

Zur Reaktion von 1,2-Thiazetidin-1,1-Dioxiden mit Butyllithium*)

Eberhardt Meyle, Peter Schwenkkraus, Marion Zsigmondy und Hans-Hartwig Otto*

Pharmazeutisches Institut der Universität, LS Pharmazeutische Chemie, Hermann-Herder-Str. 9, D-7800 Freiburg i.Br.

Eingegangen am 11. April 1988

2,3-Disubstituierte β -Sultame geben bei der Behandlung mit *n*-BuLi oder LDA die neuartigen 2,4,1-Dithiazinderivate **4** bzw. **10**. Einige Zwischenprodukte dieser Reaktion konnten isoliert werden. Ein Reaktionsablauf wird vorgeschlagen.

Reactions of 1,2-Thiazetidine-1,1-Dioxides with Butyl Lithium

2,3-Disubstituted β -sultams are treated with *n*-butyl lithium or lithium diisopropylamine yielding the hitherto unknown 2,4,1-dithiazine derivatives **4** and **10**. Some intermediates of the reaction are isolated, and a reaction pathway is proposed.

β -Sultame sind bisher eine Gruppe wenig untersuchter Heterocyclen. Nachdem verschiedene Darstellungsmöglichkeiten beschrieben wurden¹⁻⁹⁾, und damit 2- und 3-substituierte sowie 2,3-disubstituierte β -Sultame zugänglich sind¹⁰⁾, soll hier über Deprotonierungsreaktionen an der α -Stellung (Position 4) berichtet werden.

Die α -Metallierung von Alkylsulfonsäureestern gelingt mit Kaliumhydrid oder auch Natriumamid¹¹⁾. Für weniger acide Sulfonamide¹²⁾ und δ -Sultame¹³⁾ müssen lithium-organische Reagenzien eingesetzt werden. Dementsprechend beobachteten wir bei der Umsetzung von **1** oder **8** mit Natriumamid keine Wasserstoffentwicklung. Hingegen erhielten wir bei der Reaktion mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran nach kurzer Reaktionszeit klare gelbe Lösungen, die, wie bei entspr. β -Lactamen¹⁴⁾, die erfolgreiche Deprotonierung anzeigen. Alle Versuche, durch Zugabe von Elektrophilen nach dem Ansäuern 4-substituierte β -Sultame zu isolieren, schlugen jedoch fehl. Stattdessen konnten wir in guten Ausbeuten die 2,4,1-Dithiazinderivate **4** isolieren¹⁵⁾. Ein abweichendes Ergebnis erhielten wir nur bei der Reaktion von **1d**; hier isolierten wir ein dimeres Produkt **2d**. Die Reaktion wird verständlich, wenn man annimmt, daß deprotoniertes **1** nicht deprotoniertes **1** an der Sulfonylgruppe nucleophil angreift. Dabei wird der angegriffene β -Sultamring geöffnet unter Bildung von **2**, d.h. ein Kohlenstoff-Nucleophil verdrängt einen Stickstoff vom Schwefel der Sulfonylgruppe. Aus dem Sulfonamid wird ein Sulfon, eine Reaktion, die unseres Wissens bisher nicht beschrieben ist, und die wohl wegen der Ringspannung des Vierringes so leicht erfolgt. Ähnliche „Dimere“ und sogar „Trimere“ können bei der Deprotonierung von *N*-Silyl- oder *N*-Acyl- β -sultamen erhalten werden¹⁶⁾. Eine vergleichbare Reaktion ist für β -Lactame bereits beschrieben¹⁷⁾, jedoch mit dem Unterschied, daß die gebildeten „dimeren“ β -Lactame stabil sind und nicht weiterreagieren.

Das Vierring-Sulfonamid **2** unterliegt dann einer Umamidierung, deren treibende Kraft in der Bildung des stabileren

Sechsring-Sulfonamids **3** zu sehen ist. Dieser Reaktions-schritt scheint bei **2d** wohl wegen sterischer Hinderung aus-zubleiben. Im weiteren erleidet **3** unter Abspaltung von Benzaldehyd und Amin eine Retro-Mannich-Reaktion, als deren Ergebnis die stabilen Dithiazin-Derivate **4** isoliert werden können.

