

Bicyclische β -Sultame: Darstellung aus monocyclischen β -Aminothiolen und einige Eigenschaften

Peter Schwenkkras und Hans-Hartwig Otto*

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

Eingegangen am 3. März 1989

2-Cyclaminmethanole **3** werden in 2-Cyclaminmethanthiole **7** umgewandelt, aus denen durch oxidative Chlorierung cyclisch substituierte Taurinsäurechloride **8** zugänglich sind. Durch Behandlung mit Basen werden **8** in die bicyclischen β -Sultame **9** überführt. Spektroskopische Eigenschaften und Solvolyseverhalten von **9** werden diskutiert.

Bicyclische β -Sultams: Synthesis from Monocyclic β -Aminothiols and Some Properties

The cyclamine methanethiols **7** are prepared from the corresponding alcohols **3** and oxidatively transformed by treatment with chlorine into the cyclic substituted taurinechlorides **8**. Upon treatment with bases, **8** is cyclized yielding the bicyclische β -sultams **9**. Some spectroscopic properties and the solvolysis of **9** are briefly discussed.

Bicyclische β -Sultame sind eine bisher wenig untersuchte Gruppe cyclischer Sulfonamide. Nur einzelne Beispiele sind in der Lit.^{1,2)} erwähnt. Wir beschreiben hier erstmals ein generelles Verfahren zu ihrer Darstellung³⁾ und berichten über einige Reaktionen und spektroskopische Eigenschaften.

Die β -Aminothiolen **7** eignen sich gut als Edukte zur Darstellung der bicyclischen β -Sultame **9**. Sie können im Prinzip aus entspr. substituierten 2-Aminoethanhalogeniden und NaHS nach Lit.⁴⁾ dargestellt werden. Diese Methode liefert jedoch bis auf Ausnahmen schlechte Ausbeuten, so daß die Darstellung besser über Isothiuroniumsalze und deren alkalische Hydrolyse⁵⁾ erfolgt. Weiter ist die Darstellung möglich durch Aminolyse von Thiirananen⁶⁾ oder Ethyl 2-mercaptoethylcarbonat^{6,7)} und aus Aziridinen mit H_2S ^{2,8)}. Von diesen Möglichkeiten sind nur die Mercaptansynthesen aus Halogenalkanen für die direkte Bildung 2,3-überbrückter bicyclischer β -Sultame anwendbar, da nur hier die Möglichkeit besteht, cyclische sekundäre Amine zu erhalten.

Die Darstellung von 2-Piperidinmethanthiol (**7b**) und 2-Pyrrolidinmethanthiol (**7a**) wurde erstmals von *Searles Jr.* et al.⁹⁾ beschrieben. Sie erfolgt aus den Aminoalkoholen **3** über die Bromide **4**, die Isothiuroniumsalze **5** und deren alkalische Hydrolyse. Wie **3b** ist auch (S)-(+)-2-Pyrrolidinmethanol (**3a**) kommerziell erhältlich¹⁰⁾. Sein hoher Preis macht jedoch die Darstellung aus dem preiswerten L-Prolin (**1a**) durch Reduktion mit $LiAlH_4$ ¹¹⁾ lohnend. Die Synthese der Bromide **4a** und **4b** gelingt nach Lit.⁹⁾ durch Einwirkung von PBr_3 auf die Hydrobromide von **3a** und **3b** bei Raumtemp. nur in mäßigen Ausbeuten. Wir fanden, daß durch

Erhitzen des Reaktionsansatzes die Ausbeuten auf über 90% gesteigert werden können. Die Isothiuroniumsalze **5** liegen als bicyclische 2-Imino-1,3-thiazolidin-hydrobromide vor und sind nur schwer von überschüssigem Thioharnstoff abzutrennen. **5b** kristallisiert mit 1 Mol Thioharnstoff. Sie lassen sich jedoch als Rohprodukte durch Aminolyse mit Tetraethylenpentamin in die Aminothiolen **7** überführen.

Auch die Darstellung von 2-Azepanmethanthiol (**7c**) ist aus Ethyl 7-oxo-2-azepancarboxylat (**2**) nach einem analogen Schema möglich. **2** wird in einer *Schmitt*-Umlagerung aus Ethyl 2-oxocyclohexancarboxylat mit NaN_3 erhalten¹²⁾, mit $LiAlH_4$ in guter Ausbeute in den Aminoalkohol **3c** überführt, aus dem über die Bromverbindung **4c** das Isothiuroniumsalz **6** entsteht. Im Gegensatz zu **5** liegt **6** offenkettig als Dihydrobromid vor, aus dem durch Aminolyse **7c** dargestellt wird.

