

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 826–829 (1986)

2,6-Dithia-1,3,5-7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan-2,2,6,6-tetroxide¹⁾

Jürgen Dusemund^{*)**)} und Thomas Schurreit

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 2. August 1985

Die Sulfamide **2** reagieren mit Paraformaldehyd in TFA über **3** und **4** zu den Titelverbindungen **5**. Das Produkt der Reaktion von **2** mit Formaldehyd in Wasser besitzt nicht, wie bisher angenommen, die Struktur **1**, sondern die Struktur **4**.

2,6-Dithia-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonane-2,2,6,6-tetroxides

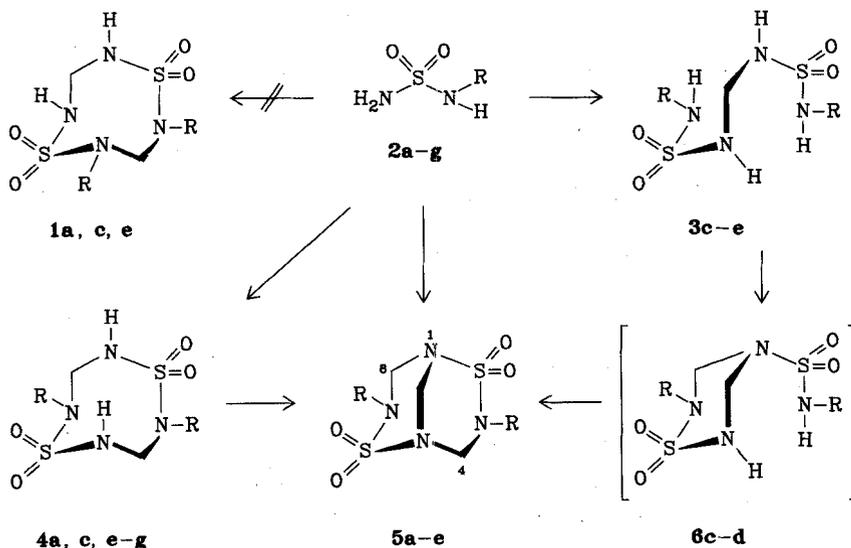
The sulfamides **2** react with paraformaldehyde in TFA via **3** and **4** to give the title compounds **5**. The product of the reaction from **2** with formaldehyde in water is not **1**, as suggested before, but **4**.

Die Monoalkylsulfamide **2c** und **e** reagieren unter Säurekatalyse im wäßrigen Milieu mit Formaldehyd im Molverhältnis 2 : 1 zu **3c** bzw. **3e**. Dem Reaktionsprodukt von **2c** bzw. **e** mit einem Formaldehyd-Überschuß haben wir die Dithiatetrazocinstruktur **1c** bzw. **1e** zugeschrieben, da diese Substanzen auch aus **3c** bzw. **e** und Formaldehyd entstanden²⁾. Die im salzsauren Milieu unbeständigen Alkoxysulfamide **2f** und **g** konnten wir in TFA mit Paraformaldehyd (PFA) zu den 2,6-disubstituierten Heterococinen **4f** und **g** umsetzen³⁾.

Zur Klärung der Frage, ob dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten durch einen Lösemittel- oder Substituenteneffekt bedingt ist, haben wir **2a–e** in TFA mit 1,5 Äquiv. PFA umgesetzt und dabei in guten Ausbeuten die Bicyclen **5a–e** erhalten.

In den ¹H-NMR-Spektren von **5a–e** werden die Methylenprotonen in Position 4 und 8 als ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 13.5 Hz im Bereich von $\delta = 4.5\text{--}4.9$ ppm registriert. Die Protonen der verbrückenden Methylengruppe erscheinen als Singulett im Bereich zwischen $\delta = 5.3$ und 5.4 ppm. In den ¹³C-NMR-Spektren von **5a–e** werden für die drei Methylen-C-Atome 2 Signale registriert: Das Brücken-C-Atom (C-9) wird in allen Bicyclen bei $\delta = 68$ ppm registriert. Die äquiv. C-Atome in Position 4 und 8 treten im Bereich von 60 bis 67 ppm auf. Sperrige Substituenten in 3- und 7-Position wie Isopropyl- oder Cyclohexyl-Gruppen bewirken im ¹H-NMR-Spektrum eine Erhöhung der AB-Verschiebungsdifferenz. In den ¹³C-NMR-Spektren ist eine Hochfeldverschiebung des Signals für C-4 und C-8 zu beobachten, während die chemische Verschiebung von C-9 unbeeinflusst bleibt (s. Tab. 2 u. 3).

⁺⁺⁾ Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F. Eiden, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.



1-6	a	b	c	d	e	f	g
R	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅

Bei der Umsetzung von **2a** gelang außerdem die Isolierung von **4a**, in dessen ¹³C-NMR-Spektrum für beide Ring-C-Atome nur ein Signal bei $\delta = 59.3$ ppm registriert wird. Für das Isomere **1a** wären dagegen zwei Signale zu erwarten. Da **4a** auch durch Umsetzung von **2a** mit Formaldehyd im wässrigen Milieu entstand, kamen Zweifel an der Richtigkeit der Strukturen **1c** und **e** auf. Tatsächlich weist das ¹³C-NMR-Spektrum vom vermeintlichen **1c** anstelle von sechs nur fünf Signale auf: vier für die C-Atome der Butylgruppe und eines bei $\delta = 55.8$ ppm für beide Ring-C-Atome. Somit sind die aus **2** und **3c** bzw. **e** mit Formaldehyd im wässrigen Milieu erhaltenen Verbindungen keine 2,4-, sondern 2,6-disubstituierte Dithiatetrazocine. Hieraus zugängliche Dimethylierungsprodukte²⁾ sind demnach als 4,8-Dimethylderivate zu formulieren.

