

ferner, dass das in Fig. 1 b wiedergegebene Spektrum in Anbetracht des Überschusses an Schwefelsäure der konjugaten Säure XII entspricht.

Die Frage, ob auch das Kation XI in geringer, durch das Protonenresonanz-Spektrum nicht erfassbarer Konzentration in stark sauren Lösungsmitteln vorliegt, kann nicht eindeutig entschieden werden. In deuterierter Trifluoressigsäure (Fig. 3) fehlen die H_3 -Signale von X, während das in Fig. 1 a dem H_2 zugeordnete Dublett praktisch zu einem Singulett zusammenfällt. Dies bedeutet, dass das in Stellung 3 stehende Proton rasch ausgetauscht wird. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass XI im Sinne eines energetisch günstig liegenden Zwischenproduktes in geringer Menge auftreten kann, wenn man in Analogie zum Verhalten der Protonenkomplexe anderer Kohlenwasserstoffe dem Teilchen XI ein Energieminimum zuschreibt²²⁾.

DORIS MEUCHE dankt der STIFTUNG FÜR STIPENDIEN AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE für die Unterstützung dieser Arbeit. – Herrn Prof. F. A. LONG und Herrn Dr. J. SCHULZE (Cornell University, Ithaca, N.Y.) danken wir für die Anregung zu dieser Arbeit und für eine rege Diskussion der damit verbundenen Probleme.

SUMMARY

It is shown that the conjugate acid formed by protonation of 1-nitro-azulene carries the acidic proton on the nitro group rather than on the carbon atom in position 3.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

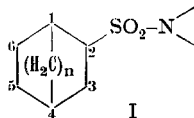
²²⁾ J. P. COLPA, C. MACLEAN & E. L. MACKOR, Tetrahedron, im Druck.

234. Über bicyclische Sulfonamide

von H. U. Daeniker und J. Druey

(16. VIII. 62)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit von Sulfonamiden haben wir uns für bicyclische Verbindungen vom Typus I interessiert.



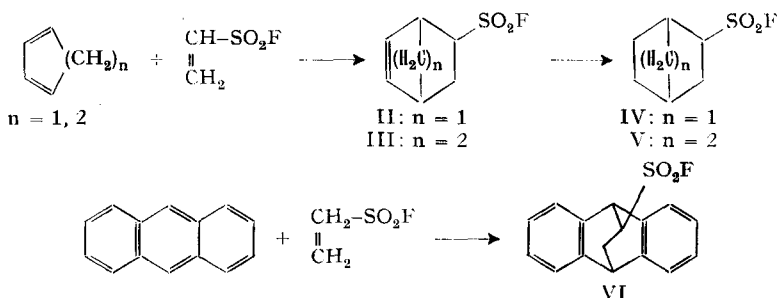
In der vorliegenden Arbeit wollen wir über die Herstellung von in Stellung 2 durch eine Sulfonamidgruppierung substituierten Verbindungen der Bicyclo [2, 2, 1]heptan-, der Bicyclo[2, 2, 2]octan- und der 5, 6; 7, 8-Dibenzo-bicyclo[2, 2, 2]octan-Reihe berichten¹⁾.

Zum Aufbau solcher Ringsysteme dient vor allem die DIELS-ALDER-Reaktion. Die direkte Herstellung von I durch Umsatz eines α, β -ungesättigten Sulfonsäureamides mit einem cyclischen

¹⁾ Siehe auch Patentanmeldung der CIBA AG., Basel; Schweiz. Priorität vom 25. 5. 1960; z. B. Belg. Patente 604144 & 604145 (1961).

Dien gelingt jedoch nur in ganz speziellen Fällen. So haben RONDESTVEDT JR. & WYGANT²⁾ gezeigt, dass sich aus einer Reihe verschiedenartig substituierter Styrol- β -sulfonsäureamide lediglich Styrol- β -sulfonsäure-diäthylamid mit Cyclopentadien im gewünschten Sinne umsetzt. Dagegen lassen sich andere α,β -ungesättigte Sulfonsäurederivate, insbesondere Halogenide, ganz allgemein nach DIELS-ALDER kondensieren^{2) 3) 4)}. Deshalb schienen uns vor allem bicyclische Sulfonsäurehalogenide geeignete Zwischenprodukte zur Synthese der geplanten Verbindungen.

1. *Bicyclische Sulfonsäurehalogenide.* Zur Herstellung bicyclischer Sulfonsäurehalogenide haben wir zunächst die Kondensationsreaktionen cyclischer Diene mit Vinylsulfonylhalogeniden untersucht. Ganz besonders hat sich dabei die Verwendung des relativ leicht zugänglichen Vinylsulfonylfluorids^{5) 6)} bewährt, da es neben einer dienophilen Doppelbindung eine beständige Sulfonsäurefunktion enthält. Es liess sich ohne Schwierigkeiten in üblicher Weise mit Cyclopentadien bei Zimmertemperatur, mit Cyclohexadien bei 100° und mit Anthracen bei 200° umsetzen, und man erhielt in guter Ausbeute die entsprechenden DIELS-ALDER-Addukte II, III und VI.



Verbindungen II und III sind farblose Öle, die sich durch Destillation im Wasserstrahlvakuum ohne Zersetzungserscheinungen reinigen lassen. Beide Produkte kann man ohne weiteres katalytisch hydrieren zu Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurefluorid (IV) bzw. Bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäurefluorid (V). Alle vier Verbindungen II–V sind in neutralen Lösungsmitteln stabil und lassen sich selbst mit heissem Wasser nicht verseifen. 5, 6; 7, 8-Dibenzo-bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäurefluorid (VI) ist kristallin und lässt sich durch Umlösen rein gewinnen.