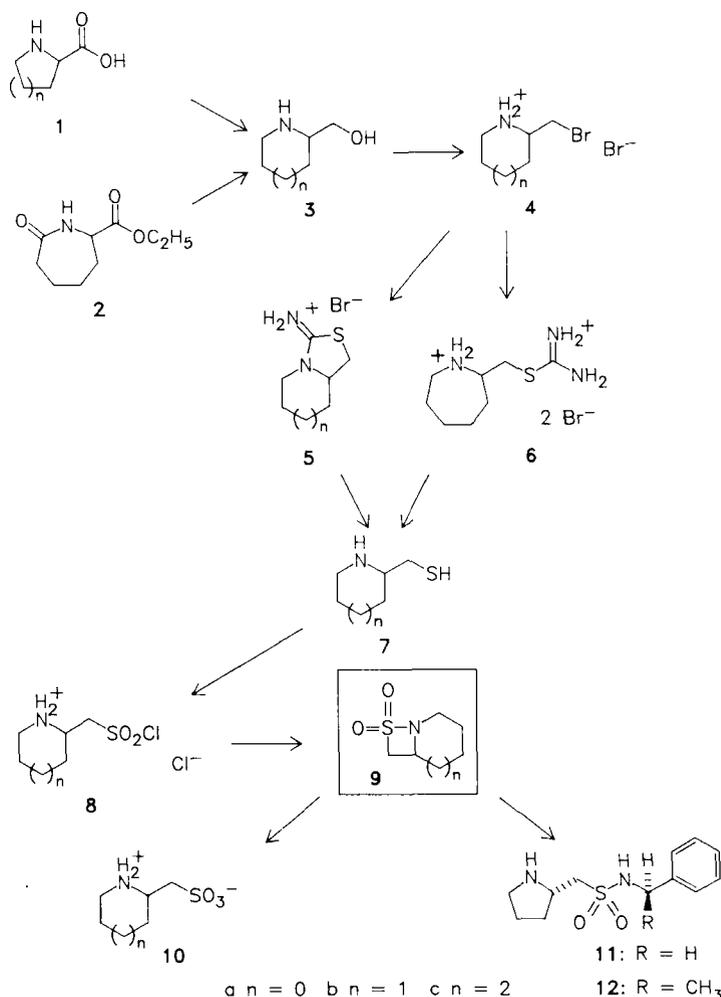
Die β -Aminothiolen werden vorteilhaft durch Sublimation isoliert und gereinigt. Sie sollen möglichst bald umgesetzt werden, da bei längerer Lagerung, vor allem an der Luft, Oxidation zu Disulfiden erfolgt. Dieses führt zu einer langsamen Verflüssigung der Produkte.

Durch oxidative Chlorierung lassen sich β -Aminothiolen in Sulfonsäurechlorid-hydrochloride überführen und dann in wasserfreien Lösungsmitteln basisch cyclisieren¹³⁾. Der erste Schritt der Reaktion, die Darstellung der Sulfonsäurechloride, gelingt aus Isothiuroniumsalzen nur dann, wenn diese nicht Teil eines Thiazolidinringes sind; in solchen Fällen führt die Reaktion nur bis zur Sulfonsäure¹⁴⁾. Es ist daher vorteilhaft, in allen Fällen zunächst das freie β -Aminothiol darzustellen und auf die direkte oxidative Chlorierung der Isothiuroniumsalze zu verzichten.

7 lassen sich durch trockenes HCl in CCl_4 in die Hydrochloride überführen, die unter Zusatz einer Ethanol-Wasser Mischung im Zweiphasensystem bei einer $10^\circ C$ nicht übersteigenden Temp. in die Sulfochloride **8** umgewandelt werden. Letztere können als stabile, aus Aceton umkristallisierbare Substanzen längere Zeit im geschlossenen Gefäß aufbewahrt werden.

Tab.1: IR-Daten von **9** aus KBr-Spektren (cm^{-1})

Verbindung	C-H	asym. SO_2	sym. SO_2
9a	3035, 2980	1320	1150
	2960, 2890		
9b	3060, 2960	1305, 1290	1150
	2950, 2860		
9c	3040	1310	1165, 1145
	2930, 2860		



Die Darstellung der bicyclischen β -Sultame **9** schließlich gelingt, wenn **8** in trockenem CHCl₃ bei 0°C mit ammoniakalischem Chloroform bis zur schwach alkalischen Reaktion durch Zutropfen versetzt wird. Bei **9** handelt es sich um niedrig schmelzende, sehr hydrolyseempfindliche Substanzen, die nur unter absolutem Feuchtigkeitsausschluss über längere Zeit haltbar sind.

Das aus L-Prolin erhaltene **8a** zeigt eine konstante spez. Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -8.1^\circ$. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch mit (S)-(+)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol¹⁵ und gab eine optische Reinheit von >95% ee.

In den IR-Spektren von **9** fallen zwei Besonderheiten auf. So findet man stets (Tab.1) eine C-H-Schwingung bei >3000 cm⁻¹. Diese zeigen auch Spektren von Cyclopropanen und Oxiranderivaten¹⁶ sowie andere, C-4 unsubstituierte β -Sultame¹⁷⁻¹⁹. Die Verschiebung dürfte durch eine Änderung der Hybridisierung zu höherem s-Anteil verursacht werden²⁰ und damit ein Ausdruck der Ringspannung sein. In Übereinstimmung damit wurden bei Röntgenstrukturuntersuchungen anderer C-4-unsubstituierter β -Sultame^{21,22} an C-4 C-H-Bindungslängen von 84 und 107 pm gemessen. Weiter ist im Gegensatz zur symmetrischen SO₂-Schwingung, die im typischen Bereich erscheint, die asymmetrische Streckschwingung deutlich zu tieferen Wellenzahlen verschoben²² im Vergleich zu offenkettigen Sulfoamiden²³ oder größeren Sultamen²⁴. Dies dürfte, ebenfalls durch die

Ringspannung verursacht, auf eine verminderte Mesomeriefähigkeit der Sulfonamidgruppe deuten, was durch die Hydrolyseempfindlichkeit bestätigt wird.

In den ¹H-NMR-Spektren von **9** können nur die Signale der zur SO₂-Gruppe α -ständigen Protonen, des Brückenkopfprotons und der Protonen an C-2 zugeordnet werden. Diese Werte und die dazugehörigen Kopplungen, berechnet nach der Methode der effektiven Larmorfrequenzen²⁵, sind in Tab.2 zusammengefaßt. Die Kopplungen zwischen α -ständigen Protonen und dem Brückenkopfproton liegen in

Tab.2: ¹H-NMR-Daten von **9**, Auswahl aus 80 MHz-, * 250 MHz-Spektren in CDCl₃, ** 250 MHz-Spektren in CDCl₃/[D₆]Benzol 1:1

Verbindung	δ (ppm)			J (Hz) ^o		
9a	5-H	6-H	6'-H	² J	³ J _{cis}	³ J _{trans}
	* 3.85	3.94	4.43	12.8	7	4.2
9b	** 3.26	3.22	3.77	13.5	8.2	4.5
	6-H	7-H	7'-H			
9c	3.40-3.80	3.63	4.28	12	7	2
	7-H	8-H	8'-H			
	3.60	3.77	4.15	12	7.5	4

^o berechnete Werte

guter Näherung im Bereich derjenigen bei 3-monosubstituierten Thietan-1,1-dioxiden²⁶, die einen Faltungswinkel von 18° aufweisen. In Übereinstimmung mit den aus den Kopplungen nach der *Karplus-Conroy*-Beziehung erhaltenen Torsionswinkeln von 40° und 95° nehmen wir daher für den Sultamring in **9** eine etwas stärkere Faltung an (zwischen 25 und 30°).

Während die Hydrolyse offenkettiger Sulfonamide drastische Bedingungen erfordert²⁷, hydrolysieren cyclische Sulfonamide wesentlich leichter^{28,29}. Monocyclische β -Sultame sind noch hydrolyseempfindlicher. Sie werden etwa doppelt so schnell verseift wie monocyclische entspr. β -Lactame²². So wundert es nicht, daß **9a** und **9c** beim Lösen in Wasser sofort in die Aminosulfonsäuren, substituierte Taurine, **10a** und **10c** übergehen. **9b** ist stabiler, es geht erst unter Säurezusatz in das Taurin **10b** über. Im Gegensatz dazu steht die Tatsache, daß es uns nicht gelang, durch Alkoholyse aus **9** Taurinester zu gewinnen. Auch die Aminolyse unterbleibt bei Raumtemp., mit Benzylamin konnten wir aus **9a** erst durch längeres Erhitzen das Taurinamid **11** darstellen. Die Reaktion mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin war nach mehreren h noch unvollständig. ¹H-NMR-spektroskopisch konnte allerdings auch auf diesem Wege die Enantiomerenreinheit von **9a** bestätigt werden. Über Reaktionen von **9** mit Butyllithium ist an anderer Stelle bereits berichtet worden³⁰.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, und der Chemie Linz AG für die uns gewährte Unterstützung. Herrn Dr. Dieter Hunkler, Chemisches Laboratorium Freiburg, sei für die Aufnahme der 250 MHz-NMR-Spektren besonders gedankt.

Experimenteller Teil

Schmelzp. (unkorr.): Linström-Block.- IR-Spektren (KBr, CHCl_3): Perkin-Elmer IR 1310, Beckmann IR 4240, Beckmann IR 33; Werte, falls nicht anders angegeben, aus KBr-Spektren; der Hinweis "Aromat" in IR-Spektren bezeichnet die Lagen der Resonanzbanden aromatischer C=C-Schwingungen sowie aromatischer CH-Deformationsschwingungen.- ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, Bruker WP 80, Bruker WP 250; inn. Stand. TMS; chem. Verschiebung in δ (ppm): $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ (ppm); δ -Werte, falls nicht anders angegeben, aus 80 MHz-Spektren in CDCl_3 .- ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 80 (20.15 MHz); inn. Stand. TMS: Werte in δ (ppm): $\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ (ppm), falls nicht anders angegeben, aus C-H-gekoppelten Spektren in CDCl_3 .- Massenspektren: Finnigan GC MS 4000.- Elementaranalysen: Pharmazeutisches Institut, Chemisches Laboratorium oder Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg.- THF = wasserfreies Tetrahydrofuran (über CaCl_2 vortrocknet, über LiAlH_4 destilliert).- Reaktionen bei -78°C (Trockeneis/ H_3COH) wurden in einer abgeflamten Apparatur unter N_2 durchgeführt.- SC: "Kieselgel 60", Merck Nr. 7734 (0.063 - 0.200 mm).- Flash-Chromatographie "Kieselgel 60" Merck Nr. 9385 (0.040 - 0.063 mm).- LDA = äquimolare Mischung von n-Butyllithium und Diisopropylamin; n-BuLi = n-Butyllithium, 15proz. Lösung in n-Hexan; CTMS = Chlortrimethylsilan.- Temp. in $^\circ\text{C}$.

Für die sc Trennungen wurden im allgemeinen 30 g Kieselgel 60 verwendet. Bei größeren Ansätzen erfolgte die Reinigung mit 20 g Kieselgel pro g Produkt.

Allgemeine Vorschrift zur Bromierung der Aminoalkohole **3**

0.1 mol **3** werden in 20 ml Wasser gelöst und mit 18.8 g (0.11 mol) einer 47.5proz. HBr versetzt. Nach beendeter Reaktion wird i. Vak. eingeeengt

und der Rückstand mit 13.5 g (0.05 mol) PBr_3 versetzt. Nach einigen min setzt die Reaktion unter Erwärmung und HBr-Entwicklung ein. Gegen Ende wird erwärmt, wobei das Reaktionsgemisch langsam fest wird. Man wäscht mit Ether und kristallisiert aus Ethanol.

(S)-(-)-2-Bromethylpyrrolidin-hydrobromid (**4a**)

Aus 10.1 g (0.1 mol) (S)-2-Pyrrolidinmethanol.- Ausb. 22.1 g (90%); farblose Nadeln, Schmp. $121-123^\circ$ (Lit.⁹ $123-124^\circ$) (Ethanol).- $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32.6^\circ$ (c = 3.3 in Methanol).

(RS)-2-Bromethylpiperidin-hydrobromid (**4b**)

Aus 11.5 g (0.1 mol) 2-Piperidinmethanol.- Ausb. 22.3 g (86%); farb. Nadeln, Schmp. $191.5-193^\circ$ (Lit.⁹ $191-192^\circ$) (Ethanol).

(RS)-2-Bromethylazepan-hydrobromid (**4c**)

Aus 12.9 g (0.1 mol) 2-Azepanmethanol¹².- Ausb. 24.8 g (91%); farb. Nadeln, Schmp. $163-165^\circ$ (Ethanol).- $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}$ (273.0) Ber. C 30.8 H 5.54 Br 58.5 N 5.1 Gef. C 30.8 H 5.47 Br 58.3 N 5.2.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Isothiuroniumsalze

0.1 mol **4** und 8.4 g (0.11 mol) Thioharnstoff werden in 150 ml absol. (wichtig!) Ethanol gelöst und 5 h unter Rückfluß erhitzt. In der Kälte fällt das Isothiuroniumsalz aus und wird aus Ethanol umkristallisiert.

(S)-2-Imino-1-aza-3-thiabicyclo[3.3.0]octan-hydrobromid (**5a**)

Aus 24.5 g (0.1 mol) **4a**. Reaktionszeit 24 h.- Ausb. 18.9 g (85%); farblose Kristalle, Schmp. $230-240^\circ$ (Lit.⁹ $243-244^\circ$) (Ethanol).

(RS)-9-Imino-1-aza-8-thiabicyclo[4.3.0]nonan-hydrobromid-thioharnstoff (**5b**)

Aus 25.9 g (0.1 mol) **4b** und 16.8 g (0.22 mol) Thioharnstoff.- Ausb. 27.0 g (86%); farblose Kristalle, Schmp. $148-150^\circ$ (Lit.⁹ $153-153.5^\circ$) (Ethanol).

(RS)-S-2-Azepanmethylisothiuroniumbromid-hydrobromid (**6**)

Aus 27.3 g (0.1 mol) **4c**.- Ausb. 18.8 g (54%); farblose Kristalle, Schmp. $151-152^\circ$ (Ethanol).- IR: $3300-2350$ (NH); 1650 ; 1635 cm^{-1} (C=N).- $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$ (349.1) Ber. C 27.5 H 5.48 Br 45.8 N 12.0 S 9.2 Gef. C 27.6 H 5.45 Br 45.5 N 12.2 S 9.3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Aminothiole **7**

30 mmol Isothiuroniumsalz und 9.5 g (50 mmol) Tetraethylenpentamin werden in 100 ml absol. Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im schwachen Vakuum wird das Produkt aus dem öligen Rückstand bei 0.5 Torr und einer Ölbadtemp. von 130°C in eine gekühlte Vorlage sublimiert.

(S)-(+)-2-Pyrrolidinmethanthiol (**7a**)

Aus 6.7 g (30 mmol) **5a**.- Ausb. 1.8 g (51%); farblose Kristalle, Schmp. $64-67^\circ$ (Lit.⁹ $65-66^\circ$) (Sublimation).- $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.1^\circ$ (c = 2.6 in Methanol).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.30-2.15 (m, 4H, 3-H und 4-H), 1.90 (s, 2H, NH und SH), 2.57 (d, J = 6 Hz, 2H, CH_2S), 2.90 (mc, 2H, CH_2N), 3.17 (mc, 1H, CHN).

(RS)-2-Piperidinmethanthiol (**7b**)

Aus 9.4 g (30 mmol) **5b**.- Ausb. 3.1 g (79%); farblose Kristalle, Schmp. $57-59^\circ$ (Lit.⁹ $65-66^\circ$) (Sublimation).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 0.90-1.90 (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$), 2.70 (s, 2H, NH und SH), 2.33-2.80 (m, 4H, CH_2S und CH_2N), 3.12 (mc, 1H, CHN).

(RS)-2-Azepanmethanthiol (7c)

Aus 10.5 g (30 mmol) **6**.- Ausb. 2.7 g (62%); farblose Kristalle, Schmp. 59-61° (Sublimation).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.63 (mc, 8H, -(CH₂)₄-), 1.73 (s, 2H, NH und SH), 2.55 (d, J = 5 Hz, 2H, CH₂S), 2.15-3.15 (m, 3H, CH₂-N-CH).- C₇H₁₃NS (145.3) Ber. C 57.9 H 10.41 N 9.6 S 22.1 Gef. C 58.1 H 10.50 N 9.8 S 21.8.

Allgemeine Vorschrift zur oxidativen Chlorierung der Aminothiole

Eine Lösung von 20 mmol **7** in 80 ml CCl₄ wird mit HCl gesättigt. Nach Zugabe von 40 ml 96proz. Ethanol sättigt man mit Chlorgas, wobei die Reaktionstemp. 10° nicht überschreiten soll. Man vertreibt überschüssiges Cl₂ mit N₂, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., fällt durch Zugabe von Ether und kristallisiert aus Aceton.

(S)-(+)-2-Pyrrolidinmethansulfonsäurechlorid-hydrochlorid (8a)

Aus 2.35 g (20 mmol) **7a**.- Ausb. 3.65 g (83%); farblose Kristalle, Schmp. 126° Zers. (Aceton).- [α]²³ = +44.3° (c = 3.4 in Methanol).- IR: 3100-2400 (NH₂⁺); 1390; 1370; 1175; 1155 cm⁻¹ (SO₂).- C₅H₁₁Cl₂NO₂S (220.1) Ber. C 27.3 H 5.04 Cl 32.2 N 6.4 S 14.6 Gef. C 27.5 H 5.11 Cl 32.0 N 6.5 S 14.5.

(RS)-2-Piperidinmethansulfonsäurechlorid-hydrochlorid (8b)

Aus 2.6 g (20 mmol) **7b**.- Ausb. 4.6 g (98%); farblose Kristalle, Schmp. 133-135° Zers. (Aceton).- IR: 3100-2350; 1570 (NH₂⁺); 1380; 1365; 1170 cm⁻¹ (SO₂).- C₆H₁₃Cl₂NO₂S (234.1) Ber. C 30.8 H 5.59 Cl 30.3 N 6.0 S 13.7 Gef. C 30.7 H 5.68 Cl 30.1 N 6.1 S 13.6.

(RS)-2-Azepanmethansulfonsäurechlorid-hydrochlorid (8c)

Aus 2.9 g (20 mmol) **7c**.- Ausb. 4.1 g (83%); farblose Kristalle, Schmp. 120-122° Zers. (Aceton).- IR: 3000-2400; 1585 (NH₂⁺); 1380; 1370; 1170; 1160 cm⁻¹ (SO₂).- C₇H₁₅Cl₂NO₂S (248.2) Ber. C 33.9 H 6.09 Cl 28.6 N 5.7 S 12.9 Gef. C 33.9 H 6.03 Cl 28.4 N 5.8 S 13.0.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der bicyclischen β-Sultame

20 mmol **8** werden in 100 ml trockenem CHCl₃ suspendiert und unter Eiskühlung tropfenweise mit ammoniakalischem CHCl₃ bis zur neutralen Reaktion versetzt. Man läßt einige h stehen, filtriert Ammoniumchlorid ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt den öligen Rückstand durch Kristallisation.

(S)-(-)-1-Aza-7-thiabicyclo[3.2.0]heptan-7,7-dioxid (9a)

Aus 4.4 g (20 mmol) **8a**; das Rohprodukt wird mit 30 ml Benzol aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus CCl₄ umkristallisiert.- Ausb. 1.7 g (58%); lange, farblose Nadeln, Schmp. 55-56° (CCl₄) (Lit.² 51-52°).- [α]²¹ = 8.1° (c = 3.6 in CHCl₃). [α]²³ = +0.34° (c = 4.1 in Methanol) (Lit.²) [α]_D = +2.2° (c = 1 in Methanol).- IR: 3035; 2980; 2960; 2890 (CH); 1320; 1150 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR (250 MHz): δ (ppm) = 1.75-2.0 (m, 2H, 3-H und 4-H), 2.10-2.30 (m, 2H, 3-H und 4-H), 3.03 (mc, ²J = 12 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, 2-H'), 3.77 (dt, ²J = 12 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 3.85 (mc, 1H, 5-H), 3.94 (dd, J = 12.8 Hz und 4.2 Hz, 1H, 6-H), 4.43 (mc, ²J = 12.8 Hz, ³J = 7 Hz, 1H, 6-H').- ¹H-NMR (250 MHz in CDCl₃/[D₆]Benzol 1:1): δ (ppm) = 1.27 (mc, 1H, 4-H), 1.36-1.59 (m, 2H, 3-H und 4-H), 1.78 (mc, 1H, 3-H), 2.63 (dt, ²J = 12 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, 2-H'), 3.22 (dd, J = 13.5 Hz und 4.5 Hz, 1H, 6-H), 3.26 (mc, 1H, 5-H), 3.51 (mc, ²J = 12 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 3.77 (dd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 8.2 Hz, 1H, 6-H').- C₅H₉NO₂S (147.2) Ber. C 40.8 H 6.16 N 9.5 S 21.8 Gef. C 41.0 H 6.07 N 9.5 S 21.9.

(RS)-1-Aza-8-thiabicyclo[4.2.0]octan-8,8-dioxid (9b)

Aus 4.7 g (20 mmol) **8b**; das Rohprodukt wird aus wenig CHCl₃ und CCl₄ umkristallisiert.- Ausb. 2.6 g (81%); farblose Kristalle, Schmp. 56-57° (CHCl₃/CCl₄).- IR: 3060; 2960; 2945; 2860 (CH); 1305; 1290; 1150 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.25-2.15 (m, 6H, -(CH₂)₃-), 2.90 (mc, 1H, 2-H), 3.40-3.80 (m, 2H, 2-H und 6-H), 3.63 (dd, J = 12 Hz und 2 Hz, 1H, 7-H), 4.28 (dd, J = 12 Hz und 7 Hz, 1H, 7-H').- C₆H₁₁NO₂S (161.2) Ber. C 44.7 H 6.88 N 8.7 S 19.9 Gef. C 45.0 H 6.78 N 8.9 S 19.7.

(RS)-1-Aza-9-thiabicyclo[5.2.0]nonan-9,9-dioxid (9c)

Aus 5.0 g (20 mmol) **8c**; das Rohprodukt wird aus CCl₄/Petrolether umkristallisiert.- Ausb. 2.7 g (77%); farblose Kristalle, Schmp. 49-50° (CCl₄/Petrolether).- IR: 3040; 2930; 2860 (CH); 1310; 1165; 1145 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.20-2.15 (m, 8H, -(CH₂)₄-), 3.30 (mc, 2H, 2-H), 3.60 (mc, 1H, 7-H), 3.77 (dd, J = 12 Hz und 4 Hz, 1H, 8-H), 4.15 (dd, J = 12 Hz und 7.5 Hz, 1H, 8-H').- C₇H₁₃NO₂S (175.2) Ber. C 48.0 H 7.48 N 8.0 S 18.3 Gef. C 47.7 H 7.36 N 7.8 S 18.1.

(S)-(+)-2-Pyrrolidinmethansulfonsäure (10a)

0.3 g (2 mmol) **9a** werden in 5 ml Wasser geschüttelt. Nach 5 min ist aus der Suspension eine klare Lösung geworden. Man versetzt mit 50 ml Ethanol, filtriert das ausgefallene Produkt ab und trocknet i. Vak.- Ausb. 0.25 g (75%); weißes Pulver, Schmp. 302-304° (Wasser/Ethanol).- [α]²³ = +32° (c = 3.0 in Wasser).- IR: 3100-2950; 2790; 2560; 1590 (NH₂⁺); 1220; 1195; 1175 cm⁻¹ (SO₃⁻).- C₅H₁₁NO₃S (165.2) Ber. C 36.4 H 6.71 N 8.5 S 19.4 Gef. C 36.2 H 6.67 N 8.4 S 19.5.

(RS)-2-Piperidinmethansulfonsäure (10b)

Eine Suspension von 0.32 g (2 mmol) **9b** in 5 ml Wasser wird mit 0.1 ml verd. HCl versetzt und so lange geschüttelt, bis die Lösung klar ist (ca. 5 min). Nach Zugabe von 0.1 ml verd. NaOH wird das Wasser i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt enthält 1 Mol Kristallwasser, das auch beim Erwärmen auf 100°C bei 0.2 Torr nicht zu entfernen ist.- Ausb. 0.37 g (94%); farblose Kristalle, Schmp. 312-314° Zers. (Ethanol).- IR: 3400; 1650 (OH); 3120; 2990; 2950; 2810; 2600; 1615 (NH₂⁺); 1225; 1190; 1160 cm⁻¹ (SO₃⁻).- C₆H₁₃NO₃S·H₂O (197.3) Ber. C 36.5 H 7.67 N 7.1 S 16.3 Gef. C 36.7 H 7.69 N 7.3 S 16.5.

(RS)-2-Azepanmethansulfonsäure (10c)

Eine Suspension von 0.35 g (2 mmol) **9c** in 5 ml Wasser wird bis zur klaren Lösung geschüttelt. Man entfernt das Wasser i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol.- Ausb. 0.30 g (78%); farblose Kristalle, Schmp. 255° (Ethanol).- IR: 3100-2800; 1600 (NH₂⁺); 1215; 1175; 1140 cm⁻¹ (SO₃⁻).- C₇H₁₅NO₃S (193.3) Ber. C 43.5 H 7.82 N 7.3 S 16.6 Gef. C 43.7 H 7.83 N 7.3 S 16.5.

(S)-(+)-N-Benzyl-2-pyrrolidinmethansulfonsäureamid (11)

0.44 g (3 mmol) **9a** und 3.2 g (30 mmol) Benzylamin werden im Ölbad 4 h auf 130° erhitzt. Man versetzt die abgekühlte Lösung mit je 15 ml CHCl₃ und CCl₄. In der Kälte fallen 0.4 g **11** aus, das aus CHCl₃ umkristallisiert wird.- Ausb. 0.4 g (52%); farblose Kristalle, Schmp. 135° (CHCl₃).- [α]²³ = +0.3° (c = 3.2 in Methanol).- IR: 3340; 3100-2600 (NH); 1600; 1490; 730 (Aromat); 1310; 1295; 1140 cm⁻¹ (SO₂).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.15-2.05 (m, 4H, 3-H und 4-H), 2.60-3.10 (m, 4H, 5-H und CH₂-SO₂), 3.60 (mc, 1H, 2-H), 4.08 (bs, 2H, NH), 4.27 (s, 2H, CH₂-Ar), 7.35 (mc, 5H, Aromaten-H).- C₁₂H₁₈N₂O₂S (254.3) Ber. C 56.7 H 7.13 N 11.0 S 12.6 Gef. C 56.4 H 7.00 N 10.8 S 12.4.

(2S, α R)-*N*-(α -Methylbenzyl)-2-pyrrolidinmethansulfonsäureamid (12)

0.3 g (2 mmol) **9a** werden in 1 ml (R)-(+)-1-Methylbenzylamin gelöst und 4 h im Ölbad auf 180°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit CCl₄ und n-Hexan versetzt. Im Tiefkühlfach fällt ein halbester Niederschlag aus, der nach Abgießen des Lösungsmittels i. Vak. getrocknet wird (im ¹H-NMR-Spektrum sind noch ca. 20% 1-Methylbenzylamin zu erkennen).- IR: 3320; 3050-2740 (NH); 1490; 755; 700 (Aromat); 1300; 1135 cm⁻¹ (SO₂)-¹H-NMR: δ (ppm) = 1.10-1.95 (m, 4H, 3-H und 4-H), 1.50 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.50-3.00 (m, 4H, 5-H und CH₂SO₂), 3.35-3.70 (m, 3H, 2 NH und 2-H), 4.60 (q, J = 7 Hz, 1H, α -H), 7.30 (mc, 5H, Aromaten-H).

Literatur

- 1 F.Cavagna, W.Koller, A.Linkies, H.Rehling und D.Reuschling, *Angew.Chem.* **94**, 549 (1982).
- 2 W.Koller, A.Linkies, H.Rehling und D.Reuschling, *Tetrahedron Lett.* **24**, 2131 (1983).
- 3 H.-H.Otto und P.Schwenkkras, *Tetrahedron Lett.* **23**, 5389 (1983).
- 4 H.Gilman, M.A.Plunkett, L.Tolman, L.Fullhart und H.Smith Broadbent, *J.Am.Chem.Soc.* **67**, 1845 (1945).
- 5 N.F.Albertson und R.O.Clinton, *J.Am.Chem.Soc.* **67**, 1222 (1945); R.O.Clinton, U.J.Salvador, S.C.Laskowski und C.M.Suter, *ibid.* **70**, 950 (1948).
- 6 A.Champseix, J.Chanet, A.Etienne, A.Le Berre, J.C.Masson, C.Napierala und R.Vessiere, *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1985**, 463.
- 7 D.D.Reynolds, M.K.Massad, D.L.Fields und D.L.Johnson, *J.Org.Chem.* **26**, 5109 (1961); D.D.Reynolds, D.L.Fields und D.L.Johnson, *ibid.* **26**, 5125 (1961).
- 8 IG-Farben AG (Erf. H.Bastian), DBP 710,276 (31.07.1941), *C.A.* **37**, 3768 (1943).
- 9 S.Searles Jr., G.E.Roelofs, M.Tamres und R.N.McDonald, *J.Org.Chem.* **30**, 3443 (1965).
- 10 **3a**: Aldrich 18,651-1; **3b**: Aldrich 15,522-5.
- 11 O.Vogl und M.Pöhm, *Monatsh.Chem.* **83**, 541 (1952).
- 12 C.J.Lu und F.F.Blicke, *Jua Hsüeh Hsüeh Pao* **22**, 513 (1956); *C.A.* **52**, 11086e (1958).
- 13 E.Meyle und H.-H.Otto, *Arch.Pharm.(Weinheim)* **316**, 281 (1983).
- 14 T.B.Johnson und J.M.Sprague, *J.Am.Chem.Soc.* **58**, 1348 (1936).
- 15 W.H.Pirkle, D.L.Sikkenga und M.S.Palvin, *J.Org.Chem.* **42**, 384 (1977); W.H.Pirkle und D.L.Sikkenga, *ibid.* **42**, 1370 (1977); W.H.Pirkle und P.L.Rinaldi, *ibid.* **42**, 3217 (1977); W.H.Pirkle und M.S.Hoekstra, *J.Am.Chem.Soc.* **98**, 1832 (1976); A.Leborgne, M.Moreau und N.Spasky, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1027 (1983).
- 16 M.Hesse, H.Meier und B.Zeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, 2.Aufl. S. 57, Thieme-Verlag, Stuttgart 1984.
- 17 M.Müller, Dissertation Freiburg 1987.
- 18 Unveröffentlichte Ergebnisse.
- 19 H.Plagge, Dissertation Freiburg 1988.
- 20 K.Mislow, *Einführung in die Stereochemie*, S.16f., Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- 21 E.Meyle, Dissertation Freiburg 1983.
- 22 E.Meyle, E.Keller und H.-H.Otto, *Liebigs Ann.Chem.* **1985**, 802.
- 23 J.N.Baxter, J.Cymerman-Craig und J.B.Willis, *J.Chem.Soc.* **1955**, 669.
- 24 T.Ohashi, S.Takeda, M.Okahara und S.Komori, *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **44**, 771 (1971).
- 25 H.Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2.Aufl., S.158f., Thieme-Verlag, Stuttgart 1983.
- 26 C.Cistaro, G.Fronza, R.Mondelli, S.Bradamante und G.Pagani, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 189.
- 27 S.Searles und S.Nukina, *Chem.Rev.* **59**, 1077 (1959); H.R.Snyder und R.E.Heckert, *J.Am.Chem.Soc.* **74**, 2006 (1952).
- 28 W.F.Erman und H.C.Kretschmar, *J.Org.Chem.* **26**, 4841 (1961).
- 29 B.Helferich und K.G.Kleb, *Liebigs Ann.Chem.* **635**, 91 (1960); B.Helferich et al. *ibid.* **651**, 17,29,33,43 (1962); B.Helferich, R.Dhein, R.Geist, H.Jünger und D.Wiehle, *ibid.* **646**, 32 (1961); B.Helferich, L.Bettin und S.H.Doo, *ibid.* **741**, 139 (1970).
- 30 E.Meyle, P.Schwenkkras, M.Zsigmondy und H.-H.Otto, *Arch.Pharm.(Weinheim)* **322**, 17 (1989).

[Ph638]