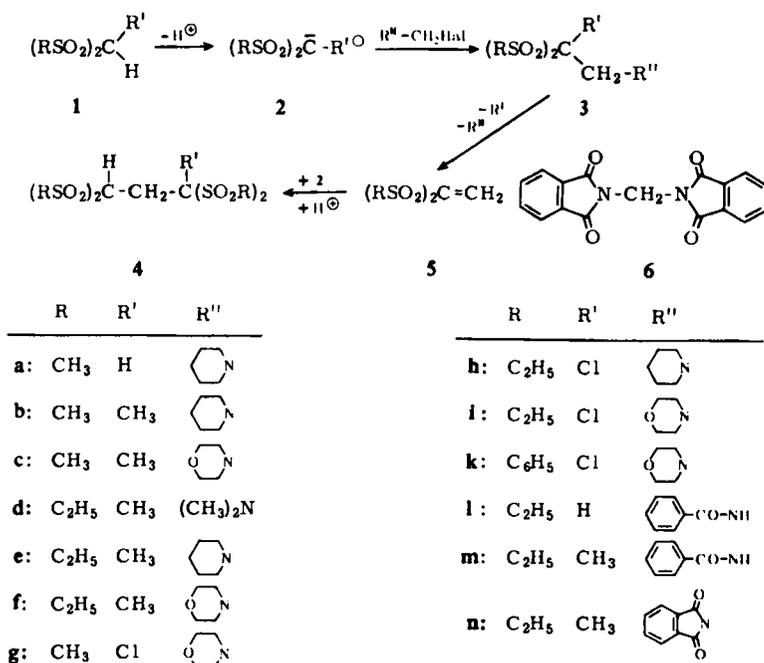
6 E. Rothstein und R. Whiteley, J. chem. Soc. (London) 1953, 4012.

7 E. Samén, Ark. Kem. Mineral. Geol. 14B, 1 (1941); R. P. Bell und B.G. Cox, J. chem. Soc. (London) 1971B, 652.

8 H. Böhme und M. Junga, Liebigs Ann. Chem. 758, 132 (1972).

formamid-Lösung mit Butyllithium oder Natriumhydrid in die Carbanionen **2** übergeführt und diese mit α -halogenierten Aminen unter lebhaftem Rühren bei Eiskühlung umgesetzt. Chlor-diphenylsulfon-methan (**1k**) war unter diesen Bedingungen nicht zu aminomethylieren, sondern lieferte das Monohalogen-tetrasulfol **4k**, in dessen NMR-Spektrum (CD_3CN) neben dem Multipllett der aromatischen Protonen zwischen τ 1,7 – 2,5 ein Triplet für das Methinproton bei τ 4,56 ($J = 4,5$ Hz) und ein Dublett für die Methylenprotonen bei 6,29 in richtigen Flächenverhältnis charakteristisch sind. **4k** dürfte im alkalischen Medium durch β -Eliminierung aus dem primär gebildeten **3k** zu **5k** und Addition des Carbanions **2k** entstanden sein. Überführte man **1k** jedoch in Dimethylformamid-Lösung mit Natriumhydrid ins Carbanion, erhitze nach Zugabe des α -halogenierten Amins unter Rühren möglichst schnell auf 130° und goß anschließend sofort auf Eis, so war das Aminomethylierungsprodukt **3k** in 50 proz. Ausbeute zu erhalten, dessen NMR-Spektrum (CDCl_3) neben den Multiplets der Protonen der Benzolkerne und des Morpholinringes ein Singulett bei τ 6,41 für die Methylengruppe aufweist.

Schließlich setzten wir anstelle der α -halogenierten Amine auch N-Chlormethylamide sowie -imide ein. Aus Benzamino-chlormethan und dem Carbanion von 1,1-Diäthylsulfon-äthan (**1d**) entstand beispielsweise das auf anderem Wege⁹⁾ bereits



9 T. Posner und J. Fahrenhorst, Ber. dtsch. chem. Ges. 32,2749 (1899).

gewonnene **3m**, ja selbst Diäthylsulfon-methan (**11**) lieferte das Amido-methylierungsprodukt **3l**. Aus Phthalimido-brommethan und 1,1-Diäthylsulfon-äthan (**1d**) wurde das ebenfalls bereits beschriebene¹⁰ **3n** erhalten, während mit dem Carbanion des Diäthylsulfon-methans (**11**) über den vorstehend diskutierten Eliminierungs-Additions-Mechanismus 1,1,3,3-Tetra-äthylsulfon-propan (**41**)¹¹ gebildet wurde neben Methylen-bisphthalimid (**6**)¹², das durch Umsetzung des abgespaltenen Phthalimids mit überschüssigem Phthalimidobrommethan entstanden sein dürfte.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

1-Piperidino-2,2-bismethylsulfon-propan (**3b**)