Die Verbindungen der Bicycloheptanreihe könnten an sich in 2 isomeren Formen, *endo* und *exo*, auftreten. Nach der Regel von ALDER⁷⁾ gehören jedoch II, und damit auch IV, der *endo*-Reihe an. Die Einheitlichkeit des als IV erhaltenen Produktes konnten wir mit Hilfe von Gaschromatogrammen⁸⁾, durch die sich solche Isomeren im allgemeinen leicht trennen lassen, sowie anhand der Protonenresonanzspektren⁹⁾ (s. u.) nachweisen.

²⁾ C. S. RONDESTVEDT JR. & J. C. WYGANT, J. Amer. chem. Soc. 73, 5785 (1951); J. org. Chem. 17, 975 (1952).

³⁾ A. LAMBERT & J. D. ROSE, J. chem. Soc. 1949, 46.

⁴⁾ H. R. SNYDER *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 73, 3258 (1951).

⁵⁾ O. SCHERER & F. SCHÄCHER, DBP 952803 (1956); 1002323 (1957).

⁶⁾ L. Z. SOBOROVSKI *et al.*, J. Gen. Chem. USSR 28, Engl. Transl. 1958, 1913.

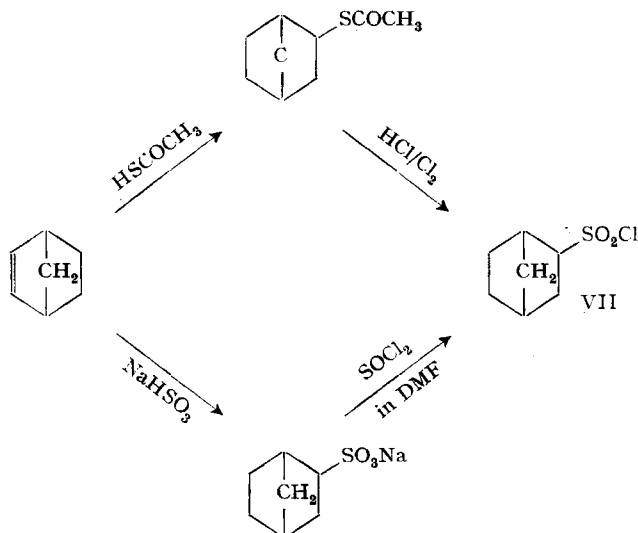
⁷⁾ K. ALDER & W. STEIN, Angew. Chem. 50, 510 (1937).

⁸⁾ Wir danken Herrn Dr. ABEGG, Leiter des Destillationslaboratoriums der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, für die Durchführung dieser Analysen.

⁹⁾ Herrn Dr. R. ZÜRCHER von unserem physikalischen Laboratorium sind wir für Aufnahmen und Diskussion der Protonenresonanzspektren zu grossem Dank verpflichtet.

An Stelle von Vinylsulfonfluorid ist auch die Verwendung von Vinylsulfonchlorid als dienophiles Ausgangsmaterial denkbar. Es lässt sich allerdings mit Anthracen nicht kondensieren⁴⁾, vermutlich wegen zu geringer Stabilität. Mit Cyclopentadien erhält man in guter Ausbeute das entsprechende Δ^6 -Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurechlorid⁴⁾, eine relativ instabile Verbindung, die sich bei der Destillation bereits teilweise zersetzt und sich nicht recht hydrieren lässt.

Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurechlorid (VII) konnten wir aber auf folgende Weise herstellen:

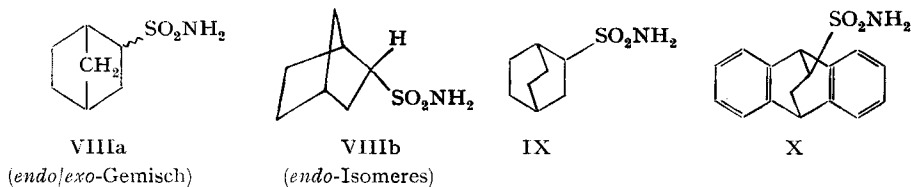


Aus Norbornylen und Thioessigsäure erhielt man in guter Ausbeute Thionorborneylacetat, das mit Chlor in Salzsäure zu Bicyclo(2,2,1)heptan-2-sulfonsäurechlorid (VII) oxydiert werden konnte. Dem Thionorborneylacetat haftet aber ein ausserordentlich intensiver, unangenehmer, zum Erbrechen reizender Geruch an, so dass sich dieser Weg zur Herstellung grösserer Mengen nicht eignet.

Auch Natriumhydrogensulfid liess sich an Norbornylen addieren; das dabei gebildete, allerdings nicht rein herstellbare Natriumsalz der Norbornyl-2-sulfonsäure konnte aber nur in schlechter Ausbeute in das entsprechende Chlorid VII übergeführt werden.

Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurechlorid (VII) ist eine unbeständige Verbindung, die sich bei der Destillation im Vakuum bereits teilweise zersetzt (siehe experimenteller Teil).