Bei **4** handelt es sich um stabile Verbindungen mit Schmelzpunkten um 200 °C, deren Struktur aus den spektroskopischen Daten folgt. Die IR-Spektren weisen jeweils zwei Absorptionsbanden für die Sulfonylgruppe bei 1320 und 1140 cm^{-1} und für die Sulfonamidgruppe bei 1360 und 1170 cm^{-1} auf. Zwei intensive Banden bei 2980 und 2910 ergeben sich aus den CH-Valenzschwingungen. Ihre Lage und Intensität sind für Cycloalkanstrukturen charakteristisch. ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren stehen mit der postulierten Struktur im Einklang. Die ²J_{HH}-Kopplungskonstanten lassen als bevorzugte Konformation die Sesselstruktur mit equatorialem Phenylrest erkennen. Im ¹³C-NMR von **4a** absorbiert C-5 mit 47.07 ppm bei höchstem Feld. Das Signal von C-6 liegt bei 55.89 ppm, und durch den negativ-induktiven Effekt zweier α -ständiger SO₂-Gruppen ist das Signal für C-3 mit 64.41 ppm stark tieffeldverschoben. Die übrigen Daten entsprechen den Erwartungen, die Zuordnung gelang durch Protonen-„Off-Resonance“-Entkopplung.

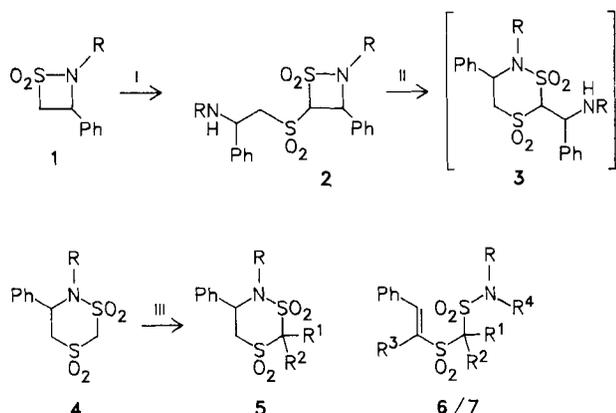
Die Alkylierung von **4** zu den mono- oder dialkylierten Dithiazin-Derivaten **5** gelingt in Dimethylformamid meist problemlos. Als Nebenprodukte wurden bei der Alkylierung von **4f** und **4g** die ringgeöffneten Verbindungen **6f** und **6g** isoliert. Ihre Bildung aus **4** läßt sich zwanglos durch eine Deprotonierung von C-5, Ringöffnung und Alkylierung am Stickstoff verstehen. Ganz analog entsteht **7** durch zusätzliche Methylierung an C-5.

Daß vorstehende Reaktion nicht auf monocyclische β -Sultame beschränkt bleibt, zeigen die mit den Bicyclen¹⁾ **8a-c** erhaltenen Ergebnisse. Wurde **8b** bei -78 °C mit der äquivalenten Menge *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamin versetzt und der Reaktionsansatz nach 3 min aufgearbeitet, so ließ sich **9b** isolieren. **9b** kann durch Acylierung mit Benzoylchlorid/Triethylamin in **11b** überführt werden.

*) Herrn Professor E.C. Taylor, Princeton, anlässlich seines 65. Geburtstages mit besten Wünschen gewidmet

Nach 1stdg. Reaktion bei Raumtemp. wurde hingegen **10b** erhalten, das auch bei der Reaktion von **9b** mit *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamin bei Raumtemp. entsteht. **10a** und **10c** wurden analog erhalten. Hingewiesen werden soll darauf, daß mit (*S*)-**8a**¹ optisch aktives **10a** erhalten wird. Anhaltspunkte für mögliche Diastereomere bei den übrigen Verbindungen wurden bisher nicht gefunden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn, dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt, und der Chemie Linz AG für die Unterstützung dieser Arbeit. - Herrn Dr. D. Hunkler, Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg, danken wir für die Durchführung von NMR-Messungen besonders herzlich.



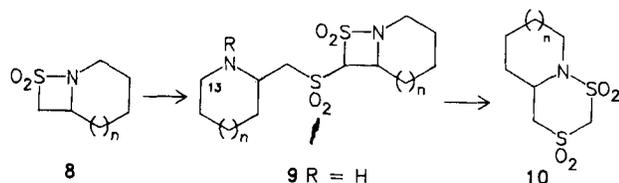
I *n*-BuLi -78°C II *n*-BuLi Raumtemp. III NaH/DMF R²-Hal

1-4: a: R = CH₃; b: R = C₂H₅; c: R = CH₂-Ph; d: R = CH(CH₃)₂

5: R = CH₃; a: R¹ = H, R² = CH₃; b: R¹ = H, R² = C₂H₅; c: R¹ = H, R² = CH₂-Ph; d: R¹ = H, R² = CH(CH₃)₂; e: R¹ = R² = CH₃; f: R¹-R² = -CH₂-CH₂-; g: R¹-R² = -(CH₂)₃-; h: R¹-R² = -(CH₂)₄-

