

Nachbargruppeneffekte der Sulfonamidfunktion bei Aminoxidationen

Hans Möhrle* **) und Hans Niefenthaler

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 10. Februar 1989

2-Amino-5-nitrobenzolsulfonamide ergeben bei der Dehydrierung mit Natriumquecksilberedetat: bei cyclischem Aminanteil (1-4) über die Zwischenstufe der Sulfonylaminal 12-15 die Sulfonylamidine 8-11, beim Diethylaminderivat 7 unter Entalkylierung das sekundäre Amin 21 und beim Pipecolin 5 unter Ringöffnung das Aminoketon 19.

Neighbouring-group Effects of the Sulfonamide Function in Amine Oxidations

2-Amino-5-nitrobenzenesulfonamides, when being dehydrogenated by sodium mercury edetat lead to: a) the sulfonylamidines 8-11 via the sulfonylaminals 12-15, if the starting materials [e.g. 1-4] contain a cyclic amine moiety, b) the secondary amine 21 afforded by dealkylation of the diethylamine 7, and c) the amino ketone 19 by ring cleavage of the pipecoline derivative 5.

Wie wir bisher feststellen konnten, werden nicht nur aliphatische cyclische tertiäre Amine¹⁾, sondern auch entspr. Aniline²⁻⁴⁾ und in vermindertem Maße selbst N-nitrophenylsubstituierte Amine⁵⁾ mit Natriumquecksilberedetat (= Hg(II)-EDTA) dehydriert, insbesondere dann, wenn Nucleophile mit der generierten Carbiniumstruktur reagieren.

Dies läßt aber den Einsatz solcher "NH-acider" Funktionen als Nachbargruppen erfolgsversprechend erscheinen, die in der Lage sind, offenkettige Aminoalkylierungsprodukte zu bilden⁶⁾.

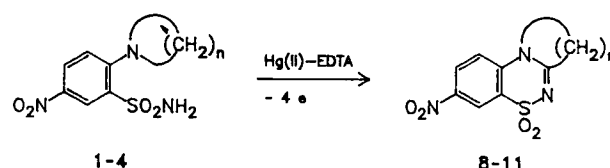
Deshalb sollte nunmehr bei der Oxidation entspr. cyclischer aromatischer Amine erstmalig die Sulfonamid-Funktion als ortho-Substituent hinsichtlich einer Reaktionsbeteiligung geprüft werden.

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit von 2-Chlor-5-nitrobenzolsulfonsäureamid wählten wir die entsprechenden Amine 1-7 als Substrat, obgleich wegen der Nitrosubstitution mit einer verminderten Dehydrierungsrate gerechnet werden mußte.

Dehydrierung cyclischer tertiärer Amine ohne Ringalkylsubstituenten

Die Dehydrierung von 1-4 wurde mit 8 Oxidations-Äquivalenten Hg(II)-EDTA in der Regel in 50proz. Ethanol auf dem siedenden Wasserbad unter dc Kontrolle vorgenommen.

Die Reaktion führte im langsamen Verlauf zu den cyclischen Sulfonylamidinen 8-11. Dabei war bei der Piperidin- und Hexamethylenverbindung nach 3 h dc keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen, wogegen beim Pyrrolidinderivat 82%, bei dem Heptamethyleniminabkömmling noch 76% zurückgewonnen wurden. Im Verlaufe der Dehydrierung konnten schon kurz nach Reaktionsbeginn die doppelt dehydrierten Produkte dc erkannt werden. Zusätzlich fiel aber im Anfangsstadium der Umsetzung jeweils



	n		Ausb. (%)
1	3	8	5
2	4	9	45
3	5	10	52
4	6	11	19

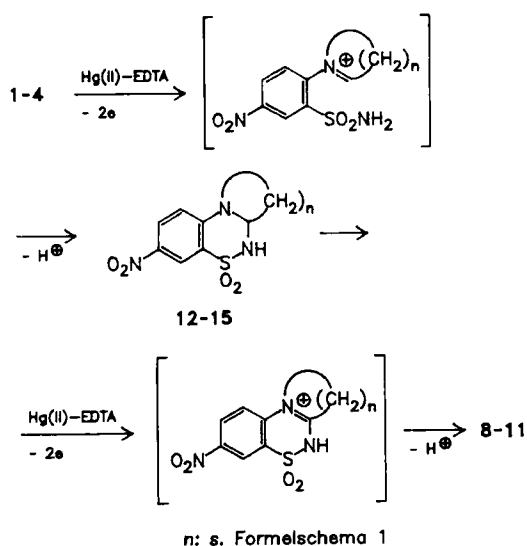
noch ein gelber Fleck auf, der gegen Ende der Reaktion wieder verschwunden war.