2. *Bicyclische Sulfonamide mit einer freien Amidgruppe.* Aus den so erhaltenen bicyclischen Sulfonsäurehalogeniden liessen sich durch Umsatz mit flüssigem Ammoniak leicht die entsprechenden Sulfonamide VIII, IX und X herstellen. Das Chlorid VII reagierte schon bei -35° , die Fluoride IV, V und VI jedoch erst bei 100° unter Druck; mit konz. wässrigem Ammoniak auf dem Dampfbad liessen sich IV–VI nicht umsetzen, mit alkoholischer Ammoniaklösung bei 100° unter Druck erhielt man neben wenig Sulfonamid hauptsächlich die entsprechenden Sulfonsäure-äthylester.



Bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäureamid (IX) und 5,6;7,8-Dibenzo-bicyclo[2,2,2]-octan-2-sulfonsäureamid (X) ergaben sich als farblos-kristalline, einheitliche Produkte. Der Umsatz von flüssigem Ammoniak mit VII bei -35° oder IV bei 100° zu Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäureamid (VIII) erfolgte unter gleichzeitiger Isomerisierung zu einem *endo/exo*-Isomerengemisch¹⁰⁾, wobei in beiden Fällen dasselbe kristalline Rohprodukt vom Smp. zwischen 90 und 100° resultierte, das (einmal umgelöst) der erwarteten Bruttozusammensetzung $C_7H_{13}O_2NS$ entsprach. Daraus liess sich durch verlustreiche fraktionierte Kristallisation das eine der beiden möglichen Isomeren vom Smp. $132-133^{\circ}$ (VIIIb) rein gewinnen.

Die Protonenresonanzspektren⁹⁾ der Stereoisomerengemische VIIIa zeigten für den Wasserstoff am Ringkohlenstoffatom 2 (an das auch die Sulfonsäurefunktion gebunden ist) zwei Bandengruppen: ein Quintuplett zwischen $3,33$ und $3,67$ ppm und ein Triplett zwischen $2,95$ und $3,20$ ppm. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese beiden Bandengruppen dem C-2-Wasserstoffatom von je einem der beiden Stereoisomeren entsprechen¹¹⁾. Im Spektrum des reinen Isomeren VIIIb ist lediglich das Quintuplett sichtbar; dasselbe ist auch bei den Vorstufen II und IV der Fall. Wir können daraus schliessen, dass VIIIb den gleichen räumlichen Bau wie die Vorstufen aufweist, das heisst *endo*-Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäureamid ist. Für die Stereoisomerengemische VIIIa lassen sich mit Hilfe der Protonenresonanzspektren durch Integration der beiden oben erwähnten Bandengruppen die Mischungsverhältnisse abschätzen: ein Präparat vom Smp. $104-106^{\circ}$ bestand demnach zu $\frac{2}{5}$ aus dem *exo*- und zu $\frac{3}{5}$ aus dem *endo*-Isomeren, während ein ebenfalls analysenreines Mutterlaugeprodukt vom Smp. $91-94^{\circ}$ ca. $\frac{1}{4}$ des *endo*- und $\frac{3}{4}$ des *exo*-Isomeren enthielt. Interessanterweise zeigen die Infrarotspektren der Gemische VIIIa und des reinen Isomeren VIIIb praktisch keine Unterschiede.

Die Herstellung des reinen *endo*-Bicyclo[2,2,1]heptan sulfonsäureamids (VIIIb) ist uns auch noch auf einem anderen Weg gelungen. Das in der Literatur beschriebene Δ^2 -Bicyclo[2,2,1]hepten-2-sulfonsäureamid⁴⁾ ist, wie wir anhand des Protonenresonanzspektrums feststellen konnten, das reine *endo*-Isomere (Wasserstoff am C-2 zeigt Quintuplett zwischen $3,60$ und $3,93$ ppm). Durch katalytische Hydrierung erhält man daraus sterisch einheitliches VIIIb.

Alle Versuche, auch das *exo*-Isomere von VIII durch Chromatographie, Papierchromatographie, Gegenstromverteilung oder fraktionierte Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln zu gewinnen, sind leider fehlgeschlagen. VIII lässt sich auch weder mit Basen noch mit Säuren isomerisieren. Man muss also annehmen, dass die Isomerisierung beim Übergang von IV zu VIII vor dem Austausch des Fluors durch die Aminogruppe erfolgt.

3. *Bicyclische Sulfonamide mit einer substituierten Amidogruppe*. Durch Umsatz der Halogenide IV-VII mit primären und sekundären Aminen stellten wir verschiedene

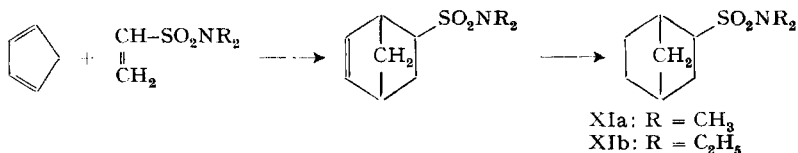
¹⁰⁾ Diese Isomerie ist bei den anderen beiden Ringsystemen (entsprechend IX und X) aus Symmetriegründen ausgeschlossen.

¹¹⁾ Diese unterschiedlichen Signalformen sind möglicherweise eine Folge der verschiedenen Torsionswinkel zwischen dem Wasserstoffatom an C-1 und demjenigen neben der Sulfonamidfunktion (C-2). Bei Verbindungen mit *endo*-ständigem Substituenten beträgt er ca. 30° , beim *exo*-Isomeren ca. 80° . Da die Spinkopplungskonstante bei einem Torsionswinkel von 80° praktisch verschwindet¹²⁾, ist für das betreffende Isomere eine Vereinfachung der Signalform zu erwarten⁹⁾.