6: R = CH₃; R³ = H; f: R¹-R² = -CH₂-CH₂-; R⁴ = CH₂-CH₂-Br; g: R¹-R² = -(CH₂)₃-; R⁴ = CH₂-CH₂-CH₂-Br

7: R = R¹ = R² = R³ = CH₃; R⁴ = H



a: n = 0, b: n = 1,

c: n = 2

11 R = CO-Ph

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Linström-Block. - IR-Spektren (KBr, CHCl₃): Perkin-Elmer IR 1310, Beckman IR 4240. - NMR-Spektren: Varian T 60, Bruker WP 80 und WM 250; δ-Werte aus 80 MHz-Spektren, soweit nicht anders angegeben; TMS als inn. Stand.; inn. Meßtemp. ca. 37°; Lösungsmittel CDCl₃, falls nicht anders angeführt. - Elementaranalysen: Chemisches Laboratorium oder Pharmazeutisches Institut der Universität. - THF = wasserfreies Tetrahydrofuran (dest.); LDA = äquimolare Mischung von *n*-Butyllithium und Diisopropylamin; *n*-BuLi = *n*-Butyllithium, 15proz. Lösung in *n*-Hexan. - Temp. in °C.

2-Isopropyl-4-(β-isopropylamino-2-phenylethylsulfonyl)-3-phenyl-1,2-thiazetidin-1,1-dioxid-hydrochlorid (2d · HCl)

Aus 2.25 g (10 mmol) **1d** wie nachfolgend **4a**. - Ausb. 1.2 g (49%); farblose Kristalle, Schmp. 150-152° (Ethanol 70%). - IR: 3080-2300 (NH₂⁺); 1330 und 1140 cm⁻¹ (SO₂). - ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.05, 1.35 (2d, J=7Hz, 6H, Isopropyl), 1.15, 1.48 (2d, J=7Hz, 6H, Isopropylamino), 2.93 (mc, 1H, Isopropylamino), 3.46 (mc, 1H, Isopropyl), 4.1-5.1 (m, 3H, Phenethyl), 4.28, 4.75 (AX, J=5Hz, 2H, H-3, H-4), 7.2-7.9 (m, 10H, arom.), 10.25 (mc, 2H, NH₂⁺). - C₂₂H₃₁ClN₂O₄S₂ (487.1) Ber. C 54.3 H 6.42 Cl 17.3 N 5.8 S 13.2 Gef. C 54.2 H 6.37 Cl 17.4 N 5.6 S 13.3.

5,6-Dihydro-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid (4a)

Zu 1.97 g (10 mmol) **1a** werden in THF bei -78° unter N₂ mit einer Spritze durch ein Septum 6.5 ml *n*-BuLi-Lösung gegeben. Nach 30 min Rühren wird in 200 ml HCl-gesättigte NaCl-Lsg. gegeben, die organ. Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingengt. - Ausb. 1.2 g (87%); farblose Kristalle, Schmp. 213-215° (Aceton). - IR: 1360; 1320; 1170 und 1140 cm⁻¹ (SO₂). - ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.64 (s, 3H, CH₃), 3.72 (mc, 1H, H-5'), 4.04 (dd, ²J_{3,5}=14.8Hz, ⁴J_{3,5}=2.3Hz, 1H, H-5), 4.92 (dd, ²J_{3,3}=14.0 Hz, ⁴J_{3,5}=2.3Hz, 1H, H-3), 5.05 (mc, 1H, H-3'), 5.46 (dd, ³J_{5,6}=12.5Hz, ³J_{5,6}=2.0Hz, 1H, H-6), 7.4-7.53 (m, 5H, arom.). - C₁₀H₁₃NO₄S₂ (275.3) Ber. C 43.6 H 4.76 N 5.1 S 23.3 Gef. C 43.5 H 4.71 N 5.2 S 23.4. - MS (70 eV): m/z = 275 (14% M⁺), 118 (100).