Da es nahe lag, daß es sich hierbei jeweils um ein Zwischenprodukt handeln könnte, wurde der Dehydrierungsansatz von 2 nach einer h abgebrochen und aufgearbeitet. Die sc Trennung ergab neben 67% Ausgangssubstanz und 20% 9 noch 3% einer Substanz 13, deren Konstitution als cyclisches Sulfonylaminal gesichert werden konnte. Auch bei dem Hexamethylenimin-Ansatz wurde das entspr. einfach dehydrierte Produkte 14 isoliert.

Die Struktur der Intermediate konnte zusätzlich durch ihre Gewinnung bei der Borhydrid-Reduktion der Sulfonylamidine erhärtet werden. Damit ist der Verlauf der Dehydrierung wie im Formelschema II zu formulieren:

Auffällig ist dabei, daß hier offensichtlich die erste Dehydrierung rascher verläuft als die zweite, was durch das Auftreten des Zwischenprodukts belegt wird. In der Regel liegen bei vergleichbaren Verbindungen umgekehrte Verhältnisse vor^{2,7)}. Die niedrige Umsatzrate bei dem Pyrrolidin 1 ist offensichtlich nicht auf die schlechte Löslichkeit im Ethanol-Wasser-Medium zurückzuführen, da Modifizierungen des Lösungsmittelgemischs keine wesentlichen Veränderungen der Ausbeute ergaben. Vielmehr ist

**) Herrn Professor Dr. G. Zinner mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.



anzunehmen, daß sterische Gründe dafür verantwortlich sind, da für den Ablauf der Dehydrierung stereoelektronische Bedingungen im N-mercurierten Komplex erforderlich sind, die hier nicht ideal erfüllt werden können.

Die Sulfonylamidine waren z.T. von *Cameroni* und Mitarb.^{8,9)} durch Cyclisierung von 2-(δ -Chloracyl)amino-5-nitro-benzolsulfonamiden dargestellt worden, wobei aber die Methode auf die Bildung von cyclischen Aminen mit fünf und sechs Ringgliedern beschränkt ist. Gleichzeitig beobachteten sie in Abhängigkeit vom pH-Wert wieder eine Ringöffnung. Eine deshalb vorgenommene Überprüfung unserer Produkte ergab bei pH 10 ebenso wie bei pH 2-3 auch beim Erhitzen eine hohe Stabilität.

Aus Arylsulfonylaziden mit entspr. cyclischen Aminen als o-Substituenten können durch thermische Behandlung teilweise ebenfalls Sulfonylaminale und -amidine erhalten werden^{10,11)}.

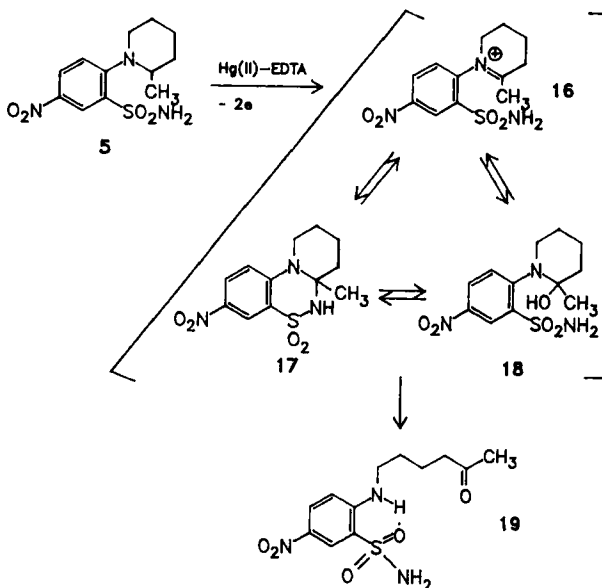
Die dargestellten Sulfonylaminale waren einer Aminomethylierung selbst mit Dimethylmethyleniminiumchlorid nicht zugänglich, was mit dem Reaktionsverhalten offenkettiger N-Monoaminomethylsulfonamide übereinstimmt¹²⁾.

Dehydrierung des entsprechenden Pipecolins

Die Umsetzung des 2-Methylpiperidin-Derivats **5** wurde ebenfalls mit 8 Äquivalenten Hg(II)-EDTA über 3 h vorgenommen.