¹²⁾ Siehe H. CONROY in «Advances of Organic Chemistry», Vol. 2, p. 310ff., Interscience Publishers Inc., New York 1960.

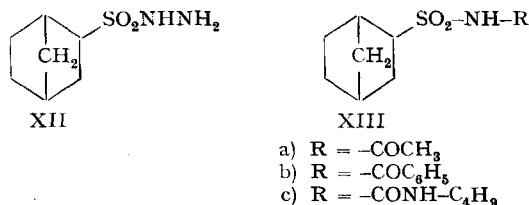
Verbindungen des Typs VIII, IX und X her, deren Stickstoff ein oder zwei Alkylsubstituenten trägt. Da diese Verbindungen vom chemischen Standpunkt aus kein besonderes Interesse verdienen, beschränken wir uns darauf, ihre Eigenschaften im experimentellen Teil wiederzugeben.

Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäure-dialkylamide liessen sich, analog zu den Versuchen von RONDESTVEDT *et al.*²⁾, auch nach folgendem Schema herstellen:



Die Übertragung dieses Verfahrens auf die Herstellung freier oder monoalkylsubstituierter Sulfonamide ist jedoch durch die schwere Zugänglichkeit der entsprechenden Vinylsulfonsäureamide beschränkt. Ihre Eignung für DIELS-ALDER-Reaktionen ist auf Grund der Befunde von RONDESTVEDT *et al.*²⁾ zudem fraglich.

Nach einer kürzlich publizierten Methode¹³⁾ ist uns auch der Umsatz von IV mit Hydrazin zu Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurehydrazid (XII) gelungen. Die Umsetzung erfolgt schon bei Zimmertemperatur, gibt aber nur mässige Ausbeuten.



Schliesslich lässt sich die Amidogruppe in Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäureamid (VIII) auch weiter substituieren. Durch Kochen mit Acetanhydrid/Pyridin erhielten wir das N-Acetyl-Derivat XIIIa, durch Umsatz mit Benzoylchlorid in Pyridin das N-Benzoyl-Derivat XIIIb, und durch Zutropfen von n-Butylisocyanat zur wässrigen Lösung des Natriumsalzes von VIII das Sulfonylharnstoff-Derivat XIIIc. Alle diese Acyl-Derivate XIIIa-c sind relativ starke Säuren (vergleichbar mit Alkancarbonsäuren) und bilden zum Teil stabile, wohldefinierte Natriumsalze. Auch Alkylierungen am Stickstoff sind möglich. So konnten wir das Natriumsalz von VIII durch Umsatz mit Methyljodid in Methanol in das Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäure-methylamid überführen.

Eine Anzahl der beschriebenen Verbindungen zeigte überraschenderweise starke analeptische Eigenschaften, vor allem eine ausgeprägte Atemförderung und starke antagonistische Effekte gegen Hypnotika und Narkotika. Die beste Wirksamkeit findet man bei den Verbindungen mit einer freien Sulfonamidgruppe¹⁴⁾. Ausserdem zeigte das Sulfonylharnstoff-Derivat XIIIc blutzuckersenkende Wirkung¹⁵⁾.

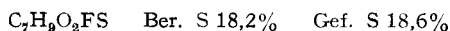
¹³⁾ H. KLÖS, DAS 1069637 (ausgelegt 26. 11. 59).

¹⁴⁾ Wir verdanken diese Resultate den Herren Dres. TRIPOD und STUDER von unserer Biologischen Abteilung.

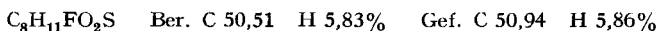
¹⁵⁾ Herrn Prof. SCHULER sind wir für diese Mitteilung zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil ¹⁶⁾17)

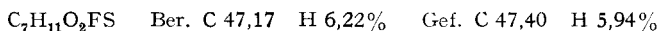
A⁵-Bicyclo[2,2,1]hepten-2-sulfonsäurefluorid (II): 20,9 g Vinylsulfonylfluorid⁶⁾ in 40 ml absolutem Äther versetzt man tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit 20 ml Cyclopentadien. Darauf lässt man das klare, farblose Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur kommen und rührt 20 Std., am Anfang unter gelegentlichem Kühlen. Das Lösungsmittel wird nun abgedampft und der ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält nach 2,3 g Vorlauf 28,8 g II vom Sdp. 102–106°/15 Torr als farbloses Öl. Das Protonenresonanzspektrum in CDCl₃ zeigte für den Wasserstoff am C-2 ein Quintuplett zwischen 3,78 und 4,11 ppm.



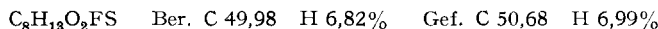
A⁵-Bicyclo[2,2,2]octen-2-sulfonsäurefluorid (III): Ein Gemisch von 60 g Vinylsulfonylfluorid⁶⁾ und 46,8 g Cyclohexadien¹⁸⁾ wird 12 Std. im Autoklaven auf 120° erhitzt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird darauf im Vakuum destilliert, und man erhält 43,3 g III als farbloses Öl vom Sdp. 120–124°/13 Torr.