1-Ethyl-5,6-dihydro-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid(4b)

Aus 2.12 g (10 mmol) **1b** wie vorstehend. - Ausb. 1.15 g (80%); farblose Kristalle Schmp. 179-181° (Ethanol). - IR: 1360; 1350; 1325; 1310; 1175; und 1140 cm⁻¹ (SO₂). - ¹H-NMR (250 MHz, [D₆]Aceton): δ (ppm) = 0.80 (t, J=7Hz, 3H, CH₃), 3.03, 3.42 (2dq, J=7Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.73 (mc, 1H, H-5'), 3.92 (dd, ²J_{5,5}=14.8Hz, ⁴J_{3,5}=1.8Hz, 1H, H-5), 4.93 (dd, ²J_{3,3}=14.0Hz, ⁴J_{3,5}=1.8Hz, 1H, H-3), 4.99 (mc, 1H, H-3'), 5.38 (dd, ³J_{5,6}=12.0Hz, ³J_{5,6}=2.2Hz, 1H, H-6), 7.4-7.6 (m, 5H, arom.). - C₁₁H₁₅NO₄S₂ (289.4) Ber. C 45.7 H 5.23 N 4.8 S 22.2 Gef. C 45.7 H 5.11 N 4.7 S 22.0. - MS (70 eV): m/z = 289 (4% M⁺), 104 (100).

1-Benzyl-5,6-dihydro-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid(4c)

Aus 2.75 g (10 mmol) **1c** wie vorstehend. - Ausb. 1.45 g (83%); farblose Kristalle Schmp. 202-203° (Ethanol). - IR: 1355; 1340; 1160 und 1135 cm⁻¹ (SO₂). - ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 3.75 (mc, 1H, H-5'), 4.12 (dd, ²J_{5,5}=14.0 Hz, 1H, H-5), 4.40 (dd, J=15.5 Hz, 2H, Ph-CH₂), 5.02 (s, 2H, H-3, H-3'), 5.45 (dd, ³J_{5,6}=12.0 Hz, ³J_{5,6}=2.2Hz, 1H, H-6), 6.8-7.6 (m, 10H, arom.). - C₁₆H₁₇NO₄S₂ (351.4) Ber. C 54.7 H 4.88 N 4.0 S 18.3 Gef. C 55.0 H 4.94 N 3.9 S 18.0. - MS (70eV): m/z = 351 (0.3%, M⁺), 91 (100).

Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung von 4a

Eine Suspension von 0.1 g (4 mmol) NaH in 20 ml DMF wird unter N₂ bei Raumtemp. mit einer Lösung von 1.1 g (4 mmol) **4a** in 40 ml DMF versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung gibt man durch ein Septum das Alkylierungsreagenz im 5-10fachen Überschuß zu und läßt die angegebene Zeit bei Raumtemp. rühren. Dann gießt man in eine Mischung von 5 ml konz. HCl und 300 ml Eiswasser, extrahiert mehrmals mit je 50 ml CH₂Cl₂, wäscht mit Eiswasser, trocknet die organ. Phase über Na₂SO₄ und engt i.Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird entweder umkristallisiert oder durch SC (Kieselgel 60, Merck Nr. 7734) gereinigt.

5,6-Dihydro-1,3-dimethyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid (5a)

Aus 4 mmol **4a** und 2 ml CH₃I wie vorstehend, 2 h. Ausb. 0.76 g (66%); farblose Kristalle, Schmp. 210° (Ethanol). - IR: 3070; 3040; 2990; 2950;

2900 (CH), 1350; 1315; 1160 und 1130 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 1.71 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H, C- CH_3), 2.66 (s, 3H, N- CH_3), 3.74 (dd, $J=15\text{Hz}$, 2H, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 4.16 (dd, $J=15\text{Hz}$, 12Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 4.80 (q, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-3), 5.44 (dd, $J=12\text{Hz}$, 2Hz, 1H, H-6), 7.48 (s, 5H, arom.). – $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ (289.4) Ber. C 45.7 H 5.22 N 4.8 S 22.2 Gef. C 45.8 H 5.20 N 4.7 S 22.1.

3-Ethyl-5,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid (5b)

Aus 2 mmol 4a und 2 ml Ethyliodid wie vorstehend, 4 h. Ausb. 0.46 g (76%), farblose Kristalle, Schmp. 194° (Ethanol). – IR: 3070; 3040; 2970; 2930; 2880 (CH); 1355; 1345; 1160 und 1130 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 1.28 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_2-CH_3), 2.31 (mc, 2H, CH_2-CH_3), 2.68 (s, 3H, N- CH_3), 3.70 (dd, $J=2\text{Hz}$, -15Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 4.15 (dd, $J=12\text{Hz}$, 15Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 4.66 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-3), 5.44 (dd, $J=2\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.46 (s, 5H, arom.). – $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$ (303.4) Ber. C 47.5 H 5.65 N 4.6 S 21.1 Gef. C 47.3 H 5.71 N 4.5 S 21.0.