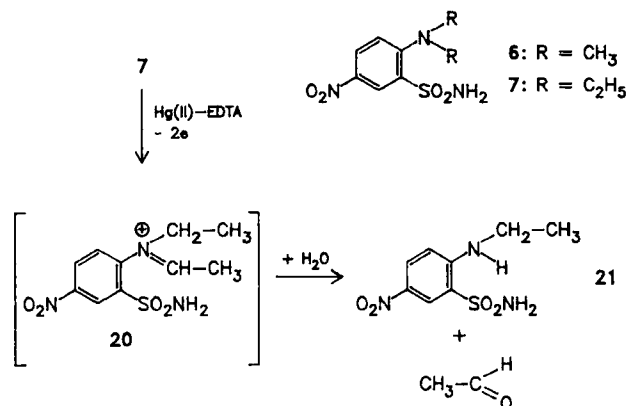
Überraschenderweise trat lediglich eine Quecksilberabscheidung von etwa 2 Oxidations-Äquivalenten auf, wobei als einziges Produkt das Aminoketon **19** resultierte.

Durch einen Zwei-Elektronenentzug entsteht aus **5** das Carbenium-Iminium-Ion **16**, wobei also die Dehydrierungsrichtung ausschließlich zur stabileren tertiären Carbeniumverbindung führt und die sekundäre α -CH₂-Gruppe nicht angegriffen wird. Über den weiteren Ablauf ist aber keine sichere Aussage zu treffen, nämlich ob es intermediär zur Reaktion der Nachbargruppe unter Cyclisierung zu **17** kommt, oder ob direkt von **16** über das Carbinolamin **18** ohne Beteiligung der Sulfonamidfunktion die Ringöffnung zur Aminocarbonylverbindung **19** erfolgt.



Dehydrierung von offenkettigen Aminen

Eine Umsetzung des Dimethylaminoderivats **6** war nicht möglich, was eine Bestätigung früherer Versuche an entsprechenden Systemen bedeutet¹³⁾. Dagegen kommt es bei dem Diethylaminoabkömmling **7** durch die Dehydrierung zu einer Entalkylierung zum sekundären Amin **21** unter Zwei-Elektronenentzug, wobei der entstehende Acetaldehyd nach *Simon-Awe*¹⁴⁾ nachzuweisen ist.



Produkte einer doppelten Dehydrierung, die unter Nachbargruppenbeteiligung über ein Sulfonylaminale zu einem Sulfonylamidin oder schließlich zu einem N-Acetyl-Derivat hätten führen müssen, waren nicht nachzuweisen.

Herrn Dr. H. Horstmann, Bayer AG, danken wir für die Überlassung von Chemikalien, dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström, unkorrt. - IR: Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer 177, KBr-Preßlinge oder CHCl₃-Lösung gegen reines Lösungsmittel. -

NMR: Varian CFT 20 und Hitachi/Perkin-Elmer R-24B, int. Standard, TMS, ppm, δ -Skala. - MS: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV. - DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄; Fließmittel (ml): I. CHCl₃/Essigester 80/20; II. CHCl₃/96proz. C₂H₅OH/konz. NH₃-Lösung 80/20/1; Detektion: UV-Löschung bei 254 nm, Dragendorffs Reagenz¹⁵. - Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten, vgl.¹⁶. - J in Hz.

Darstellung der 2-Amino-5-nitro-benzolsulfonamide

Sofern nicht anders angegeben, wurde 0.03 mol 2-Chlor-5-nitro-benzolsulfonamid mit 0.12 mol des jeweiligen sekundärenamins 3 h unter Rückfluß erhitzt, dann unter vermindertem Druck das überschüssige Amin durch Destillation weitgehend entfernt und die Reaktionslösung mit 0.3 N-H₂SO₄ auf pH 6-7 gebracht. Dabei fiel das Reaktionsprodukt aus und wurde wiederholt aus 96proz. Ethanol umkristallisiert: gelbe Kristalle.

5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (1)

Ausb. 77%. Schmp. 215°C. $R_f = 0.28$ (FM I). - IR (KBr): 3420; 3270; 3100; 2980; 2880; 1600; 1565; 1500; 1480; 1440; 1375; 1330; 1280; 1180; 1150; 1130; 1060; 950; 910; 870; 810; 775; 750; 660. - ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, H-6), 8.0 (dd, 1H, H-4), 7.7 (s, 2H, -NH₂, aust.), 6.85 (d, 1H, H-3), 3.65 (m, br., 4H, -CH₂-N-CH₂), 1.9 (m, br., 4H, -C-(CH₂)₂-C-). $J_{3,4} = 9$; $J_{4,6} = 3$. - MS: m/z (rel. Int./%) = 271 (50, M⁺), 270 (23), 256 (9), 243 (45), 226 (82), 190 (100), 189 (77), 173 (9), 162 (14), 149 (50), 143 (45), 132 (9), 116 (23), 103 (14), 89 (18), 76 (23), 70 (27), 63 (18). - C₁₀H₁₃N₃O₄S (271.3) Ber. C 44.3 H 4.83 N 15.5 Gef. C 44.1 H 4.88 N 15.3.

