

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 852–854 (1984)

Zur Umsetzung von Trialkylsulfonyldiamiden mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan und 3-Chlor-1-ethylpiperidin

Bernard Unterhalt* und Edmar Seebach**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg, und
Hittorffstr. 58/62, D-4400 Münster
Eingegangen am 19. Juli 1983

Trimethylsulfonyldiamid-Natrium (**1**) wurde mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan zu den Isomeren **2** und **3** umgesetzt, die durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Bei der Reaktion von 3-Chlor-1-ethylpiperidin mit **1** sowie mit **4** entstand jeweils nur 1 Isomer, nämlich **6a** bzw. **6b**.

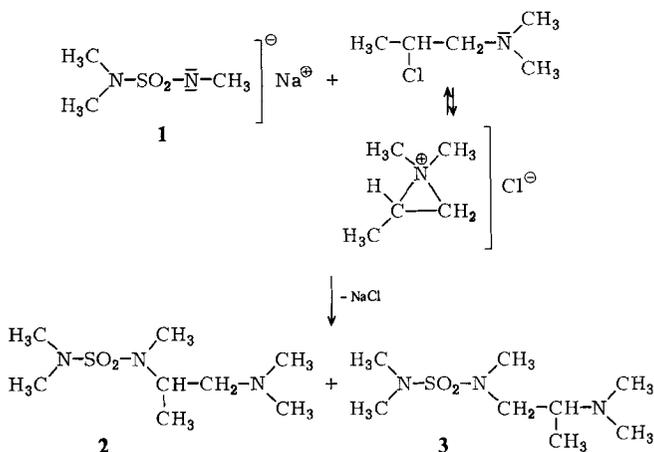
Reactions of *N,N,N'*-Trialkylsulfonyldiamides with 2-Chloro-*N,N*-dimethylpropanamine and 3-Chloro-1-ethylpiperidine

Sodium *N,N,N'*-trimethylsulfonyldiamide (**1**) was reacted with 2-chloro-*N,N*-dimethylpropanamine to yield the isomers **2** and **3** which were separated by column chromatography. The reactions of **1** and **4** with 3-chloro-1-ethylpiperidine gave only one isomer each, namely **6a** and **6b**.

In Fortführung unserer Untersuchungen an basisch substituierten Trialkylsulfonyldiamiden¹⁾ setzten wir als Alkylierungsmittel 2-Chlor-1-dimethylaminopropan ein, das wie u.a. bei der Methadon- und Isoaminil-Synthese racem. Strukturisomere liefern sollte, deren Trennung oft erhebliche Schwierigkeiten verursacht²⁾. Beim Vereinigen des Natrium-Salzes von Trimethylsulfonyldiamid (**1**) mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan in Acetonitril erhielten wir das erwartete Gemisch der flüssigen Isomere **2** und **3** (Schema 1), die selbst durch mehrfache Destillation über eine Vigreux-Kolonnen nicht zu separieren waren. Bei den Destillationen wurde zwar eine Komponente angereichert, jedoch blieb diese weiterhin durch das andere Isomer verunreinigt.

Eine einwandfreie Trennung gelang schließlich chromatographisch über eine 30 cm lange Kieselgelsäule mit dem Eluens Diethylether/Essigsäureethylester = 1 : 1. Im ¹H-NMR-Spektrum von **2** (CCl₄), das die Säule zuerst verläßt, liegt – neben den für die Zuordnung zunächst unwichtigen N-CH₃-Signalen – das Dublett der >CH-CH₃-Gruppe bei δ = 1,07 ppm (J = 7 Hz) und das Multiplett des Methinprotons bei δ = 3,9 ppm; die Methylenprotonen kommen gegen δ = 3,3 ppm zur Resonanz. Das ¹H-NMR-Spektrum von **3** zeigt die analogen Signale hochfeldverschoben bei δ = 0,90 (J = 7 Hz), δ = 3,5 und δ = 3,0 ppm.

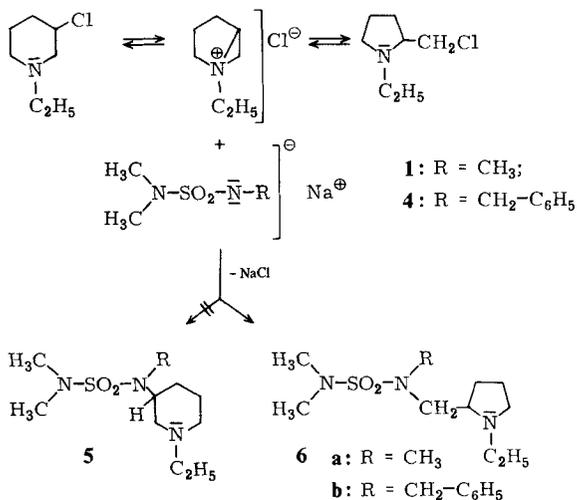
Diese Zuordnung findet ihre Bestätigung in den ¹³C-NMR-Spektren (CDCl₃): >CH-CH₃ tritt bei **2** gegen δ = 15,9 ppm in Resonanz, >CH-CH₃ bei δ = 62,5 ppm und -CH₂- bei δ = 50,6 ppm; bei **3** erkennt man die entsprechenden Signale bei δ = 10,4 ppm, δ = 56,9 ppm und δ = 53,3 ppm.