3-Benzyl-5,6-dihydro-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid (5c)

Aus 2 mmol 4a und 1 ml Benzylbromid wie vorstehend, 7 h. – Ausb. 0.42 g (58%); farblose Kristalle, Schmp. 211° (Ethanol). – IR: 3060; 3030; 2980; 2940; 2870 (CH); 1370; 1345; 1335; 1325; 1315; 1150 und 1130 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 2.64 (s, 3H, N- CH_3), 3.39 (dd, $J=6\text{Hz}$, -15Hz, 1H, Benzyl), 3.63 (dd, $J=6\text{Hz}$, -15Hz, 1H, Benzyl), 3.75 (dd, $J=2\text{Hz}$, -14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 4.18 (dd, $J=12\text{Hz}$, -14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 4.96 (dd, $J=6\text{Hz}$, 6Hz, 1H, H-3), 5.49 (dd, $J=2\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.1-7.7 (m, 10H, arom.). – $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ (365.5) Ber. C 55.9 H 5.24 N 3.8 S 17.6 Gef. C 55.7 H 5.22 N 3.9 S 17.4.

5,6-Dihydro-3-isopropyl-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid (5d)

Aus 2 mmol 4a und 2 ml Isopropylbromid wie vorstehend, 50 h. – Ausb. nach SC 0.29 g (46%); farblose Kristalle, Schmp. 195° (Ethanol). – IR: 2990; 2970; 2960; 2930; 2870 (CH); 1355; 1345; 1320; 1300; 1160; 1150 und 1125 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 1.36 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H, CH (CH_3)), 2.64 (s, 3H, N- CH_3), 2.91 (mc, 1H, CH), 3.65 (dd, $J=2\text{Hz}$, -14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 4.11 (dd, $J=12\text{Hz}$, -14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 4.59 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, H-3), 5.51 (dd, $J=2\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.44 (s, 5H, arom.). – $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ (317.4) Ber. C 49.2 H 6.04 N 4.4 S 20.2 Gef. C 49.3 H 6.06 N 4.3 S 20.1.

5,6-Dihydro-1,3,3-trimethyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-2,2,4,4-tetroxid (5e)

Eine Lösung von 5.8 mmol 5a in 80 ml THF wird bei -78° durch ein Septum mit 5.8 mmol n-BuLi und dann mit 3 ml CH_3I versetzt. Nach 2-3 h Rühren und Erwärmen auf Raumtemp. wird mit 40 ml gesättigter NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert, die organ. Phase abgetrennt, mit 30 ml gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 1.06 g (60%); farblose Kristalle, Schmp. 190° (Ethanol). – IR: 3080-2830 (CH); 1350; 1310; 1160; 1155 und 1120 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 1.74 (s, 3H, C- CH_3), 1.81 (s, 3H, C- CH_3), 2.78 (s, 3H, N- CH_3), 3.60 (dd, $J=2\text{Hz}$, 14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 4.40 (dd, $J=14\text{Hz}$, 12Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 5.33 (dd, $J=2\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.49 (s, 5H, arom.). – $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$ (303.4) Ber. C 47.5 H 5.65 N 4.6 S 21.1 Gef. C 47.7 H 5.60 N 4.7 S 21.0.

5,6-Dihydro-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-3-spirocyclopropan-2,2,4,4-tetroxid (5f)

Aus 4 mmol 4a und 2 ml 1,2-Dibromethan wie vorstehend 5a, 3 1/2 h. Bei der Hydrolyse mit HCl/Eiswasser entsteht ein Niederschlag, der

abgetrennt, gewaschen, getrocknet und sc (CHCl_3 /Cyclohexan/Ethylacetat 4:1:1) getrennt wird. Bei Rf 0.53 wird 6f isoliert, bei Rf 0.32 5f. Ausb. 0.61 g (51%); farblose Kristalle, Schmp. 197° (Ethanol). – IR: 3100-2860 (CH); 1455 (CH); 1365; 1350; 1325; 1310; 1165 und 1130 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 1.67-1.91 (m, 4H, Cyclopropyl), 2.67 (s, 3H, N- CH_3), 3.79 (dd, $J=2\text{Hz}$, -15Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 4.35 (dd, $J=12\text{Hz}$, -15Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 5.68 (dd, $J=2\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.49 (s, 5H, arom.). – $^{13}\text{C-NMR}$ (20.15 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 5.75, 16.75 (t, $J(\text{C}, \text{H})=171\text{ Hz}$, CH_2-CH_2), 30.77 (q, $J(\text{C}, \text{H})=141\text{ Hz}$, $J(\text{N}, \text{C}, \text{H})=4\text{ Hz}$, N- CH_3), 49.56 (dd, $J(\text{C}, \text{H})=140\text{ Hz}$, 143Hz, C-5), 53.44 (s, C-3), 57.49 (d, $J(\text{C}, \text{H})=144\text{ Hz}$, C-6), 128.91, 129.93, 136.07 (aromat. C). – $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ (301.4) Ber. C 47.8 H 5.02 N 4.7 S 21.3 Gef. C 48.0 H 5.00 N 4.7 S 21.1.