5-Nitro-2-piperidino-benzolsulfonamid (2)

Ausb. 84%. Schmp. 125°C. $R_f = 0.39$ (FM I), $R_f = 0.73$ (FM II). - C₁₁H₁₅N₃O₄S (285.3) Ber. C 46.3 H 5.30 N 14.7 Gef. C 46.4 H 5.29 N 14.9.

5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (3)

Ausb. 75%. Schmp. 112°C. $R_f = 0.4$ (FM I). - C₁₂H₁₇N₃O₄S (299.4) Ber. C 48.2 H 5.72 N 14.0 Gef. C 47.9 H 5.75 N 14.1.

5-Nitro-2-(1-perhydroazocinyl)-benzolsulfonamid (4)

Ausb. 73%. Schmp. 111°C. $R_f = 0.42$ (FM I). - C₁₃H₁₉N₃O₄S (313.4) Ber. C 49.8 H 6.11 N 13.4 Gef. C 49.9 H 6.11 N 13.5.

2-(2-Methyl-1-piperidinyl)-5-nitro-benzolsulfonamid (5)

Ausb. 81%. Schmp. 158°C. $R_f = 0.48$ (FM I), $R_f = 0.7$ (FM II). - IR (KBr): 3300; 3100; 2940; 2850; 1600; 1585; 1525; 1470; 1460; 1380; 1350; 1335; 1300; 1255; 1175; 1050; 905; 850; 800; 755; 730. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.7 (d, 1H, H-6), 8.4 (dd, 1H, H-4), 7.5 (d, 1H, H-3), 5.75 (s, 2H, -NH₂, aust.), 3-3.5 (m, br., 2H, -N-CH₂-), 2.25-2.75 (m, br., 1H, -N-CH), 1.5-2.1 (m, br., 6H, -C-(CH₂)₃-C-), 0.95 (d, 3H, -CH₃). $J_{3,4} = 9$; $J_{4,6} = 3$; $J_{CH-CH} = 7$. - MS: m/z (rel. Int./%) = 299 (3, M⁺), 298 (2), 284 (100), 239 (3), 238 (3), 217 (3), 204 (2), 203 (7), 201 (3), 185 (2), 175 (3), 173 (2), 162 (7), 158 (4), 157 (21), 156 (4), 149 (7), 130 (6), 127 (7), 126 (7), 103 (6), 98 (4), 91 (7), 75 (8), 64 (7), 63 (7). - C₁₂H₁₇N₃O₄S (299.4) Ber. C 48.2 H 5.72 N 14.0 Gef. C 48.3 H 5.69 N 14.2.

2-Dimethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (6)

Aus 34 mmol 2-Chlor-5-nitro-benzolsulfonamid und 170 mmol einer 40proz. wäßrigen Lösung von Dimethylamin unter Zusatz von 100 ml 96proz. Ethanol. Ausb. 89%. Schmp. 171°C; Lit.¹⁷: 164-166°C. $R_f = 0.22$ (FM I).

2-Diethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (7)

Ausb. 77%. Schmp. 126°C. $R_f = 0.4$ (FM I). - IR (KBr): 3320; 3250; 3100; 3080; 2980; 2940; 2880; 2840; 1595; 1585; 1520; 1480; 1470; 1450; 1385; 1350; 1330; 1305; 1175; 1165; 1115; 1065; 910; 840; 775; 730; 700; 630. - ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 8.75 (d, 1H, H-6), 8.35 (dd, 1H, H-4), 7.55 (d, 1H, H-3), 7.45 (s, 2H, -NH₂, aust.), 3.3 (q, 4H, -N(CH₂)₂), 1.0 (t, 6H, 2x -CH₃). $J_{3,4} = 9$; $J_{4,6} = 3$; $J_{CH-CH} = 8$. - MS: m/z (rel. Int./%) = 273 (8, M⁺), 258 (100), 244 (8), 227 (13), 213 (23), 201 (23), 185 (11), 164 (31), 149 (26), 119 (49), 118 (29), 117 (49), 103 (43), 91 (49), 76 (71), 63 (77). - C₁₀H₁₅N₃O₄S (273.3) Ber. C 44.0 H 5.53 N 15.4 Gef. C 43.9 H 5.65 N 15.2.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Nitrobenzolsulfonamide

