

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 527–530 (1979)

Mannich-Kondensationen mit β -Ketosulfoxiden

Horst Böhme* und Bernd Clement

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, 355 Marburg/Lahn
Eingegangen am 19. Juli 1978

Durch Kondensation von ω -Methylsulfinyl-acetophenon (**1**), Formaldehyd und sekundären Aminen synthetisierte *Mannich*-Basen **2** sind wenig beständig; sie zerfallen schon bei Raumtemperatur unter Aminelimination und Polymerisierung der entstehenden Methylenverbindung **3**. Die durch *Mannich*-Kondensation von α -Methylsulfinyl-propiofenon (**4**) dargestellten Basen **5** sind sehr viel stabiler, da eine Amineliminierung nicht eintreten kann; bei höheren Temperaturen werden aber auch sie unter Abspaltung von Methansulfensäure zersetzt.

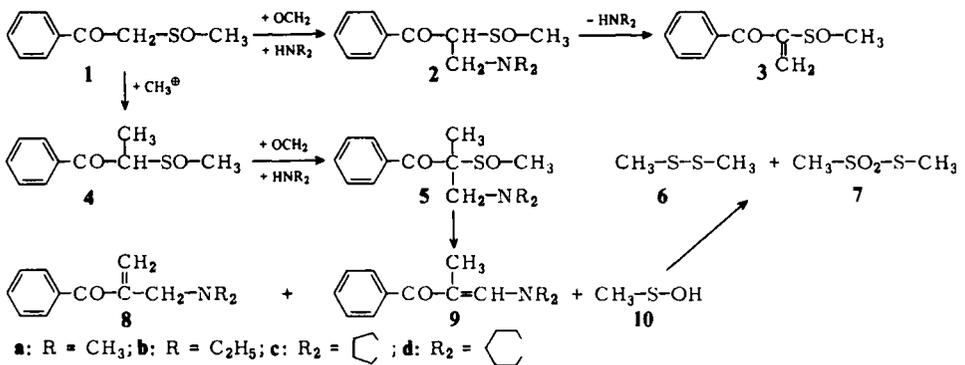
Mannich Reactions with β -Ketosulfoxides

By condensation of ω -(methylsulfinyl)acetophenone (**1**) with formaldehyde and secondary amines rather unstable *Mannich* bases **2** are obtained which decompose even at room temperature with elimination of amine and polymerisation of the resulting methylene compound **3**. Much more stable are the *Mannich* bases **5** from α -(methylsulfinyl)propiophenone (**4**). Here amine elimination cannot take place. At elevated temperatures, however, compounds **5** also undergo decomposition with the formation of methanesulfenic acid.

Die auf Grund ihrer C–H-Acidität zu mancherlei Umsetzungen befähigten β -Ketosulfoxide sind bisher anscheinend zu *Mannich*-Kondensationen nicht herangezogen worden, obwohl es sowohl unter den Aminomethylierungsprodukten von Ketonen als auch unter den Sulfoxiden Vertreter mit bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften gibt.

Zu ersten Versuchen diente ω -Methylsulfinylacetophenon (**1**), das durch Umsetzung von Methylsulfinylcarbanion mit Benzoesäureester¹⁾²⁾ oder auch, wie wir fanden, mit Benzoylchlorid zugänglich ist. Seine Kondensation mit Formaldehyd und Pyrrolidin als sekundärem Amin lieferte die erwartete *Mannich*-Base **2c**, ein unter Stickstoff im Kühlschrank längere Zeit unverändert aufzubewahrendes Öl. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt, daß bedingt durch die zwei chiralen Zentren ein Gemisch von zwei Diastereomeren im Verhältnis 2 : 1 vorliegt; man erkennt nämlich neben den Resonanzen der Aromaten- und Pyrrolidinprotonen zwei Singulets für die Methylgruppen, je zwei sich überlagernde Triplets für die Methinprotonen und Dubletts für die Methylenprotonen. Analoge *Mannich*-Basen **2a**, **2b** und **2d** entstehen auch, wenn man Dimethyl- oder Diethylamin sowie Piperidin als sekundäre Amine einsetzt, doch sind diese sehr viel weniger stabil und nicht analysenrein zu gewinnen.