Es gelang der Nachweis, daß **4a**, **c** und **e** mit PFA in TFA quantitativ in **5a**, **c** und **e** überführt werden können. Ob die Bildung von **5** auch über ein Thiatriazin **6** erfolgen kann, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Wir erhielten nämlich bei der Umsetzung von **3e** mit PFA/TFA ein Reaktionsgemisch, das dc neben **4e** und **5e** eine weitere Substanz auswies, die bisher nicht in reiner Form isoliert werden konnte. Wird dieses Gemisch erneut mit PFA/TFA behandelt, entsteht ausschließlich **5e**, ein Hinweis, daß auch die unbekannte Substanz zum Bicyclus reagiert hat.

Diese Befunde zeigen, daß sowohl Alkyl- als auch Alkoxyulfamide unabhängig vom Lösemittel regioselektiv durch dimerisierende Cyclokondensation nach dem Prinzip der α -Ureidoalkylierung zu 2,6-disubstituierten Dithiatetrazocinen reagieren.

Dem Fonds der Chemie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

3,7-Dialkyl-2,6-dithia-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonan-2,2,6,6-tetroxide 5a-e

A: Eine Lösung von 10 mmol Sulfamidkomponente **2** und 450 mg Paraformaldehyd (PFA) in 30 ml TFA wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. Aus dem Ansatz von **2d** kristallisierte **5d** aus, ansonsten wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Nach 5 h wurde abgesaugt und umkristallisiert.

B: Wie bei A beschrieben aus 3 mmol **3c-e** und 180 mg PFA in 10 ml TFA.

C: Wie bei A beschrieben aus 2 mmol **4a, c** bzw. **e** und 60 mg PFA in 5 ml TFA (s. Tab. 1-3).

Tab. 1: Verbindungen 5a-5e

Substanz Summenformel (Molare Masse)	Schmp. umkristallisiert Ausbeute (% d. Th.)	Ber.:		
		Gef.: C	H	N
5a C ₅ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₂ (256.3)	215° Aceton/Petrolether (78)	23.4 23.5	4.72 4.80	21.9 21.8
5b C ₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂ (312.4)	242° Aceton (88)	34.6 34.6	6.45 6.57	17.9 17.8
5c C ₁₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₂ (340.5)	114° Ethanol (75)	38.8 38.8	7.11 7.29	16.5 16.5
5d C ₁₅ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂ (302.5)	288° DMFA (70)	45.9 45.9	7.19 7.31	14.3 14.4
5e C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂ (408.5)	104° Ethanol (65)	50.0 49.9	4.93 4.93	13.7 13.7

Tab. 2: ¹H-NMR-Daten von 5a-5e (δ/ppm); [D₆]DMSO

Substanz	4- u. 8-CH ₂	9-CH ₂	R
5a	4.69; 4.63	5.35	2.8(s)
b	4.82; 4.54	5.32	4.05(m); 1.16 u. 1.14 (je d)
c	4.76; 4.66	5.35	3.29(t); 1.8-0.8(m)
d	4.81; 4.57	5.31	3.6-3.5(m); 1.78-0.97(m)
e	4.79; 4.72	5.43	4.45 u. 4.14 (AB, J = 15 Hz); 7.43-7.32

Tab. 3: ^{13}C -NMR-Daten von **5a-e** (δ /ppm); $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

	C-4 u. C-8	C-9	R
5a	66.7(t)	68.8(t)	34.6(q)
b	59.8(t)	68.2(t)	47.2(d); 19.5(q)
c	65.3(t)	68.7(t)	48.1; 29.9 und 19.1 (je t); 13.3(q)
d	60.9(t)	68.1(t)	55.5; 30.1; 29.4; 25.3; 25.1 u. 24.5
e	65.2(t)	68.7(t)	51.8(t); 127.9(d); 128.5(d); 135.4(s)

2,6-Dimethyl-perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocin-1,1,5,5-tetroxid (4a)

5 mmol **2a** und 150 mg PFA wurden in 20 ml TFA 30 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde zur Abtrennung von **5a** zweimal mit 20 ml Chloroform ausgekocht. Der Rückstand lieferte aus Aceton/Petrolether farblose Nadeln vom Schmp. 199–200°. Ausb.: 60 % d. Th. $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (244.3) Ber. C 19.7 H 4.95 N 22.9; Gef. C 19.6 H 5.00 N 22.8. – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8.27 (t, 2H austauschbar, NH), 5.5–3.8 (m, 4H, 3- und 7- CH_2), 2.74 (s, 6H, $-\text{CH}_3$). ^{13}C -NMR- $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 59.3 (t, C-3 und C-7), 32.4 (q, $-\text{CH}_3$).

2,6-Dibutyl-perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocin-1,1,5,5-tetroxid (4c)

^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 55.8 (t, C-3 und C-7), 42.5, 29.1, 19.3 (je t) und 13.6 (q).

Literatur

7. Mitt. über Reaktionen mit Sulfamid; 6. Mitt.: J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 600 (1977).
- J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 404 (1977).
- Dissertation T. Schurreit, FU Berlin 1984.