Soweit nicht anders angegeben, wurden 3.5 mmol der Ausgangssubstanz in 20 ml 96proz. Ethanol gelöst. Diese Lösung wurde auf 70°C erwärmt und zur ebenfalls erwärmten und mit N₂ begasten Hg(II)-EDTA-Lösung hergestellt aus 3.03 g (14 mmol) HgO, 5.5 g (14 mmol) Na₂EDTA·2H₂O und 20 ml H₂O - gegeben. Dieser Dehydrierungsansatz wurde unter N₂ und Rückfluß im siedenden Wasserbad erhitzt¹⁸. Da nach 1 h Reaktion mittels DC zumeist noch größere Mengen an Ausgangssubstanz nachweisbar waren, wurde die Reaktionszeit oft auf mehrere h verlängert.

Nach dem Abkühlen wurden elementares Hg und ausgefallene Substanzen abfiltriert, und aus dem Filtrat wurde Ethanol i. Vak. weitgehend entfernt. Dann wurde beim vorliegenden schwach sauren pH jeweils viermal mit 50 ml Ether und Chloroform ausgeschüttelt, die Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, danach das Lösungsmittel abgezogen. Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter NH₃-Lösung alkalisiert und erneut mit jeweils 50 ml Ether und Chloroform extrahiert.

Der Rückstand aus der Filtration des Reaktionsansatzes wurde mit je 100 ml Ethanol, Chloroform und Aceton digeriert, danach die erhaltenen Lösungen bis zur Trockene eingeeengt. Die Sulfonamidine konnten aus Chloroform durch Zugabe von Ether ausgefällt werden. Umkristallisation der Substanzen erfolgte aus 96proz. Ethanol.

Ausgeschiedene EDTA wurde durch Lösen in 6N-NaOH entfernt und das elementare Hg nach Lösen in konz. HNO₃ rhodanometrisch bestimmt.

Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (1)

0.95 g 1, Reaktionszeit 3 h. Rückgewonnene Ausgangssubstanz: 0.78 g (82%). Hg-Ausscheidung: 46% d.Th., ber. auf 4 Ox.Äq.. Reaktionsprodukt: 8.

7-Nitro-2,3-dihydro-1H-pyrrolo-[2,1-c]-benzothiadiazin-5,5-dioxid (8)

Ausb. 0.05 g (5%). Schmp. 220°C; Lit.¹⁹: 220°C. $R_f = 0.1$ (FM I).

Dehydrierung von 5-Nitro-2-piperidino-benzolsulfonamid (2)

1 g 2, Reaktionszeit 3 h. Hg-Abscheidung: 99% d. Th., ber. auf 4 Ox.Äq.. Reaktionsprodukt: 9.

8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (9)

Ausb. 0.45 g (45%). Schmp. 271°C; Lit.²⁰: 267-268°C; Lit.¹⁰: 272°C. $R_f = 0.1$ (FM I).

Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-perhydroazepinyl)-benzolsulfonamid (3)

1.05 g 3, Reaktionszeit 3 h. Hg-Abscheidung: 110 % d.Th., ber. auf 4 Ox.Äq.. Reaktionsprodukt: 10.

9-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-7,7-dioxid (10)

Ausb. 0.54 g (52%). Schmp. 191°C. Lit.¹⁰⁾: 194°C. $R_f = 0.1$ (FM I).

Dehydrierung von 5-Nitro-2-(1-perhydroazocinyl)-benzolsulfonamid (4)

0.66 g (2.09 mmol) **4**, Hg(II)-EDTA wie in allgemeiner Vorschrift; Reaktionszeit 3 h. Hg-Abscheidung: 78% d.Th., ber. auf 4 Ox.Äq.. Da sich das Reaktionsprodukt nicht aus Chloroform durch Zugabe von Ether ausfällen ließ, erfolgte die Aufarbeitung sc (Sorbens: Kieselgel 60 Merck (0.063-0.2 mm); Ø = 2.5 cm; L = 95 cm; Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20). Rückgewonnene Ausgangssubstanz: 0.5 g (76%). Reaktionsprodukt: **11**.

