

Monomethylierte 3-Thiacyclopentylsulfaminsäuren und ihre Süßstoffeigenschaften

B. Unterhalt*, L. Kerckhoff und M. Möllers

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,
Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

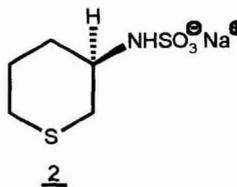
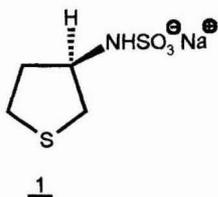
Monomethylated 3-thiacyclopentylsulfamic acids and their quality of sweetness

Methyl-3-thiacyclopentanamines **4a-c** were reacted to their sulfamic acid sodium salts **5a-c**, and their structures determined. Only sodium 4-methyl-3-thiacyclopentylsulfamate (**5b**) is sweet. The oxa analogues **8a-b** however are tasteless.

(Keywords: Methyl-3-thiacyclopentanoximes, reduction to methyl-3-thiacyclopentanamines, sodium methyl-3-oxa- and -3-thiacyclopentylsulfamates)

Einleitung

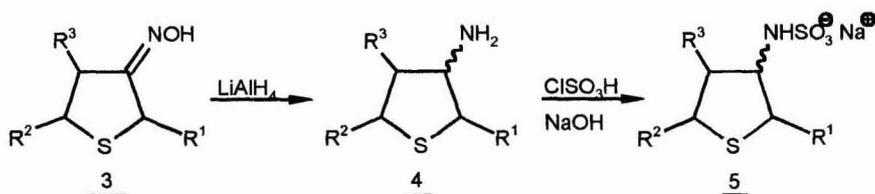
In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir darüber, daß S(-)-3-Thiacyclopentylsulfaminsäures Natrium mit dem Süßungsgrad (SG) 11 etwa doppelt so süß ist wie das Racemat. Wir konnten diesen Befund inzwischen absichern, indem wir das enantiomere R(+)-3-Thiacyclopentylsulfaminsäure Natrium (**1**), ausgehend von R(-)-Asparaginsäure, herstellten und als geschmacksneutral charakterisierten²⁾. S(-)-3-Thiacyclohexylsulfaminsäures Natrium hat den SG 7, das Racemat 9,5¹⁾. Das von uns ebenfalls synthetisierte R(+)-Enantiomer (**2**), gewonnen aus R(-)-Glutaminsäure, zeigt erwartungsgemäß den SG 12²⁾.



Ergebnisse und Diskussion

Weitere Untersuchungen zielten darauf ab, die Süßstoffeigenschaften methylierter 3-Thiacyclopentylsulfamate - die entsprechenden 3-Thiacyclohexylsulfamate waren nicht

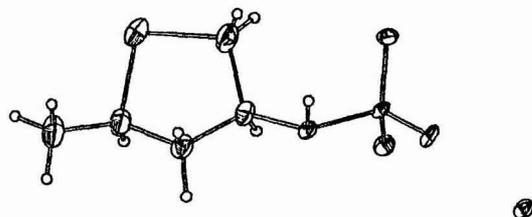
süß¹⁾ - zu erkunden. Wir synthetisierten die Monomethylamine **4a-c** durch Reduktion der Ketoxime **3a-c** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und überführten die Isomerengemische in die Sulfamate **5a-c**. Von diesen lieferten **5a** und **5b** nach dem Umkristallisieren cis-Isomere, **5c** blieb dagegen eine cis/trans-Mischung (Tab. 1).



Tab. 1: Monomethylierte Natrium-3-thiacyclopentylsulfamate **5**

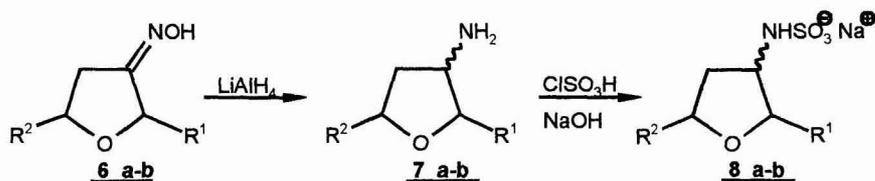
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Amin 4 (Ausb. %)	cis/trans	Isoliertes Sulfamat
5a	CH ₃	H	H	52	66:34	cis
5b	H	CH ₃	H	69	71:29	cis
5c	H	H	CH ₃	43	47:53	cis/trans = 38:62