5,6 g 1,1-Dimethylsulfon-äthan (**1b**)¹³ in 45 ml absol. Dioxan wurden mit 0,7 g klein geschnittenem Natrium solange unter Feuchtigkeitsausschluss, Rühren und Rückfluß erhitzt, bis alles Metall umgesetzt war. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. gab man 4,0 g N-Chlormethyl-piperidin⁴, in 100 ml absol. Acetonitril suspendiert, hinzu und rührte zunächst mehrere Std. bei Raumtemp. sowie anschließend unter Erwärmen im Ölbad auf 90°. Sodann wurde in Vak. eingeengt, der Rückstand mit 60 ml Wasser versetzt, unter Kühlung mit verd. Salzsäure angesäuert, mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, dann mit verd. Natronlauge alkalisiert, die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen und getrocknet. Der nach dem Einengen i. Vak. hinterbleibende, dickflüssige, gelbliche Rückstand erstarrte erst nach sorgfältigem Trocknen bei 11 Torr/60° über P₂O₅ und anschließender Aufbewahrung im Kühlschrank. Farblose Kristalle, Schmp. 66° (aus Petroläther), Ausb.: 4,9 g (57 %).

$C_{10}H_{21}NO_4S_2$ (283,4) Ber.: C 42,38 H 7,47 N 4,93 S 22,63
Gef.: C 42,28 H 7,36 N 4,75 S 22,45

Pikrat aus **3b** und Pikrinsäure in Äthanol, Schmp. 150° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{22}NO_4S_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$ (512,5) Ber.: C 37,50 H 4,72 N 10,93 S 12,51
Gef.: C 37,47 H 4,61 N 10,78 S 12,71

Analog wurden **3c**, **3d**, **3e**, **3f** bzw. ihre Pikrate dargestellt, während die Umsetzung von **1a** und N-Chlormethyl-piperidin zu **4a**⁶ führte.

1-Chlor-2-morpholino-1, 1-bismethylsulfon-äthan (**3g**)

Zur Lösung von 2,3 g Chlor-dimethylsulfon-methan (**1g**)⁸ in 150 ml absol. Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren bei -12° 4 ml n-Butyllithium in Hexan (20proz.) und gab anschließend 2,6 g N-Chlormethyl-morpholin hinzu. Man ließ unter Rühren über Nacht auf Raumtemp. kommen, versetzte mit 30 ml Eiswasser und 20 ml nHCl, trennte, stellte die salzsaure Phase durch

10 T. Posner, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1239 (1899).

11 A. Kötz, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1120 (1900).

12 A. Neumann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 994 (1890).

13 H. Böhme und R. Marx, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1667 (1941).

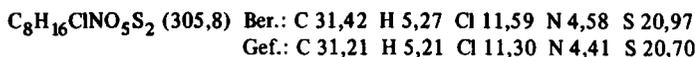
Tabelle 1: Umsetzungsprodukte von gem. Disulfon-alkanen

	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	Ausb. %	C	H	Cl	N	S
3c 1-Morpholino-2,2-bismethylsulfon-propan	$C_9H_{19}NO_2S_2$ (285,4)	149° (Äthanol)	29	Ber. 37,88 Gef. 37,87	6,71 6,77		4,90 4,54	22,47 22,41
3c Pikrat	$C_{15}H_{22}N_4O_{12}S_2$ (514,5)	160° (Äthanol)		Ber. 35,02 Gef. 35,22	4,31 4,38		10,89 10,58	12,46 13,10
3d 1-Dimethylamino-2,2-bisäthylsulfon-propan-pikrat	$C_{15}H_{24}N_4O_{11}S_2$ (500,5)	147° (Äthanol)	18	Ber. 36,00 Gef. 36,04	4,83 4,92		11,19 10,85	12,81 12,90
3e 1-Piperidino-2,2-bisäthylsulfon-propan	$C_{12}H_{25}NO_4S_2$ (311,5)	90° (Methanol/ Wasser)	61	Ber. 46,27 Gef. 46,46	8,09 8,14		4,50 4,38	20,59 20,53
3e Pikrat	$C_{18}H_{28}N_4O_{11}S_2$ (540,6)	139° (Äthanol)		Ber. 39,99 Gef. 40,04	5,22 5,31		10,37 10,40	11,86 12,21
3f 1-Morpholino-2,2-bisäthylsulfon-propan	$C_{11}H_{23}NO_5S_2$ (313,4)	64-65° (Essigester/ Petroläther)	12	Ber. 42,17 Gef. 42,12	7,40 7,29		4,46 3,98	20,46 20,85
3f Pikrat	$C_{17}H_{26}N_4O_{12}S_2$ (542,6)	149° (Äthanol)		Ber. 37,63 Gef. 37,77	4,83 4,87		10,33 9,91	11,82 11,62
4a 1,1,3,3-Tetrakismethylsulfon-propan	$C_7H_{16}O_4S_4$ (356,5)	280° (Wasser)	90	Ber. 23,59 Gef. 23,61	4,52 4,50			35,98 35,65
3i 1-Chlor-2-morpholino-1,1-bisäthylsulfon-äthan	$C_{10}H_{20}ClNO_5S_2$ (333,9)	77° (Äther/ Petroläther)	50	Ber. 35,97 Gef. 36,01	6,04 5,93	10,61 10,70	4,19 4,24	19,20 18,93