10-Nitro-1,2,3,4,5,6-hexahydro-azocino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-8,8-dioxid (11)

Ausb. 125 mg (19%). Schmp. 140°C. $R_f = 0.2$ (FM I). - IR (KBr): 3080; 3050; 2940; 2860; 1600; 1550; 1520; 1470; 1430; 1385; 1430; 1320; 1210; 1185; 1170; 1130; 1115; 1060; 980; 915; 830; 810; 750; 640. - ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 8.3-8.5 (d+dd, 2H, H-9, H-11), 7.95 (d, 1H, H-12), 4.5 (m, br., 2H, -N-CH₂-), 2.9 (m, br., 2H, -N=C-CH₂-), 1.2-2.0 (m, br., 8H, -N=C-C-(CH₂)₄-). J₁₁₋₁₂ = 9; J₉₋₁₁ = 3. - MS: m/z (rel. Int./%) = 309, (28, M⁺), 280 (18), 245 (75), 230 (21), 213 (54), 177 (33), 150 (54), 130 (44), 119 (51), 103 (59), 76 (100). - C₁₃H₁₅N₃O₄S (309.3) Ber. C 50.8 H 4.89 N 13.6 Gef. C 50.6 H 4.92 N 13.6.

Nachweis von Sulfonylaminal-Zwischenstufen

Dehydrierungsansatz von 2

Reaktionszeit 1 h. Hg-Abscheidung 34% d.Th., ber. auf 4 Ox.Äq.. Das Sulfonylamidin **9** wurde aus Chloroform durch Zugabe von Ether gefällt. Weder durch Füllen noch durch Ausschütteln ließ sich das erwartete Zwischenprodukt von der Ausgangssubstanz **2** trennen. Daher wurde die Aufarbeitung mittels SC durchgeführt. (Sorbens: Kieselgel 60 Merck (0.063-0.2 mm); Ø = 2.5; L = 90 cm; Fließmittel: Chloroform/Essigester 80/20). Isolierte Substanzen: **2**: 0.67 g (67%); **9**: 0.2 g (20%); **13**: 0.03 g (3%).

8-Nitro-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-pyrido-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-6,6-dioxid (13)

Schmp. 159°C; Lit.¹⁰⁾: 192°C. $R_f = 0.3$ (FM I). - IR (KBr): 3280; 3240; 3130; 2950; 2870; 1600; 1575; 1495; 1450; 1425; 1350; 1335; 1320; 1280; 1175; 1120; 1060; 940; 920; 820; 770; 750; 715; 675; 645. - ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 8.4 (s, 1H, -NH-, aust.), 8.0-8.3 (d+dd, 2H, H-7, H-9), 7.3 (d, 1H, H-10), 4.75 (m, 1H, -N-CH-N-), 4.2 (m, br., 1H, -N-CH_{eq}-C-), 3.0 (m, br., 1H, -N-CH_{ax}-C-), 1.2-2.2 (m, br., 6H, -C-(CH₂)₃-C-). J₉₋₁₀ = 9; J₇₋₉ = 3. - MS: m/z (rel. Int./%) 283 (53, M⁺), 282 (21), 267 (6), 227 (21), 218 (100), 203 (18), 202 (14), 201 (19), 200 (10), 197 (4), 190 (34), 172 (50), 163 (33), 144 (11), 133 (12), 117 (8), 82 (43), 67 (14), 56 (10), 43 (10). - C₁₁H₁₃N₃O₄S (283.3) Ber. C 46.6 H 4.63 N 14.8 Gef. C 46.5 H 4.58 N 15.0.

Dehydrierungsansatz von 3

Reaktionszeit 2.5 h. Hg-Abscheidung: 105% d.Th., ber. auf 4 Ox.Äq.. Das Sulfonylamidin **10** wurde mit Ether aus Chloroform gefällt. Die erwartete Zwischenverbindung konnte durch Kristallisation aus 96proz. Ethanol gewonnen werden. Isolierte Substanzen: **10**: 0.515 g (50%); **14**: 0.082 g (8%).

9-Nitro-2,3,4,5,5a,6-hexahydro-1H-azepino-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-7,7-dioxid (14)

Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 179°C. Lit.¹⁰⁾: 180°C. $R_f = 0.32$ (FM I).

Dehydrierungsansatz von 1

Der Nachweis des durch Entzug von zwei Elektronen aus **1** entstandenen Zwischenprodukts **12** erfolgte durch DC. Das als Vergleichssubstanz aufgetragene **12** wurde durch Reduktion von **8** mit NaBH₄ erhalten. **12**: $R_f = 0.3$ (FM I); $R_f = 0.7$ (FM II).

Verschiedene Lösungsmittel bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivates 1

	Lösungsmittel 50 + 50 (V/V)		
	Ethanol/ H ₂ O	N-Methyl- acetamid/ H ₂ O	DMSO/ H ₂ O
Reaktionszeit	3 h	3 h	4,5 h
Hg-Abscheidung (ber. auf 4 Ox.Äq.)	46 %	47 %	52 %
Ausbeute an Sulfonylamidin 8	50 mg (5 %)	38 mg (4 %)	14 mg (1,5 %)
Rückgew. Ausgangs- verb. 1	780 mg (82 %)	700 mg (74 %)	740 mg (78 %)

Das Ausfällen der Rohprodukte erfolgte beim Ethanol enthaltenden Lösungsmittelgemisch durch Einengen, bei den anderen Gemischen durch Verdünnen mit Wasser.