Schema 1

3 wurde zum Enantiomernachweis in Kohlenstofftetrachlorid gelöst und im NMR-Röhrchen mit dem chiralen Shift-Reagens $\text{Eu}(\text{TBC})_3$ versetzt. An der Aufspaltung des Dubletts der Methylgruppe bei $\delta = 0,90$ ppm war die Ausbildung des diastereomeren Komplexes festzustellen. –

Bei der Umsetzung von 3-Chlor-1-ethylpiperidin mit **1** sowie mit dem Natrium-Salz von 1-Benzyl-3,3-dimethylsulfonyldiamid (**4**) zu **5** bzw. **6** (Schema 2) arbeiteten wir in den Lösungsmitteln Ethanol, Acetonitril und Diethylether: die Ausbeuten betragen jeweils 80–90 %.



Schema 2

Es entstand nur ein Enantiomerenpaar, das bei **1** als destillierbare Flüssigkeit vom $Sdp_{0,02} = 96-98^\circ$ und bei **4** als Feststoff vom Schmp. $73-74^\circ$ anfiel. Die 1H -NMR-Spektren zeigten je ein aufgespaltenes Dublett der Intensität 2H gegen $\delta = 3,05$ ppm, das den diastereotopen Protonen einer N-ständigen Methylengruppe zuzuordnen ist. Diese stimmen in ihrer Lage gut mit den Methylenprotonen der Verbindung **3** überein, so daß dem Produkt die Struktur **6a** bzw. **6b** zukommt. Ein Methinproton, wie dies in **2** bei $\delta = 3,9$ ppm auftaucht, ist nicht zu erkennen.

Experimenteller Teil

Geräte: NMR-Spektrometer Varian T 60 und XL 100 (40° , TMS als int. Stand.); IR-Spektrometer Perkin-Elmer 257; 185 CHN-Analysator Hewlett-Packard, CH-Analysator n. Salzer, S n. Schöniger; Schmp. mit dem Mikroskopheiztisch Leitz (unkorr.); Refraktometer Zeiss 16560.

Umsetzung von Trimethylsulfonyldiamid-Natrium (**1**) mit 2-Chlor-1-dimethylaminopropan zu **2** und **3**

0,02 mol **1** werden in etwa 50 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert, mit der äquimol. Menge 2-Chlor-1-dimethylaminopropan versetzt und unter Rühren 5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten trennt man vom Natriumchlorid ab, engt ein und destilliert an der Ölpumpe. $Sdp_{0,02} = 70-72^\circ$; 70 % Ausb. an **2/3**.

$C_8H_{21}N_3O_2$ (223,3) Ber.: C 43,0 H 9,48 N 18,8 S 14,4; Gef.: C 41,7 H 9,27 N 18,8 S 15,0. Pikrat: Schmp. $118-119^\circ$ (Ethanol). $C_{14}H_{24}N_6O_9S$ (452,4) Ber.: C 37,2 H 5,35 N 18,6 S 7,1; Gef.: C 37,2 H 5,35 N 18,6 S 7,2. Die Trennung von **2** und **3** erfolgte durch SC (Kieselgel; Diethylether/Essigsäureethylester = 1 : 1): zunächst **2** (Frakt. 6-15), dann **3** (Frakt. 18-29).

2: IR (Film): 1320, 1135 ($-SO_2-$); 945 cm^{-1} (SN). 1H -NMR (CCl_4): δ (ppm) = 2,15 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), s. auch theor. Teil.

3: IR (Film): 1325, 1140 ($-SO_2-$); 950 cm^{-1} (SN). 1H -NMR (CCl_4): δ (ppm) = 2,20 (s, 6H) 2,70 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), s. auch theoret. Teil

2/3: ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 37,7/37,8 [$-SO_2-N(\underline{C}H_3)_2$], 29,3 (s. **2**) - 35,9 (s. **3**) [$-SO_2-N-\underline{C}H_3$], 45,4 (s. **2**) - 40,6 (s. **3**) [$-C-N(\underline{C}H_3)_2$], steric compression shift, s. auch theoret. Teil.

Umsetzung von **1** und **4** mit 3-Chlor-1-ethylpiperidin zu **6a** bzw. **6b**

s. Darstellung von **2/3**. **6a:** $Sdp_{0,02} = 96-98^\circ$, $n_D^{20} = 1,4812$, 90 % Ausb. in Acetonitril, 81 % in Diethylether. $C_{10}H_{23}N_3O_2S$ (249,4) Ber.: C 48,2 H 9,30 N 16,8 S 12,9; Gef.: C 48,0 H 9,49 N 16,8 S 12,9.

IR (Film): 1325, 1145 ($-SO_2-$); 945 cm^{-1} (SN).

6b: Schmp. $73-74^\circ$, 80 % Ausb. in Acetonitril. $C_{16}H_{27}N_3O_2S$ (325,5) Ber.: C 59,0 H 8,36 N 12,9 S 9,9; Gef.: C 58,8 H 8,81 N 12,9 S 9,9.

IR (Film): 1325, 1145 ($-SO_2-$); 930 cm^{-1} (SN).

Literatur

** Aus der Dissertation E. Seebach, Marburg 1980.

- 1 B. Unterhalt und E. Seebach, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 852 (1982).
- 2 B. Unterhalt, H. Koehler und E. Seebach, ibid. 316, 469 (1983).