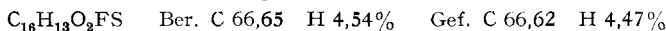
Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurefluorid (IV): 28,8 g II werden in 100 ml Essigester als Lösungsmittel und mit 1 g Palladiumkohle (10-proz.) als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Innerhalb etwa 50 Min. wird 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man filtriert, dampft das Lösungsmittel ab, destilliert den Rückstand im Vakuum und erhält 27,6 g IV als farbloses Öl vom Sdp. 103–106°/15 Torr. Die Verbindung erwies sich im Gaschromatogramm an 2 verschiedenen stationären Phasen als zu mindestens 98,9% einheitlich. Das Protonenresonanzspektrum in CDCl₃ zeigte für den Wasserstoff am C-2 ein Quintuplett zwischen 3,63 und 3,90 ppm.



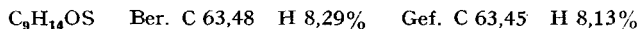
Bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäurefluorid (V): 41,2 g III werden in 200 ml Essigester mit 0,5 g Palladiumkohle als Katalysator hydriert, wobei 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wird. Die Reaktionslösung wird filtriert und zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende farblose Öl gibt bei der Destillation 40,5 g V vom Sdp. 119–121°/12 Torr.



5,6;7,8-Dibenzo-bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäurefluorid (VI): Ein Gemisch von 36 g Anthracen, 25 g Vinylsulfonylfluorid⁶⁾, 100 ml Benzol und einer Spur wasserfreien Aluminiumchlorids werden im Autoklaven über Nacht auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird darauf zwischen Chloroform und Wasser verteilt, die Chloroformschicht wird getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält so 57,8 g Kristalle, die durch mehrmaliges Umlösen aus Acetonitril 35,8 g (50%) VI als farblose Blättchen vom Smp. 165–157° ergeben.



Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäurechlorid (VII). – a) Via *Thio-nor-borneylacetat*: Zu 10 g Norbornylen¹⁹⁾ tropft man unter Rühren 10 g Thioessigsäure, wobei unter Selbsterwärmung eine rasche Reaktion erfolgt. Man lässt über Nacht stehen, nimmt das Reaktionsprodukt in Äther auf und wäscht diese Lösung zweimal mit verdünnter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Der Äther wird darauf getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand destilliert man im Vakuum und erhält 15,2 g Thio-nor-borneylacetat vom Sdp. 102°/13 Torr. Im Infrarotspektrum in Methylenchlorid zeigt die Substanz die für eine Thiolacetatgruppe typische Bande bei 5,95 μ.



¹⁶⁾ Wir danken Herrn P. SALADIN für seine initiative und fleissige Mithilfe.

¹⁷⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. – Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. PADOWETZ durchgeführt. – Die pK-Bestimmungen verdanken wir Herrn Dr. MAJER. – Den Herren Dr. GANZ und Prof. LABHART möchten wir für die Diskussion der IR.-Absorptionsspektren bestens danken.

¹⁸⁾ C. A. GROB *et al.*, *Helv.* 40, 135 (1960).

¹⁹⁾ *Org. Synth.* 37, 65 (1957).

7,5 g dieser Verbindung gibt man bei 0° zu 50 ml konz. Salzsäure und 25 ml Wasser, rührt eine halbe Std. und tropft darauf unter Rühren und Kühlen langsam eine Lösung von 6,0 g Kaliumchlorat in 70 ml Wasser zu. Man rührt weiter über Nacht, gibt zur Suspension 200 ml Äther, trennt diesen ab, wäscht ihn zweimal mit Wasser und dampft nach dem Trocknen ein. Den Rückstand destilliert man im Vakuum und erhält 2,5 g VII als farbloses Öl vom Sdp. 128–129°/13 Torr. Bei der Destillation erfolgt offenbar Zersetzung, so dass in der Mikroanalyse stets zu hohe C-Werte erhalten wurden. Umsetzungen als Rohprodukt siehe unten. Das Infrarotspektrum in Methylenchlorid ist dem des entsprechenden Fluorids (IV) sehr ähnlich.

b) Via *Norbornyl-2-sulfonsäure*: Ein Gemisch von 19 g Norbornylen, 21 g Natriumhydrogensulfid und 300 ml Wasser schüttelt man 4 Tage bei Raumtemperatur. Die mit Äther zweimal gewaschene wässrige Lösung wird im Vakuum eingedampft, und man erhält 37,5 g farblose Kristalle, die bei 100° im Hochvakuum getrocknet werden und gemäss Analyse zu 75% aus dem Natriumsalz der Norbornyl-2-sulfonsäure bestehen. Man versetzt 10 g dieser Substanz mit 20 ml abs. Dimethylformamid und 5 ml Thionylchlorid²⁰⁾, wobei die Temperatur spontan auf 80° steigt. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 100 ml Eiswasser zugesetzt. Man extrahiert mit Äther, trocknet, verdampft zur Trockne und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 1,45 g VII als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 70–71°/0,1 Torr, gemäss Infrarotspektrum identisch mit dem *via* Thionorborneylacetat erhaltenen Produkt.

Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäureamid, endo/exo-Gemisch (VIIIa). – a) *Aus V*: 4,6 g V werden unter Kühlen mit Trockeneis/Aceton mit 40 ml flüssigem Ammoniak und einer Spur Ammoniumchlorid versetzt und im Bombenrohr 20 Std. auf 80–100° erhitzt. Darauf wird gekühlt und nach dem Öffnen des Reaktionsrohres bei Raumtemperatur stehengelassen, bis der Ammoniak verdunstet ist. Den kristallinen Rückstand nimmt man in Chloroform auf, wäscht diese Lösung zweimal mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und dampft die filtrierte Chloroformlösung im Vakuum zur Trockne ein. Man erhält 4,1 g kristallinen Rückstand, Smp. 98–101°, der aus Isopropanol oder Wasser umgelöst wird und dann bei 104–105° schmilzt. Das Infrarotspektrum in Methylenchlorid zeigt zwei für eine Amidogruppe charakteristische Banden bei 2,90 und 2,98 μ . Das Protonenresonanzspektrum wurde in CDCl₃ aufgenommen⁹⁾.

C₇H₁₃O₂NS Ber. C 47,97 H 7,48 N 7,99% Gef. C 48,01 H 7,49 N 7,92%

b) *Aus VII*: 2,5 g VII tropft man unter Rühren in 100 ml flüssiges Ammoniak und lässt die Lösung darauf zur Trockne eindampfen. Der kristalline Rückstand wird zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Aus der Chloroformschicht erhält man 1,1 g Kristalle, Smp. 93–102°, die nach Umlösen aus Isopropanol bei 103–104° schmelzen und mit dem aus V erhaltenen Produkt identisch sind.

Endo-bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäureamid (VIIIb). – a) *Aus VIIIa*: Das rohe Gemisch der beiden Isomeren (*endo/exo*) VIIIa wird so lange aus Isopropanol (2fache Menge) und Wasser (10fache Menge) umgelöst, bis ein bei 132–133° schmelzendes Produkt resultiert; dessen Smp. ändert sich auch nach weiterem Umkristallisieren nicht mehr. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid ist mit dem des *endo/exo*-Gemisches (VIIIa) identisch. Das Protonenresonanzspektrum wurde in CDCl₃ aufgenommen⁹⁾.

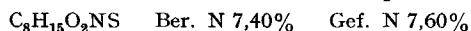
C₇H₁₃O₂NS Ber. C 47,97 H 7,48% Gef. C 47,92 H 7,35%

b) *Aus Δ⁵-Bicyclo[2,2,1]hepten-2-sulfonsäureamid*: 0,72 g dieser Verbindung vom Smp. 110–112°⁴⁾ (stereochemisch einheitlich, *endo*-Form) werden in 20 ml Feinsprit mit 0,2 g 10-proz. Palladiumkohle als Katalysator hydriert, wobei 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wird. Die filtrierte Hydrierlösung wird zur Trockne eingedampft, und man erhält Kristalle vom Smp. 131–132°, die nach einmaligem Umlösen aus 15 ml Wasser bei 132–133° schmelzen. Das Produkt ist in jeder Beziehung mit der aus VIIIa erhaltenen Verbindung identisch.

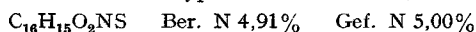
Bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäureamid (IX): 20 g V werden im Autoklaven nach Zusatz von 100 g Ammoniak und einer Spur Ammoniumchlorid über Nacht auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Öffnen des Autoklaven lässt man das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur stehen, bis das Ammoniak verdunstet ist, und nimmt den kristallinen Rückstand in einem Gemisch von Chloroform und Wasser auf. Die Chloroformschicht wird darauf über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und zur Trockne eingedampft. Den kristallinen Rückstand löst man zweimal aus Iso-

²⁰⁾ H. H. BOSSHARD *et al.*, *Helv.* 42, 1653 (1959).

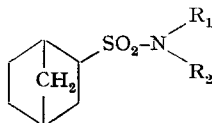
propanol um und erhält 16,4 g IX vom Smp. 132–133°. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt 2 für eine Amidgruppierung charakteristische Banden bei 2,97 und 3,05 μ . Das Protonenresonanzspektrum in CDCl_3 zeigt für das an C-2 haftende Wasserstoffatom ein Triplett bei 3,15–3,43 ppm⁹⁾.



5,6;7,8-Dibenzo-bicyclo[2,2,2]octan-2-sulfonsäureamid (X): 12 g des Fluorids VI werden mit ca. 40 ml flüssigem Ammoniak im Bombenrohr über Nacht auf 100° erhitzt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung verteilt man den Rückstand zwischen Wasser und Chloroform, trocknet die Chloroformschicht und dampft sie ein. Die dadurch erhaltenen Kristalle werden zweimal aus Methanol umgelöst, und man erhält 10,4 g X als farblose Kristalle vom Smp. 193–194°. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt die für ein Amid typischen Banden bei 2,95 und 3,02 μ .



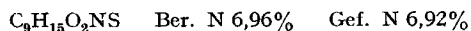
N-Alkylierte Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäureamide. – a) Aus IV: Eine Mischung von IV mit einem grossen Überschuss des entsprechenden Amins wird im Autoklaven über Nacht auf 120° erhitzt. Nach Abkühlen und Eindampfen wird der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Die getrockneten Chloroformauszüge werden eingedampft, der Rückstand wird durch Destillation oder Umlösen gereinigt. Die Ausbeuten sind gut.



