

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 531–534 (1979)

Zur Thermolyse von Mannich-Basen aus β -Ketosulfoxiden, Benzaldehyd und sekundären Aminen

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**), Benzaldehyd und sekundären Aminen entstehen stabile *Mannich*-Basen **2**, die bedingt durch drei chirale Zentren als Gemische von vier diastereomeren Formen anfallen. Amineliminierungen treten erst bei Temperaturen oberhalb 180° ein; sie führen, wie das ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum zeigen, zum einheitlichen *E*-Diastereomer des 2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propenons (**3**).

Thermolysis of Mannich Bases from β -Ketosulfoxides, Benzaldehyde and Secondary Amines

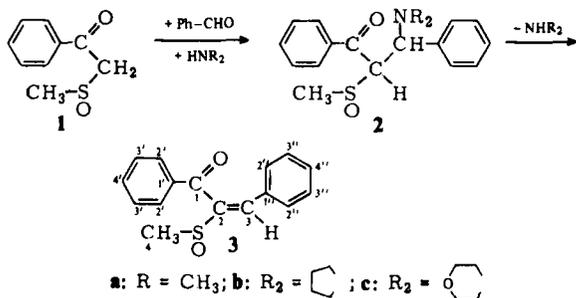
By condensation of ω -(methylsulfinyl)acetophenone (**1**) with benzaldehyde and secondary amines stable *Mannich* bases **2** are obtained as mixtures of four diastereomeric forms according to the presence of three chiral centers. Amine elimination above 180°C leads to a single *E*-diastereomer of 2-methylsulfinyl-1,3-diphenylpropenone (**3**) as indicated by the ¹H and ¹³C-NMR spectra.

Ähnlich wie Formaldehyd¹⁾ läßt sich auch Benzaldehyd als Oxokomponente bei *Mannich*-Kondensationen mit sekundären Aminen und β -Ketosulfoxiden als C–H-aciden Komponenten einsetzen. Ausgehend von ω -Methylsulfinyl-acetophenon (**1**) erhält man in guten Ausbeuten überraschend stabile Reaktionsprodukte **2**, nicht nur mit Dimethylamin oder Pyrrolidin, sondern auch mit relativ schwachen Basen wie Morpholin. Alle diese Verbindungen weisen drei chirale Zentren auf und können damit in vier diastereomeren Formen vorkommen, die auch in den ¹H-NMR-Spektren – besonders deutlich beim Dimethylaminderivat **2a** – nachzuweisen sind. Die unterschiedlichen Intensitäten der Signale erlauben einmal Aussagen über das vorliegende Mengenverhältnis und erleichtern außerdem die Zuordnungen, auch lassen sich auf chromatographischem Wege oder durch fraktionierte Kristallisation Anreicherungen erwirken, so daß die im experimentellen Teil angegebenen Resonanzen gesichert sind.

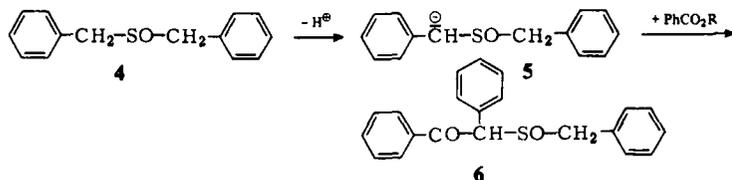
Im Gegensatz zu den vom Formaldehyd abgeleiteten *Mannich*-Basen von β -Ketosulfoxiden¹⁾ führt die Amineliminierung der Benzaldehydderivate zu isolierbaren Reaktionsprodukten. Erhitzt man beispielsweise das Dimethylaminderivat **2a** im Feinvakuum auf 180°, so ist nach dem Abkühlen die kristalline Benzylidenverbindung **3** zu isolieren, bei welcher eine anschließende Polymerisierung über die Doppelbindung durch den in

Konjugation stehenden Phenylsubstituenten offenbar erschwert ist. Durch Kondensation von Benzaldehyd und ω -Methylsulfinylacetophenon (**1**) ist **3** nicht zugänglich.

Die Konstitution des bisher anscheinend nicht beschriebenen 2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propanons (**3**) läßt sich spektroskopisch sichern. Da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale des Olefinprotons und der Methylprotonen nicht verdoppelt sind, liegt offenbar nur eines der beiden Diastereomere vor. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum weist sodann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf das *E*-Isomer **3** hin; denn die vicinale Kopplung zwischen Carbonylkohlenstoff C-1 und olefinischem Proton am C-3 ($J_{^{13}\text{C},^1\text{H}}$) beträgt 10 Hz, während bei *cis*-Kopplung ein kleinerer Wert gefunden werden sollte²⁾. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang ferner, daß im Gegensatz zu anderen ungesättigten Ketonen durch den Einfluß des Sulfoxidsubstituenten das zur Carbonylgruppe α -ständige C-2 entschirmt ist als das β -ständige C-3. Im Massenspektrum von **3** sind schließlich neben dem Molekülpeak sowohl die für Sulfoxide als auch für aromatische Carbonylverbindungen charakteristischen Fragmente nachzuweisen.