5,6-Dihydro-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-3-spirocyclobutan-2,2,4,4-tetroxid (5g)

Aus 2 mmol 4a und 2 ml 1,3-Dibrompropan wie vorstehend 5f, 7 h. Es bildet sich bei der Hydrolyse kein Niederschlag, es wird mit CHCl_3 extrahiert wie vorstehend sc getrennt. Rf 0.48 gibt 6g und Rf 0.36 gibt 5g. Ausb. 0.33 g (53%); farblose Kristalle, Schmp. 193° (Ethanol). – IR: 3110-2820 (CH); 1470; 1445 (CH); 1335; 1350; 1320; 1310; 1170 und 1150 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.98-2.43 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.71 (s, 3H, N- CH_3), 2.78-3.21 (m, 4H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.36 (dd, $J=4\text{Hz}$, -15Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 3.86 (dd, $J=12\text{Hz}$, -15Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 5.10 (dd, $J=4\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.39 (s, 5H, arom.). – MS (70 eV): m/z = 316 (10%, M^++1), 315 (3.4, M^+), 42 (100). – $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$ (315.4) Ber. C 49.5 H 5.43 N 4.4 S 20.3 Gef. C 49.6 H 5.40 N 4.3 S 20.2.

5,6-Dihydro-1-methyl-6-phenyl-2,4,1-dithiazin-3-spirocyclopentan-2,2,4,4-tetroxid (5h)

Aus 2 mmol 4a und 2.4 ml 1,4-Dibrombutan wie vorstehend in DMF, 3 1/2 h. Ausb. 0.39 g (59%); farblose Kristalle, Schmp. 247° (CHCl_3). – IR: 3070-2880 (CH); 1575 (CH); 1355; 1340; 1330; 1305; 1155 und 1130 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.6-3.0 (m, 8H), 2.69 (s, 3H, N- CH_3), 3.35 (dd, $J=4\text{Hz}$, 14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 3.90 (dd, $J=12\text{Hz}$, -14Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 5.20 (dd, $J=4\text{Hz}$, 12Hz, 1H, H-6), 7.35 (s, 5H, arom.). – $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ (329.4) Ber. C 51.0 H 5.81 N 4.3 S 19.5 Gef. C 51.1 H 5.77 N 4.2 S 19.4.

(E)-N-(2-Bromethyl)-N-methyl-1-(2-phenylvinylsufonyl)-1-cyclopropyl-sulfonamid (6f)

Als Nebenprodukt bei der Darstellung von 5f, vorstehend. Ausb. 0.1 g (6%); farblose Kristalle, Schmp. 92° (Ethanol). – IR: 3120-2850 (CH); 1610 (C=C); 1460 (CH); 1345; 1320 und 1120 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ (ppm) = 1.81 (s, 4H, Cyclopropyl), 3.08 (s, 3H, N- CH_3), 3.45-3.93 (m, 4H, N-Bromethyl), 7.25-7.95 (m, 7H, arom., olefin.). – MS (70 eV): m/z = 408 (13%, M^+), 42 (100), weitere charakteristische Fragmente bei m/z = 410 (14, M^++2), 328 (35.5, M^+-HBr). – $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}_2$ (408.3) Ber. C 41.2 H 4.44 Br 19.6 N 3.4 S 15.7 Gef. C 41.2 H 4.41 Br 19.5 N 3.4 S 15.9.

(E)-N-(3-Brompropyl)-N-methyl-1-(2-phenylvinylsufonyl)-1-cyclobutyl-sulfonamid (6g)

Als Nebenprodukt bei der Darstellung von 5g, vorstehend. Ausb. 0.07 g (8%); farbloses Öl. – IR (Film): 3080-2870 (CH); 1610 (C=C); 1450 (CH); 1335; 1315; 1150; 1140 und 1115 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.88-2.46 (m, 4H), 2.64-3.01 (m, 7H), 3.26-3.64 (m, 4H), 7.06 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H, $\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}$), 7.3-7.6 (m, 5H, arom.), 7.69 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H, $\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}$). – MS (70 eV): m/z = 438 (7%, M^++2), 436 (6%, M^+), 356 (4, M^+-HBr), 42 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4\text{S}_2$ (436.4).