Die Zersetzung der *Mannich*-Basen vom Typ **2** verläuft offenbar über eine Abspaltung des sekundären Amins gefolgt von einer anionischen Polymerisation der entstehenden Methylenverbindung **3**. Um die Möglichkeit einer solchen Amineliminierung zu unterbinden, setzten wir bei den folgenden Versuchen α -Methylsulfinyl-propiophenon (**4**)^{3,4} ein. Zu dessen Gewinnung bedienten wir uns der phasentransferkatalysierten Methylierung von **1**. Sie führte, wie das ¹H-NMR-Spektrum durch Signalverdoppelung zeigte, zum öligen Gemisch von zwei Diastereomeren, aus dem sich eins beim Stehenlassen kristallin abschied. Mit Formaldehyd und verschiedenen sekundären Aminen reagierte **4** in guten Ausbeuten zu den *Mannich*-Basen **5**, die ihrer zwei chiralen Zentren wegen als Gemisch von zwei Diastereomeren anfielen. Die Darstellung im analysenreinen Zustand macht hier keine Schwierigkeiten, die Verbindungen waren auch bei Raumtemperatur und an der Luft beständig. Beim Erhitzen trat aber dennoch Zersetzung ein, für die offenbar eine Sulfensäureeliminierung verantwortlich ist. In β -Stellung zur Sulfoxidfunktion finden sich ja nach wie vor Protonen, so daß durch Abspaltung von Sulfensäure ungesättigte Amine wie **8** oder auch **9** entstehen können. Ausgehend von dem sehr stabilen Pyrrolidinderivat **5c** versuchten wir, die eliminierte Sulfensäure **10** zu erfassen. Tatsächlich gelang es durch dreistündiges Erhitzen auf 70° Dimethyldisulfid (**6**) abzudestillieren und durch Siedepunkt, Refraktion, IR- sowie ¹H-NMR-Spektrum zu identifizieren. Daneben zu erwartendes Methylmethanthiosulfonat (**7**) war im verharzten Rückstand nicht nachzuweisen.



2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-propanon (**5c**) erwies sich bei der Prüfung als unwirksam gegen Bakterien und Protozoen, zeigte jedoch eine angedeutete Wirkung bei der Meerschweinchen-Hautmykose.

Der Hoechst AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung pharmakologischer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 257; *¹H-NMR-Spektren:* Varian T 60 und A-60 A, τ (ppm).

2-Methylsulfinyl-1-phenyl-ethanon (**1**)

Unter sorgfältig von Feuchtigkeit und Sauerstoff befreitem Stickstoff sowie Eiskühlung und Rühren wurden zu 7.8 g (100 mmol) zuvor über Calciumhydrid destilliertem Dimethylsulfoxid in 100 ml absol. Tetrahydrofuran innerhalb 30 min. 100 mmol n-Butyllithium (15proz. Lösung in Hexan) getropft. Man rührte weitere 30 min. bei Raumtemp., kühlte dann auf -30° ab und tropfte innerhalb 30 min. 7.1 g (50 mmol) Benzoylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran hinzu. Anschließend rührte man noch 60 min. bei Raumtemp., goß dann in 300 ml Wasser, säuerte mit Salzsäure an (pH 3–4) und extrahierte mit Chloroform. Der nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen hinterbleibende Rückstand wurde mit Ether gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Schmp. 85° (Lit. $^{185^\circ}$), Ausb.: 5.9 g (65%), IR (KBr): 1675 (CO), 1035 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.88\text{--}2.17$ (m, 2 arom. H), 2.33–2.73 (m, 3 arom. H), 5.58 (AB, $J = 14\text{ Hz}$; CH_2), 7.27 (s, CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (182.2) Ber. C 59.3 H 5.53 S 17.6 Gef. C 59.5 H 5.49 S 17.6.

2-Methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-propanon (**2c**)

Unter Eiskühlung vermischte man 2.00 g (11 mmol) **1** mit 0.33 g (11 mmol) Polyoxymethylen und 0.78 g (11 mmol) Pyrrolidin. Das Gemisch wurde nach etwa 30 min. homogen und dann noch unter Eiskühlung 5 h weitergerührt. Man nahm anschließend in wenig Chloroform auf, trocknete über Natriumsulfat und engte i. Feinvak. ein. Der Rückstand wurde mit wenig Ether gewaschen und dann wieder bei 10^{-2} Torr getrocknet. Gelbes, viskoses Öl, das nicht unzersetzt destillierbar und nur unter Stickstoff im Kühlschrank unverändert aufzubewahren war. Ausb. 2.3 g (78%) Diastereomerenmisch. IR (Film): 1665 (CO), 1050 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.73\text{--}2.10$ (m, 2 arom. H), 2.23–2.67 (m, 3 arom. H), 4.97, 5.20 (t, CH), 6.70, 6.79 (d, C– CH_2 –N), 7.37, 7.42 (s, CH_3), 7.24–7.80, 8.03–8.50 (m, Pyrrolidin-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (265.4) Ber. C 63.4 H 7.21 N 5.3 S 12.1 Gef. C 63.2 H 7.42 N 5.2 S 11.9.

2-Methylsulfinyl-1-phenyl-propanon (**4**)

Die Lösung von 9.1 g (50 mmol) **1** und 14.2 g (100 mmol) Methyljodid in 50 ml Methylenchlorid wurde lebhaft mit einer Lösung von 17.0 g (50 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 4.0 g (100 mmol) Natriumhydroxid in 50 ml Wasser gerührt, wobei sich das Gemisch erwärmte. Nach 30 min. trennte man die organ. Phase ab, engte ein und extrahierte den festen Rückstand erschöpfend mit Ether, nach dessen Vertreiben 7.1 g (72%) Diastereomerenmisch. als halb feste Masse hinterblieben. Nach 12-stdg. Stehenlassen bei 0° trennte man das kristallin ausgeschiedene Diastereomer ab und kristallisierte es aus Ethylacetat um. Schmp. 77° (Lit. $^{34}) 77\text{--}78^\circ, 74\text{--}76^\circ$), Ausb.: 2.9 g (30%). – IR (KBr): 1675 (CO), 1035 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.87\text{--}2.20$ (m, 2 arom. H); 2.27–2.67 (m, 3 arom. H); 5.33 (q, $J = 7\text{ Hz}$; CH); 7.44 (s, S– CH_3); 8.34 (d, $J = 7\text{ Hz}$, CH_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (196.3) Ber. C 61.2 H 6.16 S 16.4 Gef. C 61.2 H 6.11 S 16.5.