Ähnlich wie die Methylgruppe bei *Mannich*-Basen des α -Methylsulfinylpropiophenons eine Amineliminierung verhindert¹⁾, sollte dieses auch bei Substitution durch einen Phenylrest der Fall sein. Wir synthetisierten deshalb 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon (**6**), das aus Dibenzylsulfoxid (**4**) über sein Anion **5** und Ethylbenzoat als Gemisch von zwei Diastereomeren anfiel, von denen eines durch Umkristallisieren in reinem Zustand erhalten wurde. Alle Versuche, durch *Mannich*-Kondensation eine Aminomethylierung vom **6** zu erreichen, scheiterten jedoch. Offenbar sind sterische Gründe hierfür verantwortlich; denn auch eine Alkylierung von **6** mit Methyljodid gelang nicht.



Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 257; *¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:* Varian T-60, A-60 A, τ (ppm) und XL-100, δ (ppm).

3-Dimethylamino-2-methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propanon (**2a**)

4.0 g (22 mmol) ω -Methylsulfinyl-acetophenon (**1**), 3.6 g (34 mmol) Benzaldehyd und 4.95 g (44 mmol) Dimethylamin (40 proz., wässr. Lösung) wurden bei Raumtemp. gemischt und 1 h gerührt. Dann wurde in wenig Benzol aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das hinterbleibende, feste Diastereomeregemisch wurde mit Ether gewaschen und bei 10^{-2} Torr getrocknet. Schmp. 105° , Ausb.: 6.3 g (91 %). – IR (KBr): 1660 (CO), 1050 cm^{-1} (SO). ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.84\text{--}2.27$ (m, 2 arom. H); 2.34–3.04 (m, 3 arom. H).

Diastereomer 1: 2.84 (s, 5 arom. H); 4.04 (d, $J = 11$ Hz, CO-CH-S); 5.70 (d, $J = 11$ Hz, Ph-CH-N); 7.24 (s, SCH₃), 7.80 [s, N(CH₃)₂]. Diastereomer 2: 2.67 (s, 5 arom. H), 5.10 (AB, $J = 11$ Hz, CH-CH); 7.37 (s, SCH₃), 7.84 [s, N(CH₃)₂]. Diastereomer 3: 2.59 (s, 5 arom. H); 4.27 (d, $J = 11$ Hz, CO-CH-S); 5.80 (d, $J = 11$ Hz, Ph-CH-N); 7.54 (s, SCH₃); 7.97 [s, N(CH₃)₂]. Diastereomer 4: 7.64 (s, SCH₃), 8.00 [s, N(CH₃)₂].

C₁₈H₂₁NO₂S (315.4) Ber. C 68.5 H 6.71 N 4.4 S 10.2 Gef. C 68.7 H 6.91 N 4.3 S 10.1.

2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidino-propanon (**2b**)

Analog **2a** aus 2.0 g (11 mmol) **1**, 1.8 g (17 mmol) Benzaldehyd und 1.2 g (17 mmol) Pyrrolidin. Schmp. 107° (aus Ether/Benzol), Ausb.: 3.1 g (83 %) Diastereomeregemisch. – IR (KBr): 1655 (CO), 1055 cm^{-1} (SO). ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.74\text{--}2.27$ (m, 2 arom. H); 2.30–2.97 (m, 3 arom. H); 7.04–7.84, 8.04–8.70 (m, Pyrrolidin-H).

Diastereomer 1: 2.75 (s, 5 arom. H); 3.97 (d, $J = 11$ Hz, CO-CH-S); 5.34 (d, $J = 11$ Hz, Ph-CH-N); 7.20 (s, CH₃). Diastereomer 2: 2.62 (s, 5 arom. H); 4.90 (AB, $J = 12$ Hz, CH-CH); 7.35 (s, CH₃). Diastereomer 3: 2.54 (s, 5 arom. H); 4.34 (d, $J = 10$ Hz, CO-CH-S); 5.70 (d, $J = 10$ Hz, Ph-CH-N), 7.54 (s, CH₃).

C₂₀H₂₃NO₂S (341.5) Ber. C 70.4 H 6.79 N 4.1 S 9.4 Gef. C 70.1 H 6.73 N 4.3 S 9.6.