R ₁	R ₂	umkrist. aus	Smp. (Sdp.)	Brutto- formel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
H	CH ₃	(Öl)	(Sdp. 120–121°/ 0,2 Torr)	C ₈ H ₁₅ O ₂ NS	50,76	7,99		50,83	7,91	
H	C ₂ H ₅	Äther	50–51°	C ₉ H ₁₇ O ₂ NS			6,89			6,75
H	n-C ₄ H ₉	Pae	47–48°	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ NS	57,11	9,15		57,24	9,17	
H	i-C ₃ H ₇	i-PrOH	91–94°	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ NS			6,45			6,46
H	Cyclohexyl	CH ₃ OH	104–105°	C ₁₈ H ₂₉ O ₂ NS	60,66	9,01		60,62	8,94	
H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	Äther	61–63°	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ NS	64,48	7,58		64,44	7,42	
CH ₃	CH ₃	i-PrOH	96–98°	C ₉ H ₁₇ O ₂ NS	53,17	8,43		53,18	8,33	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	(Öl)	(Sdp. 107–109°/ 0,1 Torr)	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ NS	57,11	9,15	6,05	57,38	9,07	5,86
	-(CH ₂) ₅ -	Äther	88–90°	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ NS	59,22	8,70		59,50	8,80	

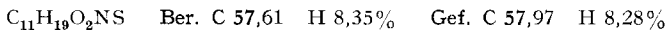
b) Aus VIIIa: Zur Lösung von 1 g Natrium in 50 ml Methanol gibt man 6,2 g Bicyclo[2,2,1]-heptan-2-sulfonsäureamid (VIIIa) und tropft darauf unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 7,5 g Methyljodid in 20 ml Methanol zu. Über Nacht wird gerührt und anschliessend 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wird darauf zur Trockne eingedampft. Den Rückstand verteilt man zwischen Wasser und Chloroform, trocknet die organische Schicht und dampft sie ein. Durch Destillation des Rückstandes erhält man 4,1 g Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäuremethylamid als farbloses Öl vom Sdp. 119–122°/0,1 Torr. Es ist in jeder Beziehung identisch mit dem entsprechenden, aus IV erhaltenen Produkt.

c) Aus Vinylsulfonsäureamiden (XIa und XIb): 26,8 g Vinyl-sulfonsäure-dimethylamid²¹⁾ und 27 ml Cyclopentadien werden im Glasbombenrohr über Nacht auf 150° erhitzt. Die dunkle Suspension wird nach dem Abkühlen mit Methanol herausgespült. Nach dem Eindampfen dieser Lösung wird der Rückstand destilliert, und man erhält 23,2 g Δ^5 -Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäure-dimethylamid als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 90–100°/0,04 Torr, das spontan kristallisiert und nach Umlösen aus Isopropanol bei 54–57° schmilzt.



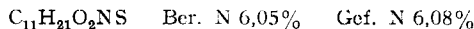
6,8 g dieser Verbindung werden in 100 ml Methanol mit 0,5 g Palladiumkohle hydriert, wobei rasch 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen wird. Die aus der filtrierten Hydrierlösung durch Eindampfen erhaltenen Kristalle werden 6mal aus Isopropanol umgelöst, und man erhält 2,3 g Bicyclo[2, 2, 1]heptan-2-sulfonsäure-dimethylamid (XIa) vom Smp. 97–99°, identisch mit dem entsprechenden, aus V erhaltenen Produkt.

Auf dieselbe Weise erhält man aus Vinyl-sulfonsäure-diäthylamid²¹⁾ und Cyclopentadien das Δ^5 -Bicyclo[2, 2, 1]heptan-2-sulfonsäure-diäthylamid als farbloses Öl vom Sdp. 95°/0,05 Torr.

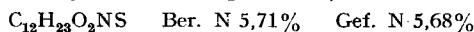


Die Hydrierung dieser Substanz gibt, analog wie oben, Bicyclo[2, 2, 1]heptan-2-sulfonsäure-diäthylamid (XIb), in jeder Beziehung identisch mit dem entsprechenden, aus V erhaltenen Produkt.

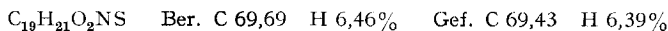
N-Alkylierte Bicyclo[2, 2, 2]octan-2-sulfonsäureamide: 10 g 1,4-endo-Äthylen-cyclohexan-2-sulfonsäurefluorid (V) werden mit 30 ml Isopropylamid im Bombenrohr über Nacht auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen verdampft man zur Trockne, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und wäscht mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Aus der getrockneten Chloroformschicht erhält man durch Eindampfen 12 g kristallinen Rückstand, aus dem sich nach Umlösen mit Isopropanol 10,95 g 1,4-endo-Äthylen-cyclohexan-2-sulfonsäure-isopropylamid als farblose Nadeln vom Smp. 139–140° ergeben.



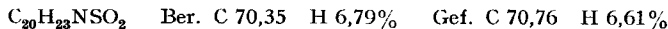
Auf dieselbe Weise erhält man beim Umsatz von V mit Diäthylamin das 1,4-endo-Äthylen-cyclohexan-2-sulfonsäure-diäthylamid vom Smp. 39–42° (aus Petroläther).



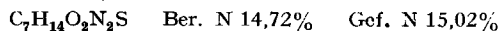
N-Alkylierte 5, 6; 7, 8-Dibenzo-bicyclo[2, 2, 2]octan-2-sulfonsäureamide: Die Umsetzungen erfolgen in analoger Weise wie im voranstehenden Versuch, wobei an Stelle von V Verbindung VI eingesetzt wird. 5, 6; 7, 8-Dibenzo-bicyclo[2, 2, 2]octan-2-sulfonsäure-isopropylamid schmilzt bei 165–167° (aus Isopropanol).