NaBH₄-Reduktion der zweifach dehydrierten Produkte

Das jeweilige Sulfonylamidin wurde in 30 ml Acetonitril gelöst, mit der 12-fachen molaren Menge an NaBH₄ versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Abziehen des Acetonitrils i. Vak. wurde aus 96proz. Ethanol umkristallisiert. Aus **9** entstanden 66% **13**, aus **10** resultierten 69% **14**. Beide Produkte waren mit den entspr. Verbindungen aus den Dehydrierungen identisch.

7-Nitro-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo-[2,1-c][1,2,4]-benzothiadiazin-5,5-dioxid (12)

Aus 35 mg (0.13 mmol) **8** wurden bei der Borhydrid-Reduktion 17 mg (47%) **12** als hellgelbe Kristalle vom Schmp. 242°C (Lit.¹⁰⁾: 196°C) erhalten. $R_f = 0.3$ (FM I). - IR (KBr): 3200; 3100; 3000; 2920; 2880; 1600; 1570; 1515; 1490; 1430; 1320; 1265; 1160; 1130; 1100; 1060; 990; 890; 820; 790; 750; 700; 665; 630. - ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 8.1-8.35 (d+dd, 2H, H-6, H-8), 7.95 (s, 1H, -NH- aust.), 6.85 (d, 1H, H-9), 5.1 (m, br., 1H, -N-CH-N-), 3.65 (m, br., 1H, -N-CH_{eq}-C-), 3.3 (m, br., 1H, -N-CH_{ax}-C-), 2.0 (m, br., 4H, -C-(CH₂)₂-C-). J₈₋₉ = 9; J₆₋₈ = 3. - MS: m/z (rel. Int./%) = 269 (40, M⁺), 268 (20), 252 (10), 240 (6), 227 (8), 222 (10), 205 (16), 204 (100), 177 (40), 176 (30), 158 (50), 131 (30), 68 (18). - C₁₀H₁₁N₃O₄S (269.3) Ber. C 44.6 H 4.12 N 15.6 Gef. C 44.7 H 4.20 N 15.3.

Hydrolysestabilität der dehydrierten Produkte

- Sulfonylamidin 9

a) *Verhalten gegen Säure*: 50 mg **9** wurden in 10 ml 96proz. Ethanol gelöst, mit verd. H₂SO₄ versetzt und bei pH 2-3 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wurden 40 mg (80%) **9** zurückgewonnen.

b) *Verhalten gegen Lauge*: 50 mg **9** wurden nach Lösen in 10 ml 96proz. Ethanol mit verd. NaOH auf pH 10 gebracht und 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisieren mit verd. H₂SO₄ wurden 38 mg (75%) **9** zurückgewonnen.

- Sulfonylaminal 13

a) Verhalten gegen Säure: 50 mg **13** wurden behandelt wie zuvor **9**. Zurückgewonnenes **13**: 40 mg (80%).

b) Verhalten gegen Lauge: 50 mg **13** wurden behandelt wie zuvor **9**. Zurückgewonnenes **13**: 35 mg (70%).

Dehydrierung von 2-(2-Methyl-1-piperidiny)-5-nitro-benzol-sulfonamid (5)

1.05 g **5**; Reaktionszeit 3 h. Hg-Abscheidung: 120% d.Th., ber. auf 2 Ox.Äq.. Reaktionsprodukt: **19**.

5-Nitro-2-(5-oxo-hexylamino)-benzolsulfonamid (19)

Ausb. 0.82 g (74%). Gelbe Kristalle vom Schmp. 135°C. $R_f = 0.1$ (FM I); $R_f = 0.6$ (FM II). - IR (KBr): 3370; 3220; 3100; 2960; 2880; 1700; 1600; 1535; 1495; 1455; 1370; 1330; 1300; 1220; 1155; 1130; 1110; 925; 910; 820; 750. - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ (ppm) = 8.4 (d, 1H, H-6), 8.15 (dd, 1H, H-4), 7.4 (s, br., 2H, -NH $_2$, aust.), 6.85 (d, 1H, H-3, überlagert), 6.85 (s, br., 1H, -NH-, aust.), 3.3 (m, 2H, -N-CH $_2$ -, überlagert), 2.1 (s, 3H, -CH $_3$), 1.4-1.7 (m, br., 6H, -C-(CH $_2$) $_3$ -C=O). $J_{3-4} = 9$; $J_{4-6} = 3$. - MS: m/z (rel. Int./%) = 315 (17, M^+), 300 (1), 299 (4), 298 (12), 282 (17), 234 (17), 230 (100), 217 (11), 213 (72), 201 (73), 191 (8), 185 (10), 177 (33), 164 (26), 139 (12), 137 (17), 119 (27), 103 (27), 98 (30), 91 (14), 83 (16), 76 (24), 64 (17), 55 (14). - $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (315.4) Ber. C 45.7 H 5.43 N 13.3 Gef. C 45.4 H 5.43 N 13.4.