2-Methylsulfinyl-3-morpholino-1,3-diphenyl-propanon (**2c**)

Analog **2a** aus 2.0 g (11 mmol) **1**, 1.8 g (17 mmol) Benzaldehyd und 1.5 g (17 mmol) Morpholin. Schmp. 144° (aus Ether/Benzol), Ausb.: 2.9 g (74 %) Diastereomeregemisch. – IR (KBr): 1665 (CO), 1050 cm^{-1} (SO). ¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 1.83\text{--}2.34$ (m, 2 arom. H); 2.36–3.00 (m, 3 arom. H); 6.17–6.87, 7.10–7.94 (m, AA'XX', Morpholin-H).

Diastereomer 1: 2.67 (s, 5 arom. H), 4.07 (d, $J = 11$ Hz, CO-CH-S), 5.67 (d, $J = 11$ Hz, Ph-CH-N), 7.34 (s, CH₃). Diastereomer 2: 2.57 (s, 5 arom. H), 5.14 (AB, $J = 11$ Hz, CH-CH), 7.50 (s, CH₃). Diastereomer 3: 2.84 (s, 5 arom. H), 4.32 (d, $J = 10$ Hz, CO-CH-S), 5.80 (d, $J = 10$ Hz, Ph-CH-N); 7.55 (s, CH₃).

C₂₀H₂₃NO₃S (357.5) Ber. C 67.2 H 6.48 N 3.9 S 9.0 Gef. C 67.2 H 6.53 N 3.7 S 8.9.

(E)-2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propenon (3)

5,0 g (16 mmol) **2a** wurden bei 10^{-2} Torr 5 min. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde aus *n*-Pentan umkristallisiert. Schmp. 70° , Ausb.: 2,2 g (51 %). – IR (KBr): 1640 (CO), 1060 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.94\text{--}2.24$ (m, 2 arom. H); 2,44 (s, Ph-CH=); 2,40–2,80 (m, 3 arom. H), 2,77 (bs, 5 arom. H); 7,21 (s, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 193.87$ (C–1), 143,71 (C–2), 135,45 (C–1'), 135,29 (C–3), 134,41 (C–4'), 132,76 (C–1''), 129,83 (C–4''), 129,83, 129,62, 128,91, 128,64 (C–2', C–2'', C–3', C–3''), 40,90 (C–4). – MS (70eV): m/e 270 (1 %, M^+); 254 (4 %), 207 (38 %), 105 (100 %), 77 (72 %), 51 (26 %).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (270,4) Ber. C 71,1 H 5,21 S 11,9 Gef. C 71,1 H 5,49 S 11,5.

2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon (6)

Zur eisgekühlten Lösung von 34,5 g (150 mmol) Dibenzylsulfoxid in 600 ml Tetrahydrofuran tropfte man innerhalb 1 h unter Rühren 90 ml (150 mmol) *n*-Butyllithium (15 proz. Lösung in Hexan). Man rührte noch 1 h bei Raumtemp., kühlte erneut mit Eis, tropfte 11,3 g (75 mmol) Ethylbenzoat hinzu und beließ 3 h bei Raumtemp. Dann wurde in 600 ml Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert (pH ~ 3), mit Chloroform extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Den nach dem Einengen erhaltenen Rückstand wusch man mit Ether und kristallisierte aus wenig Ethanol um. Schmp. 140° , Ausb.: 15,3 g (61 %) Diastereomerenmischung. – IR (KBr): 1670 (CO), 1040 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.84\text{--}2.34$ (m, 2 arom. H), 2,37–2,94 (m, 13 arom. H), 4,10, 4,83 (s, CH), 5,87, 6,32 (AB, $J = 13\text{ Hz}$, CH_2).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (334,4) Ber. C 75,4 H 5,42 S 9,6 Gef. C 75,2 H 5,38 S 9,7.

Durch Umkristallisieren des mit Ether gewaschenen Diastereomerenmischung aus viel Ethylacetat erhält man ein einheitliches Diastereomer. Schmp. 146° , Ausb.: 6,5 g (26 %). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.94\text{--}2.20$ (m, 2 arom. H), 2,37–2,87 (m, 13 arom. H), 4,13 (s, CH), 6,32 (AB, $J = 13\text{ Hz}$; CH_2).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (334,4) Ber. C 75,4 H 5,42 S 9,6 Gef. C 75,6 H 5,54 S 9,7.

Literatur

- 1 H. Böhme und B. Clement, Arch. Pharm. (Weinheim), 312, 527 (1979).
- 2 J.E. Anderson, Tetrahedron Lett. 1975, 4079.

[Ph 27]