N,N-Dimethyl-1-[(1-methyl-2-phenylvinyl)sulfonyl]ethylsulfonamid (7)

Zu 10 mmol LDA in 10 ml THF werden bei -78° 2 mmol **4a** in 25 ml THF innerhalb 15 min getropft. Dann werden 1.5 ml CH_3I zugegeben. Nach 1 1/2 h Rühren und Erwärmen auf Raumtemp. wird mit 30 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, die organ. Phase abgetrennt, mit 25 ml gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet, i.Vak. eingeengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. 0.49 g (77%); farblose ölige Flüssigkeit, Sdp. 170° (0.005 mm Hg). – IR(Film): 3330 (NH); 3060-2830 (CH); 1625 (C=C); 1465 (CH); 1330; 1305; 1160; 1140 und 1125 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.83 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.38 (d, $J=2\text{Hz}$, 3H, C=C- CH_3), 2.96 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H, N- CH_3), 5.05 (q, $J=5\text{Hz}$, 1H, NH), 7.44 (s, 5H, arom.), 7.66 (q, $J=2\text{Hz}$, 1H, Cl=CH). – $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_2$ (317.4) Ber. C 49.2 H 6.04 N 4.4 S 20.2 Gef. C 49.0 H 6.02 N 4.5 S 20.1.

7-(2-Piperidinmethylsulfonyl)-1-aza-8-thiabicyclo[4.2.0]octan-8,8-dioxid (9b)

Zu einer Lösung von 1.6 g (10 mmol) **8b** in 100 ml THF werden bei -78° 10 mmol n-BuLi langsam getropft. Nach 3 min Rühren wird die kalte Lösung mit gesättigter NaCl -Lsg. extrahiert, die organ. Phase über Na_2SO_4 getrocknet, i.Vak. vollständig eingeengt, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, filtriert und i.Vak. eingeengt. Ausb. 1.05 g (65%); farblose Kristalle, Schmp. $168\text{--}169^{\circ}$ (Methanol). – IR: 3280 (NH); 1330; 1310; 1165; 1140; 1130 und 1120 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): δ (ppm) = 1.1-2.2 (m, 12H, $6\times\text{CH}_2$), 2.18 (s, 1H, NH), 2.60 (ddd, $J=13.5\text{Hz}$, 12Hz, 3Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-13$), 3.01 (ddd, $J=15\text{Hz}$, 12Hz, 4.5Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-2$), 3.09 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 2.2Hz, 1H, H-10), 3.10 (mc, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-13$), 3.21 (tt, $J=11\text{Hz}$, 2.2Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-11$), 3.59 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 11Hz, 1H, H-10), 3.67 (mc, $J=15\text{Hz}$, 4.5Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-2$), 4.05 (ddd, $J=11.3\text{Hz}$, 4.8Hz, 2Hz, 1H, H-6), 5.42 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H, H-7). – $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (322.5) Ber. C 44.7 H 6.88 N 8.7 S 19.9 Gef. C 45.0 H 6.80 N 8.6 S 19.7. – MS (70eV): m/z = 323 (0.9%, M+1), 258 (0.4, M- SO_2), 84 (100).

(-)-1-Aza-2,4-dithiabicyclo[4.3.0]nonan-2,2,4,4-tetroxid (10a)

Eine Lsg. von 1.5 g (10 mmol) (S)-**8a** in 100 ml THF wird bei -78° mit 10 mmol n-BuLi versetzt, 3 min gerührt, mit 100 ml gesättigter NaCl -Lösung versetzt, die organ. Phase abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. – Ausb. 0.8 g (70%); farblose Kristalle, Schmp. $198\text{--}199^{\circ}$ (Methanol). – $[\alpha]_D = -2.0$ ($c=3.5$ in Acetonitril). – IR: 2980; 2910 (CH); 1330; 1310; 1160 und 1130 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1.7-2.4 (m, 4H, CH_2-7 , CH_2-8), 3.15 (dd, $J=14\text{Hz}$, 11Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 3.40 (mc, 2H, CH_2-9), 3.44 (ddd, $J=14\text{Hz}$, 6Hz, 2.5Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 3.90 (mc, 1H, H-6), 4.90 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-3$), 5.28 (dd, $J=14\text{Hz}$, 2.5Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-3$). – $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}_2$ (225.3) Ber. C 32.0 H 4.92 N 6.2 S 28.5 Gef. C 32.0 H 4.86 N 6.4 S 28.2.