Fortsetzung der Tabelle 1:

	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp. (aus)	Ausb. %	C	H	Cl	N	S
3h 1-Chlor-2-piperidino-1,1-bisäthylsulfon- äthan	$C_{11}H_{22}ClNO_4S_2$ (331,9)	88° (Tetra- chlorkohlen- stoff/Petrol- äther)	24	Ber. 39,81 Gef. 39,69	6,68 6,42	10,68 10,57	4,22 4,10	
4k 1-Chlor-1,1,3,3-tetrakisphenylsulfon- propan	$C_{27}H_{23}ClO_8S_4$ (639,2)	196° (Äthanol)	9	Ber. 50,73 Gef. 50,42	3,63 3,71	5,55 5,36		20,07 20,47
3m 1-Benzamino-2,2-bisäthylsulfon-propan	$C_{14}H_{21}NO_5S_2$ (347,5)	99–100° (Äthanol)	15	Ber. 48,40 Gef. 48,47	6,09 6,18			
3n 1-Phthalimido-2,2-bisäthylsulfon-propan	$C_{15}H_{19}NO_6S_2$ (373,5)	181° (Äthanol)	22	Ber. 48,24 Gef. 48,21	5,13 5,08		3,75 3,57	17,17 17,06
4l 1,1,3-Tetrakisäthylsulfon-propan	$C_{11}H_{24}O_8S_4$ (412,6)	156° (Essigester)	73	Ber. 32,02 Gef. 32,15	5,86 5,63			31,09 30,91
6 Methylen-bisphthalimid	$C_{17}H_{10}N_2O_4$ (306,3)	225–226° (Dioxan)	78	Ber. 66,66 Gef. 66,90	3,28 3,39		9,15 9,13	

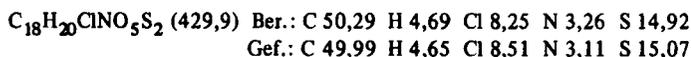
Zugabe von Kaliumcarbonat alkalisch und erschöpfte mit Chloroform. Der nach dem Trocknen und Einengen i. Vak. hinterbleibende Rückstand kristallisierte nach Zusatz von wenig Methanol und Äther. Farblose Kristalle, Schmp. 124° (aus Methanol), Ausb.: 0,3 g (9 %).



Analog wurde 3i gewonnen sowie 4k (ausgehend von 1k), (Tab. 1).

1-Chlor-2-morpholino-1,1-bisphenylsulfon-äthan (3k)

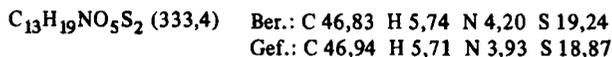
Zur Lösung von 3,3 g Chlor-diphenylsulfon-methan (1k)⁸⁾ in 20 ml absol. Dimethylformamid (DMF) gab man unter Rühren zunächst 0,24 g Natriumhydrid in Paraffin-Suspension sowie 80 ml DMF und sodann 2,15 g N-Chlormethyl-morpholin. Man erwärmte 30 Min. auf 130° und goß unverzüglich auf 500 g zerstoßenes Eis. Die ausgeschiedenen 2,15 g (50 %) Kristalle wurden abgesaugt, gewaschen, getrocknet und aus Methanol sowie Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 151°.



Analog erhielt man 3h (Tab. 1), wobei 50 Min. unter Rühren auf 65° erhitzt wurde.

1-Benzamino-2,2-bisäthylsulfon-äthan (3l)

10,0 g Diäthylsulfon-methan (1l), in 75 ml absol. Dioxan gelöst, wurden wie bei 3b beschrieben mit 1,15 g Natrium umgesetzt. Zur erhaltenen Suspension des Natriumsalzes von 1l gab man 8,5 g Benzamino-chlormethan¹⁴⁾, in 15 ml Äther suspendiert, und erhitzte 2 Std. unter Rühren im Ölbad von 90°. Anschließend wurde i. Vak. eingeengt und der Rückstand durch Behandeln mit Methylenchlorid und Wasser aufgearbeitet sowie anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, die bei 170° zu sublimieren beginnen und bei 190° schmelzen, Ausb.: 3,5 g (21 %).



Analog wurden 3m⁹⁾ und 3n¹⁰⁾ gewonnen, während die Umsetzung von 1l und Phthalimidobrommethan zu 4l¹¹⁾ und 6¹²⁾ führte (Tab. 1).

14 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, Chem. Ber. 92, 1599 (1959).