2-Methyl-3-dimethylamino-2-methylsulfinyl-1-phenyl-propanon (**5a**)

1.8 g (9 mmol) **4** wurden in 20 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 4.0 g (36 mmol) Dimethylamin (40proz. wässr. Lösung) sowie 0.54 g (18 mmol) Polyoxymethylen 48 h bei Raumtemp. gerührt. Dann

wurde Wasser durch Zugabe von Natriumsulfat gebunden und die benzol. Lösung eingengt. Der gelbe, ölige Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit 20 ml 1 N NaOH gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingengt. Das hinterbleibende Öl wurde in wenig Ether aufgenommen und nach dessen Vertreiben bei 10^{-2} Torr getrocknet. Gelbes, viskoses Öl, das nicht unzersetzt destillierbar war. Ausb.: 1,4 g (62 %) Diastereomerenmischung. – IR (Film): 1660 (CO), 1035 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.74\text{--}2.10$ (m, 2 arom. H), $2.27\text{--}2.64$ (m, 3 arom. H), 6.87 (AB, CH_2), 7.53, 7.62 (s, SCH_3), 7.77, 7.82 (s, NCH_3), 8.37, 8.44 (s, CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (253.4) Ber. C 61.6 H 7.55 N 5.5 S 12.7 Gef. C 61.4 H 7.55 N 5.2 S 12.3.

3-Diethylamino-2-methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-propanon (5b)

Analog **5a** ausgehend von 3.4 g (17 mmol) **4** in 30 ml Benzol, 1,9 g (26 mmol) Diethylamin und 0.77 g (26 mmol) Polyoxymethylen ohne zusätzliche Reinigung durch Aufnehmen in Lauge. Ausb.: 3.9 g (82 %) Diastereomerenmischung, gelbes, viskoses, nicht unzersetzt destillierbares Öl. IR (Film): 1650 (CO), 1040 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.94\text{--}2.17$ (m, 2 arom. H), $2.34\text{--}2.74$ (m, 3 arom. H), 6.80 (AB, CH_2), 7.40, 7.47 (q, CH_2), 7.50, 7.67 (s, S-CH_3), 8.37, 8.50 (s, CH_3), 9.10 (t, CH_3). $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (281.4) Ber. C 64.0 H 8.23 N 5.0 S 11.4 Gef. C 64.1 H 8.33 N 4.9 S 11.4.

2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-propanon (5c)

Analog **5b** dargestellt. Gelbes, viskoses, nicht unzersetzt destillierbares Öl. Ausb.: 91 % Diastereomerenmischung. – IR (Film): 1660 (CO), 1050 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.87\text{--}2.20$ (m, 2 arom. H), $2.37\text{--}2.67$ (m, 3 arom. H), 6.74 (AB, CH_2), $6.94\text{--}7.64$ (m, Pyrrolidin-H), 7.57, 7.64 (s, SCH_3), 8.37, 8.47 (s, CH_3), $8.04\text{--}8.60$ (m, Pyrrolidin-H). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (279.4) Ber. C 64.5 H 7.57 N 5.0 S 11.5 Gef. C 64.5 H 7.63 N 5.0 S 11.3.

2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-piperidino-propanon (5d)

Analog **5b** dargestellt bei Einsatz äquimolarer Mengen der Ausgangssubstanzen und 3-tägigem Rühren bei Raumtemp. Gelbes, viskoses, nicht unzersetzt destillierbares Öl. Ausb.: 94 % Diastereomerenmischung. – IR (Film): 1660 (CO), 1050 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.80\text{--}2.17$ (m, 2 arom. H), $2.30\text{--}2.67$ (m, 3 arom. H), 6.94 (AB, CH_2), 7.55, 7.65 (s, SCH_3), $7.34\text{--}7.90$ (m, Piperidin-H), 8.39, 8.47 (s, CH_3), $8.34\text{--}8.60$ (m, Piperidin-H). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (293.4) Ber. C 65.5 H 7.90 N 4.8 S 10.9 Gef. C 65.3 H 8.07 N 5.0 S 10.9.

Literatur

- 1 H.D. Becker, G.J. Mikol und G.A. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3410 (1963); G.A. Russel und G.J. Mikol, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5498 (1966).
- 2 E.J. Corey und M.J. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1639 (1965); **87**, 1345 (1965).
- 3 P.G. Gassman und G.D. Richmond, *J. Org. Chem.* **31**, 2355 (1966).
- 4 J. Hooz und J. Smith, *J. Org. Chem.* **37**, 4200 (1972).