1-Aza-2,4-dithiabicyclo[4.4.0]decan-2,2,4,4-tetroxid (10b)

a) Aus 1.6 g (10 mmol) **8b** wie vorstehend, jedoch wird der NaCl -Lösung 1.6 ml konz. HCl zugesetzt und die Hydrolyse erst nach 1 h Rühren bei Raumtemp. vorgenommen. – Ausb. 0.7 g (59%). – b) 0.8 g (2.5 mmol) **9b** werden in 50 ml THF bei 0° mit 2.5 mmol n-BuLi versetzt, 1 h bei Raumtemp. gerührt, und wie unter a) aufgearbeitet. – Ausb. 0.34 g (57%);

farblose Kristalle, Schmp. $224\text{--}225^{\circ}$ (Methanol). – IR: 2990; 2960; 2920; 2880 (CH); 1365; 1360; 1350; 1330; 1315; 1170 und 1140 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1.24-1.59 (m, 3H, $\text{H}_{\text{ax}}-8$, $\text{H}_{\text{ax}}-9$), 3.32 (mc, 2H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$, $\text{H}_{\text{eq}}-10$), 3.69 (dd, $J=14.5\text{Hz}$, 12Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 4.14 (mc, $J=12\text{Hz}$, 4Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-6$), 4.86 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-3$), 5.41 (dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-3$). – $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$ (239.3) Ber. C 35.1 H 5.47 N 5.8 S 26.8 Gef. C 35.4 H 5.57 N 5.7 S 26.6.

1-Aza-9,11-dithiabicyclo[5.4.0]undecan-9,9,11,11-tetroxid (10c)

Aus 1.75 g (10 mmol) **8c** wie vorstehend **10a**. – Ausb. 0.7 g (55%); farblose Kristalle, Schmp. 220° (Methanol). – IR: 2990; 2930; 2860 (CH); 1360; 1350; 1335; 1315; 1170 und 1140 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1.1-2.5 (m, 8H), 2.8-3.7 (m, 4H, CH_2-5 , CH_2-11), 3.97 (mc, 1H, H-6), 4.85 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-3$), 5.24 (dd, $J=14\text{Hz}$, 3Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-3$). – $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ (253.3) Ber. C 37.9 H 5.97 N 5.5 S 25.3 Gef. C 37.8 H 5.99 N 5.4 S 25.2.

7-(N-Benzoyl-2-piperidinmethylsulfonyl)-1-aza-8-thiabicyclo[4.2.0]octan-8,8-dioxid (11b)

Zu einer Lösung von 1.6 g (10 mmol) **8b** in 100 ml THF werden bei -78° 10 mmol n-BuLi langsam zugetropft. Nach 3 min Rühren wird die kalte Lösung mit 1.5 g (10 mmol) Benzoylchlorid in 10 ml THF versetzt, nach einigen min mit gesättigter NaCl -Lösung versetzt und wie bei **9b** beschrieben aufgearbeitet. – Ausb. 1.6 g (76%); farblose Kristalle, Schmp. 183° (Methanol). – IR: 2940; 2860 (CH); 1630 (C=O); 1325; 1315; 1170 und 1140 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.25-2.15 (m, 12H), 2.8-4.2 (m, 7H), 5.50 (mc, 1H, CH- SO_2), 7.42 (mc, 5H, arom.). – $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (426.5) Ber. C 53.5 H 6.14 N 6.6 S 15.0 Gef. C 53.8 H 6.05 N 6.5 S 15.1.

Literatur

- H.-H. Otto und P. Schwenckraus, *Tetrahedron Lett.* **23**, 5389 (1982).
- H.-H. Otto und E. Meyle, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 281 (1983).
- E. Meyle, E. Keller und H.-H. Otto, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 802.
- J.M. Atkins und E.M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2502 (1967); **90**, 4744 (1968); **94**, 6135 (1972).
- W.M. Williams und E.M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4386 (1972); *J. Org. Chem.* **38**, 1249 (1973).
- T. Nagai, T. Shinjaki, M. Inagaki und T. Ohshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 1102 (1979).
- J.A. Kloek und K.L. Leschinsky, *J. Org. Chem.* **45**, 721 (1980).
- O. Tsuge und S. Iwanami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 3543 (1970).
- T. Hiraoka und T. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48**, 480 (1975).
- J. Chanet-Ray und R. Vessiere, *Org. Prep. Proced. Int.* **18**, 157 (1986) (Übersicht).
- W.E. Truce und D.J. Vrencur, *Can. J. Chem.* **47**, 860 (1969).
- E.J. Corey und M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1345 (1965).
- E.M. Kayser und P.L.A. Knutson, *J. Org. Chem.* **40**, 1342 (1975).
- H.-J. Bergmann, R. Mayrhofer und H.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 203 (1986).
- E. Meyle und H.-H. Otto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1084.
- H. Plagge, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung.
- H.-H. Otto, R. Mayrhofer und H.-J. Bergmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1152.

[Ph509]