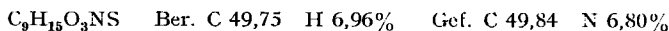
5, 6; 7, 8-Dibenzo-bicyclo[2, 2, 2]octan-2-sulfonsäure-diäthylamid schmilzt bei 120–123° (aus Isopropanol).



Bicyclo[2, 2, 1]heptan-2-sulfonsäurehydrazid (XII): Zum Gemisch von 10 g Hydrazinhydrat, 100 ml abs. Dioxan und 5 g fein pulverisiertem Natriumhydroxid tropft man unter Rühren bei Zimmertemperatur eine Lösung von 20 g IV in 100 ml abs. Dioxan. Nach einiger Zeit macht sich die Reaktion durch schwache Wärmeentwicklung bemerkbar (Temp. maximal 32°). Man rührt über Nacht, nützt durch Celite ab, trocknet das Filtrat über Pottasche und dampft es darauf im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand verteilt man 2stufig zwischen Chloroform und Wasser und erhält aus dem organischen Lösungsmittel 23,8 g farbloses Öl. Es kristallisiert aus Isopropanol und ergibt 11,6 g XII in farblosen Kristallen vom Smp. um 70°, die nach mehrfachem Umlösen bei 81–83° schmelzen (4,1 g). Das IR.-Absorptionsspektrum in Methylenechlorid zeigt ein starkes ν (NH) bei 3,01 μ , entsprechend dem der Sulfonylgruppe benachbarten NH; die NH₂-Bänder sind als Schultern im Gebiet 3,05–3,1 μ vorhanden.



Bicyclo[2, 2, 1]heptan-2-sulfonsäure-N-acetyl-amid (XIIIa): 17,5 g VIIIa werden in 100 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin gelöst und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und diese Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man aus dem Chloroform 19,5 g kristallines XIIIa, das nach dem Umlösen aus Äther bei 92–98° schmilzt. Das IR.-Spektrum in Methylenechlorid zeigt eine scharfe NH-Bande bei 2,98 μ und eine Carbonylbande bei 5,83 μ . In 80% Methylcellosolve zeigt die Verbindung ein pK_s von 7,2 (23°; $c = 0,88$).



²¹⁾ K. A. PETROV & A. A. NEIMYSHAVA, J. Gen. Chem. USSR 29, Engl. Transl. 1959, 1468.

Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonsäure-N-benzoyl-amid (XIIIb): 8,75 g VIIIa löst man in 30 ml abs. Pyridin. Unter Rühren und Kühlen tropft man zu dieser Lösung 7,5 g Benzoylchlorid, rührt darauf 1 Std. bei Raumtemperatur und 2 Std. bei 60–70°. Dann giesst man die Lösung in ein Gemisch von Chloroform und verdünnter Salzsäure und erhält aus dem Chloroform nach Waschen mit Salzsäure und Wasser 15,0 g hochviskoses Öl. Dieses wird in 60 ml 1N Natronlauge gelöst. Nach zweimaligem Waschen mit Äther dampft man die wässrige Lösung im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Man erhält so das Natriumsalz von Bicyclo-[2,2,1]heptan-2-sulfonsäure-N-benzoylamid als farblose Kristalle. In 80-proz. Methylcellosolve zeigt die Verbindung ein pK_s von 6,04.

$C_{14}H_{16}O_3NSNa$ Ber. C 55,80 H 5,35% Gef. C 56,17 H 5,34%

N_1 -[*Bicyclo[2,2,1]heptan-2-sulfonyl*]- N_2 -(*n-butyl*)-harnstoff (XIIIc): 12 g VIIIa werden in einem Gemisch von 75 ml 1N Natronlauge und 200 ml Aceton gelöst und tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 12,5 g *n*-Butylisocyanat in 50 ml Aceton versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird 1 Std. am Rückfluss gekocht. Zur noch warmen Lösung gibt man 80 ml 1N Salzsäure und kühlt auf -10° . Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht und aus 60 ml Isopropanol umgelöst; man erhält so XIIIc in farblosen Kristallen vom Smp. 148–150°. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigt $\nu(NH)$ -Banden bei 2,98 μ (scharf) und um 3,2 μ (breit), ferner $\nu(CO)$ bei 6,01 μ . Die Verbindung ist in der berechneten Menge wässriger Lauge mit pH = 8 löslich.

$C_{12}H_{22}O_3N_2S$ Ber. N 10,21% Gef. N 10,24%

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von Verbindungen der Bicyclo[2,2,1]heptan-, Bicyclo[2,2,2]octan- und 5,6;7,8-Dibenzo-bicyclo[2,2,2]octan-Reihe, die in Stellung 2 eine freie oder substituierte Sulfonylgruppe tragen, wird beschrieben. Als Zwischenprodukte eignen sich vor allem die entsprechenden bicyclischen Sulfonsäurefluoride, die besonders gut durch Umsetzung von Vinylsulfonylfluorid nach DIELS-ALDER herstellbar sind. Mit Hilfe von Protonenresonanzspektren lassen sich bei Verbindungen mit dem Bicyclo[2,2,1]heptan-Ringsystem *endo*- und *exo*-Isomere unterscheiden. Eine Reihe der beschriebenen Verbindungen zeigt zentral erregende Eigenschaften.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung