

Kurzmitteilungen:

Methylsubstituierte thia-analoge Cyclamate⁺⁾

Methyl Substituted Thia-analogous Cyclamates

Bernard Unterhalt* und Manfred Möllers

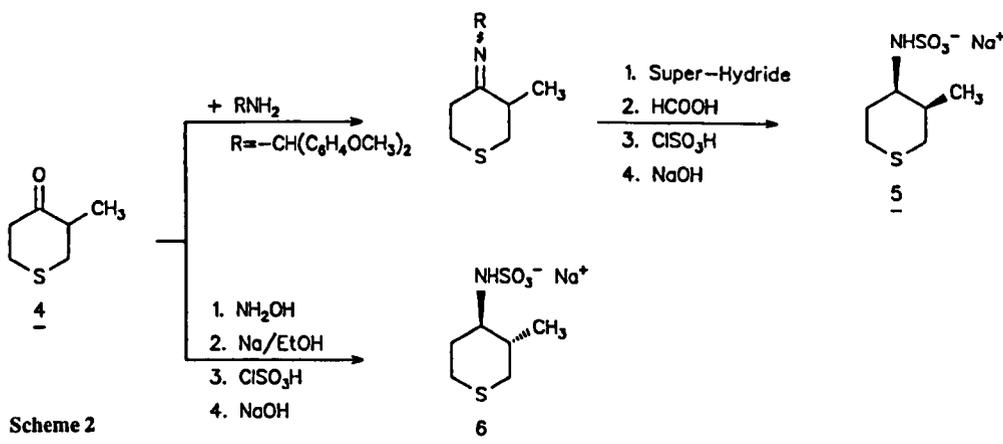
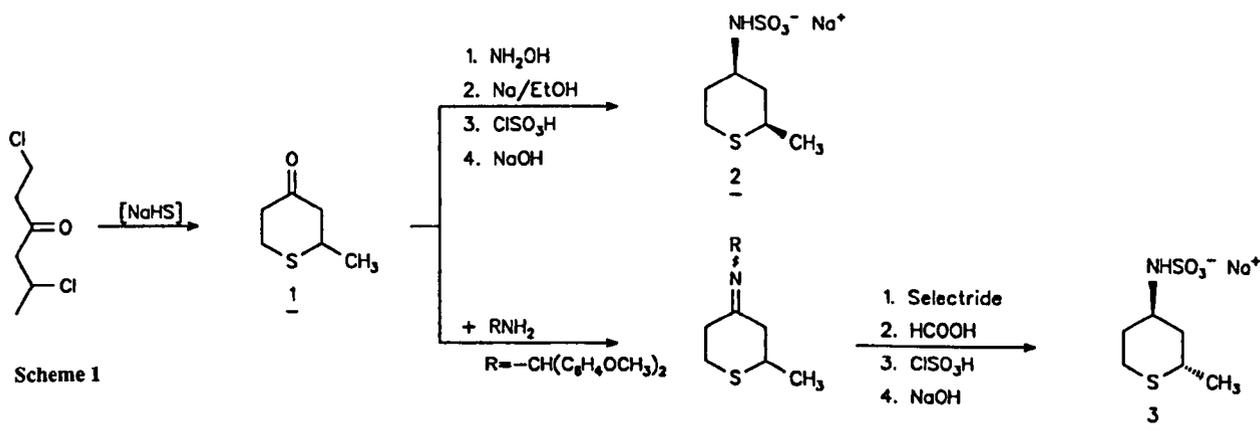
Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62, D-4400 Münster

Eingegangen am 4. Februar 1991

cis-3-Methyl-4-thiacyclohexylsulfaminsaures Natrium (**2**) besitzt einen Süßungsgrad von 5¹⁾, die sensorischen Eigenschaften des *trans*-Diastereomers **3** sind bisher unbekannt. Als Schlüsselsubstanz zur Herstellung von **2** sowie **3** dient 3-Methyl-4-thiacyclohexanon (**1**), dessen Synthese nebenproduktfrei durch Cyclisierung von 1,5-Dichlor-3-hexanon mit NaHS in Ethanol gelingt²⁾. Oximierung von **1**, Reduktion des Oxims (*E/Z* = 1/1) mit metall. Natrium in Ethanol zum Amin (*cis/trans* = 77/23) und Reaktion desamins mit Chlorsulfonsäure sowie einer äquiv. Menge NaOH geben nach dem Umkristallisieren reines bis-äquatoriales **2** (Schema 1)¹⁾.

reines *trans*-3-Methyl-4-thiacyclohexyl-sulfaminsaures Natrium (**3**) (Schema 1). Dies ist geschmacklos.

Da auch 2-Methylcyclohexylsulfaminsaures Natrium süß schmeckt - beide Isomere zeigen den SG 10⁴⁾-, bestand Interesse daran, die 2-Methyl-4-thiacyclohexylsulfaminsauren Salze **5** und **6** aufzubauen. Dies gelang, ausgehend von 2-Methyl-4-thiacyclohexanon (**4**), das ohne Nebenprodukte durch Methylierung von 2-Methoxycarbonyl-4-thiacyclo-



Kondensiert man hingegen **1** mit 4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin, reduziert das Imin mit Lithiumtri-*sec*-butylborhydrid (Selectride®) in Tetrahydrofuran und behandelt mit 85 proz. Ameisensäure³⁾, so fällt das Amin im *cis/trans*-Verhältnis 11/89 an. Mit Chlorsulfonsäure und NaOH erhält man nach Einengen und Umkristallisieren des Rückstandes

xanon, Verseifung des Esters und Decarboxylierung der Säure zugänglich ist³⁾, nach der in Schema 2 beschriebenen Reaktionsfolge (bei **5** Super-Hydride® anstelle von Selectride®). Das bis-äquatoriale *trans*-Derivat **6** besitzt den SG 6, das *cis*-Produkt **5** ist geschmacklos.

Dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen.

⁺⁾ Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler zum 60. Geburtstag gewidmet

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian T 60; Bruker WM 300; TMS int. Stand..- ¹³C-NMR: Bruker WH 90 (22.63 MHz); Bruker WM 300 (75.46 MHz).- Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin Elmer; S nach Schöniger; die Natriumsulfaminat zersetzen sich bei > 225°C unter Verfarbung.

3-Methyl-4-thiacyclohexanon (1) aus 1,5-Dichlor-3-hexanon

Zu einer auf -10°C gekühlten Suspension von 76.0 g (0.56 mol) AlCl₃ in 300 ml getrocknetem CH₂Cl₂ tropft man 67.3 g (0.48 mol) 3-Chlorbutansäurechlorid⁶⁾, leitet in die kräftig gerührte Mischung bis zur Sättigung trockenes Ethen ein (< -5°C), gießt auf Eis/konz. HCl, trennt die org. Phase ab, extrahiert mit 100 ml CH₂Cl₂ und trocknet die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen über Na₂SO₄. Das nach Entfernen von CH₂Cl₂ erhaltene Rohprodukt (70 g = 0.41 mol) wird gleichzeitig mit einer NaHS-Lösung, die aus 1 mol NaOEt in 400 ml EtOH und Sättigen mit H₂S hergestellt wurde, innerhalb von 45 min unter kräftigem Rühren zu 400 ml siedendem EtOH getropft. Man erhitzt 1 h zum Sieden, entfernt EtOH i.Vak., nimmt den Rückstand mit 500 ml Et₂O und 100 ml H₂O auf, trennt die Et₂O-Phase ab, wäscht diese mit 50 ml 15 proz. HCl und dreimal mit je 20 ml gesättigter NaCl-Lsg., trocknet über Na₂SO₄, entfernt Et₂O und destilliert i.Vak.: Ausb. 39 g (71%); farblose Flüssigkeit; Sdp.₁₄: 88-89°C (Sdp.₂₃: 94-96°C)¹⁾.- ¹³C-NMR (CDCl₃, 22.63 MHz): δ (ppm) = 21.2 (CH₃); 28.1 (C-5); 39.2 (C-3); 42.6 (C-6); 52.0 (C-2); 208.1 (C-1).

cis-3-Methyl-4-thiacyclohexylsulfaminsaures Natrium (2)

4.1 g (28 mmol) des aus 1 in Et₂O mit NH₂OH·HCl/NaHCO₃ hergestellten Oxims (E/Z = 1/1) werden mit 6.6 g (0.29 mol) Na⁺ in EtOH zum Amin reduziert⁷⁾: Ausb. 2.5 g (61%); farblose Flüssigkeit; Sdp.₁₅: 81-84°C (Sdp.₁₅: 87-88°C)¹⁾; cis/trans = 77/23 (NMR-spektroskopisch).

2.4 g (18 mmol) des Amins und 3.7 g (37 mmol) Et₃N werden in 35 ml trockenem CH₂Cl₂ gelöst, auf -30°C gekühlt und tropfenweise mit 2.1 g (18 mmol) frisch destillierter ClSO₃H so versetzt, daß die Temp. unter -15°C bleibt¹⁾. Man erwärmt auf Raumtemp., gibt 1.5 g (37 mmol) NaOH in 30 ml H₂O hinzu, trennt die wäßrige Phase ab, engt i.Vak. zur Trockne ein und kristallisiert dreimal aus 90proz. EtOH um: Ausb. 2.0 g (47%); farblose Kristalle.- ¹H-NMR (DMSO-d₆/H₂O, 300 MHz)⁸⁾: δ (ppm) = 1.03 (dt; J = 12.8/11.6 Hz, H-2_a); 1.19 (d; J = 6.8 Hz, CH₃); 1.34 (ddt; J = 12.3/12.5/3.7 Hz, H-6_a); 2.31 (m; 2H, H-2_e und H-6_e); 2.64 (dt; J = 13.8/3.8 Hz, H-5_b); 2.76 (ddd; J = 13.9/12.5/2.6 Hz, H-5_a); 2.92 (ddq; J = 11.5/6.7/2.3 Hz, H-3_a); 3.05 (tt; J = 11.5/3.6 Hz, H-1); 4.26 (d, J = 5.9 Hz, NH; in DMSO-d₆).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75.46 MHz): δ (ppm) = 21.5 (CH₃); 27.9 (C-5); 34.3 (C-3); 36.9 (C-6); 44.4 (C-2); 52.2 (C-1).

trans-3-Methyl-4-thiacyclohexylsulfaminsaures Natrium (3)

6.5 g (50 mmol) 1 werden mit 12.1 g (50 mmol) 4,4'-Dimethoxybenzhydrolamin in 100 ml Toluol 48 h am Wasserabscheider erhitzt. Man entfernt Toluol i.Vak., versetzt unter N₂ mit 95 mmol Selectride® in THF und hält 24 h im Sieden. Nach dem Erkalten versetzt man vorsichtig mit H₂O, gibt 200 ml 10 proz. NaOH hinzu und extrahiert dreimal mit je 150 ml Et₂O. Nach dem Entfernen von Et₂O wird der Rückstand 48 h mit 200 ml 85 proz. HCOOH rückflußerhitzt, zur Trockne eingengt, mit 100 ml H₂O aufgenommen, mit 40 proz. NaOH alkalisiert und viermal mit je 150 ml Et₂O extrahiert³⁾. Nach Trocknen über K₂CO₃ und Entfernen von Et₂O unterwirft man der Kugelrohrdestillation: Ausb. 0.6 g (9%); schwach gelbe Flüssigkeit; Sdp.₁₂: 85-100°C; cis/trans 11/89 (NMR-spektroskopisch).

Die Herstellung von 3 erfolgt analog 2 aus 0.9 g (6.9 mmol) Amin: Ausb. 0.4 g (22%); farblose Kristalle.- C₆H₁₂NO₃S₂Na x 1.5 H₂O (260.3) Ber. C 27.7 H 5.81 N 5.4 S 24.6 Gef. C 27.5 H 5.80 N 5.6 S 24.1.- ¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O, 300 MHz)⁸⁾: δ (ppm) = 1.07 (d; J = 6.9 Hz, CH₃); 1.44 (ddd; J = 13.2/10.0/3.3 Hz, H-2_a); 1.62 (ddt; J = 13.4/11.1/3.4 Hz, H-6_a);

1.89 (m; H-6_e); 2.01 (ddd; J = 13.3/5.3/2.9 Hz, H-2_e); 2.29 (ddd; J = 13.5/5.3/3.8 Hz, H-5_e); 2.88 (ddd; J = 13.7/11.3/2.7 Hz, H-5_a); 3.09 (m; H-3); 3.40 (m; H-1); 4.27 (bs; NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 22.63 MHz): δ (ppm) = 21.6 (CH₃); 22.9 (C-5); 30.9 (C-3); 31.9 (C-6); 41.0 (C-2); 47.4 (C-1).

2-Methyl-4-thiacyclohexanon (4)

Man löst 28.5 g (0.18 mol) 2-Methoxycarbonyl-4-thiacyclohexanon⁵⁾ in 100 ml Aceton, fügt 90.6 g (0.66 mol) K₂CO₃ hinzu, versetzt tropfenweise unter Rühren mit 46.5 g (0.33 mol) MeI und erhitzt 1 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird mit 250 ml H₂O versetzt, dreimal mit je 200 ml Et₂O extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Man gibt 250 ml 15 proz. H₂SO₄ hinzu und erhitzt unter kräftigem Rühren 5 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird dreimal mit je 100 ml Et₂O extrahiert, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit H₂O gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ destilliert: Ausb. 8.6 g (40%); farblose Flüssigkeit; Sdp.₁₇: 93-94°C (Sdp.₃: 68-69°C)⁵⁾.

cis-2-Methyl-4-thiacyclohexylsulfaminsaures Natrium (5)

Herstellung des Amins analog trans-3-Methyl-4-thiacyclohexylamin aus 6.5 g (50 mmol) 2-Methyl-4-thiacyclohexanon 4 und 12.1 g (50 mmol) 4,4'-Dimethoxybenzhydrolamin sowie 95 mmol LiBH(C₂H₅)₃ (Super-Hydride®): Ausb. 1.3 g (20%); Sdp.₁₇: 90-120°C (Kugelrohr). Herstellung des Sulfaminats 5 analog 2 aus 1.3 g (9.9 mmol) Amin: Ausb. 1.2 g (45%); farblose Kristalle.- C₆H₁₂NO₃S₂Na x 2 H₂O (269.3) Ber. C 26.8 H 5.99 N 5.2 S 23.8 Gef. C 27.2 H 5.93 N 5.1 S 23.7.- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) = 0.94 (d; J = 6.9 Hz, CH₃); 1.79 (m; 2H, H-2, H-6_a); 2.07 (m; 1H, H-6_e); 2.40 (m; 2H); 2.55 (m; 1H); 2.65 (m; 1H); 3.09 (m; H-1); 4.00 (bs; NH).- ¹³C-NMR (D₂O, 1,4-Dioxan, 22.63 MHz): δ (ppm) = 14.2 (CH₃); 26.5 (C-5); 30.2 (C-3); 33.6 (C-6); 34.6 (C-2); 55.1 (C-1).

trans-2-Methyl-4-thiacyclohexylsulfaminsaures Natrium (6)

Herstellung des Amins analog cis-3-Methyl-4-thiacyclohexylamin aus 2.2 g (15 mmol) Oxim (E/Z = 6/1) und 3.5 g (150 mmol) Na⁺: Ausb. 1.7 g (86%); Sdp.₁₃: 100-120°C (Kugelrohr). Herstellung des Sulfaminats 6 analog 2 aus 1.5 g (11.4 mmol) Amin: Ausb. 1.2 g (42%); farblose Kristalle.- C₆H₁₂NO₃S₂Na x H₂O (251.3) Ber. C 28.7 H 5.62 N 5.6 S 25.5 Gef. C 28.4 H 5.71 N 5.7 S 25.8.- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) = 1.00 (d; J = 6.7 Hz, CH₃); 1.52 (m; 2H); 2.24 (dd; J = 13.4/9.3 Hz, H-3_a); 2.39 (m; 2H); 2.6 (m; 3H); 4.08 (bs; NH).- ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 22.63 MHz): δ (ppm) = 19.0 (CH₃); 27.2 (C-5); 33.9/34.1 (C-3/C-6); 37.9 (C-2); 56.6 (C-1).

Literatur

- B. Unterhalt und L. Böschmeyer, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 161, 275 (1976); es werden die Racemate untersucht.
- In Anlehnung an eine Vorschritt von M. Rolla, G. Traverso und M. Sanesi, Ann. Chimica (Roma) 42, 507 (1952); s.a. Beilsteins Hdb. d. Org. Chemie 17, E III/IV, S. 4189. Die frühere Synthese über die Dieckmann-Kondensation von 3-Methyl-4-thiaheptandisäure-dimethylester [C. Barkenbus, V.C. Midkiff und R.M. Newman, J. Org. Chem. 16, 232 (1952)] führte durch Retro-Michael-Reaktionen in etwa 30 proz. Ausbeute zu einem Gemisch (gc bestimmt) aus 59% 3-Methyl-4-thiacyclohexanon (1) 18% 4-Thiacyclohexanon, 16% trans-3,5-Dimethyl-4-thiacyclohexanon und 7% cis-3,5-Dimethyl-4-thiacyclohexanon.
- R.O. Hutchins und W.-Y. Su, Tetrahedron Lett. 25, 645 (1984).
- B. Unterhalt und L. Böschmeyer, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 158, 35 (1975).
- T. Takemura und J.B. Jones, J. Org. Chem. 48, 791 (1983); s.a. M. Möllers, Diss., Münster 1989.
- K. v. Auwers und E. Lämmerhirt, Liebigs Ann. Chem. 421, 37 (1920).
- B. Unterhalt und L. Böschmeyer, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 145, 93 (1971).
- Zur Interpretation im Vergleich mit Cyclohexanaminen s. W. Naegle und D. Weidisch, Org. Magn. Reson. 2, 439 (1970). [KPh557]