Dehydrierungsversuch mit 2-Dimethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (6)

1.03 g (4.2 mmol) **6** wurden mit 3.64 g (16.8 mmol) HgO und 6.6 g (16.8 mmol) Na $_2$ EDTA-2H $_2$ O umgesetzt. Reaktionszeit 4 h. Rückgewonnenes **6**: 0.9 g (87%). Hg-Abscheidung: 6% d.Th., ber. auf 2 Ox.Äq.. Reaktionsprodukte wurden nicht gefunden.

Dehydrierung von 2-Diethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (7)

0.96 g (3.5 mmol) **7**; Hg(II)-EDTA wie in allgemeiner Vorschrift. Reaktionszeit 4 h. Hg-Abscheidung: 140% d.Th., ber. auf 2 Ox.Äq.. Nachweis von Acetaldehyd nach Simon-Awe¹⁴). Reaktionsprodukt: **21**.

2-Ethylamino-5-nitro-benzolsulfonamid (21)

Ausb. 0.55 g (64%). Gelbe Kristalle vom Schmp. 167°C. $R_f = 0.2$ (FM I). - IR (KBr): 3380; 3300; 3240; 3110; 3080; 2980; 2920; 2880; 1605; 1580;

1530; 1490; 1475; 1450; 1435; 1340; 1300; 1250; 1155; 1130; 1120; 1050; 935; 910; 810; 765; 725; 710; 655. - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ (ppm) = 8.4 (d, 1H, H-6), 8.15 (dd, 1H, H-4), 7.65 (s, 2H, -NH $_2$ aust.), 6.85 (d, 1H, H-3), 6.75 (m, 1H, -NH- aust.), 3.15-3.5 (m, br. 2H, -N-CH $_2$ -), 1.2 (t, 3H, -CH $_3$). $J_{3-4} = 9$; $J_{4-6} = 3$; $J_{\text{CH-CH}} = 8$. - MS: m/z (rel. Int./%) = 245 (67, M^+), 230 (78), 213 (89), 201 (78), 185 (22), 164 (100), 149 (67), 139 (22), 137 (20), 134 (22), 119 (61), 117 (44), 106 (22), 103 (44), 91 (78), 76 (89), 64 (56), 63 (78). - $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (245.3) Ber. C 39.2 H 4.52 N 17.1 Gef. C 39.1 H 4.55 N 17.0.

Literatur

- 1 H. Möhrle und W. Vetter, Z. Naturforsch. 43b, 1662 (1988).
- 2 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 381 (1978).
- 3 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 672 (1978).
- 4 H. Möhrle und H.-J. Hemmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 586 (1978).
- 5 H. Möhrle und M. Busch, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 333 (1982).
- 6 H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 7 H. Möhrle und J. Gerloff, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 219 (1979).
- 8 R. Camerini, G. Gamberini, V. Ferioli und M.T. Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27, 1104 (1972).
- 9 R. Camerini, V. Ferioli und M.T. Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 28, 631 (1973).
- 10 J. Martin, O. Meth-Cohn und H. Suschitzky, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 21, 2451 (1974).
- 11 J. Martin, O. Meth-Cohn und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. D 20, 1319 (1971).
- 12 H. Hellmann und K. Teichmann, Chem. Ber. 91, 2432 (1958).
- 13 H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 113 (1966).
- 14 Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe 1978, S. 99.
- 15 H. Thies und F.W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 320 (1954).
- 16 Dissertation H. Niefenthaler, Universität Düsseldorf 1984.
- 17 R.A. Abramovitch, T. Chellathurai, W.D. Holcomb, I.T. McMaster und D.P. Vanderpool, J. Org. Chem. 42, 2920 (1977).
- 18 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969).
- 19 R. Camerini, V. Ferioli und M.T. Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27, 574 (1972).
- 20 R. Camerini, V. Ferioli und M.T. Bernabei, Farmaco, Ed. Sci. 27, 670 (1972).

[Ph624]