Die Konfigurationsbestimmung erfolgte durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. Bei **4a/5a** und **4c/5c** lag der Methylkohlenstoff der cis-Isomere gegenüber dem der trans-Isomere um 4-5 ppm und C-1 um 3-4 ppm bei höherer Feldstärke, was durch die annähernd synperiplanare Anordnung der benachbarten Methyl- zur Aminogruppe bei den cis-Isomeren aus sterischen Gründen bedingt ist³⁾. Bei **4b/5b** war jedoch die Verschiebungsdifferenz infolge der räumlichen Entfernung so gering, daß zur weiteren Abklärung eine Röntgenstrukturanalyse von **5b** erforderlich wurde. Diese ergab die cis-Konfiguration (Abb. 1).

Abb. 1: Röntgenstruktur von **5b**

Bei der Verkostung stellte sich heraus, daß nur **5b** (SG 11) süß schmeckt.

Entsprechende Untersuchungen wurden an den monomethylsubstituierten 3-Oxacyclopentylsulfaminaten **8a** und **8b**, die analog aus den Oximen **6a** und **6b** über ihre Amine **7a** und **7b** herzustellen sind, vorgenommen. Diese reagierten ebenso wie der Grundkörper geschmacksneutral.



Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop Reichert; $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: NMR-Spektrometer T 60 und Gemini 200 Varian, WM 300 Bruker; $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: NMR-Spektrometer WH 90 Bruker (22,63 MHz), WM 300 Bruker (75,46 MHz), Gemini 200 Varian (50,29 MHz); Massenspektren: MAT 44S Finnigan; Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin Elmer; S n. *Schöniger*. Die Ketone wurden in 50-70 proz. Ausbeute nach Literaturvorschriften hergestellt^{4,5}.

Methylierte 3-Thiacyclopentanoxime (**3a-c**)

16,0 g (0,14 mol) Methyl-3-thiacyclopentanon, gelöst in 80 ml Et_2O , werden mit 14,4 g

(0,21 mol) $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$ und 22,8 g (0,28 mol) NaHCO_3 versetzt und bis zum Reaktionsende stehen gelassen, was an der CO_2 -Entwicklung und dem Aussehen des Bodensatzes erkennbar ist. Man filtriert, wäscht gründlich mit Et_2O nach und entfernt Et_2O . Es bleibt bei **3a** und **3b** ein zähes Öl zurück, das ohne weitere Aufreinigung reduziert wird; **3c** ist umzukristallisieren.

2-Methyl-3-thiacyclopentanoxim (3a) Ausbeute 92%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 60 MHz): $\delta(\text{ppm})=1,37$ (d, $J=6,8$ Hz, CH_3); 2,4-3,2 (m, 4H); 3,86 (q, $J=6,8$ Hz, 0,86 H, E-H2); 4,21 (q, $J=6,8$ Hz, 0,14 H, Z-H2); 10,67 (s, OH).

4-Methyl-3-thiacyclopentanoxim (3b) Ausbeute 97%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 60 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,27$ u. 1,30 (2d, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,9-3,5 (m, 3H, H-4 u. H-5); 3,57 (m_e , H-2); 10,62 u. 10,65 (2 bs, 1H, E-u. Z-OH).

5-Methyl-3-thiacyclopentanoxim (3c) Ausbeute 99%, Schmp.: 59 °C (EtOH), farblose Kristalle⁶; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 60 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,13$ (d, $J = 6,0$ Hz, CH_3); 2,20-3,47 (m, 3H, H-4 u. H-5); 3,53 (s, 2H); 10,73 (s, OH). Das Rohprodukt läßt 2 Oximprotonen bei 10,53 u. 10,73 ppm erkennen.

Methylierte 3-Thiacyclopentylamine (4a-c)

15,0 g (0,11 mol) Methyl-3-thiacyclopentanoxim (**3a-c**), gelöst in 60 ml abs. THF, werden innerhalb von 30 min zu einer siedenden Suspension von 9,5 g (0,25 mol) LiAlH_4 in 200 ml THF getropft, weitere 30 min lang rückflußerhitzt und abgekühlt. Man hydrolysiert vorsichtig mit einer Lösung von 72 g K-Na-tartrat und 7,0 g NaOH in 350ml H_2O , überführt in einen Perforator, extrahiert 12h lang mit Et_2O und destilliert die farblose Flüssigkeit nach dem Trocknen über Na_2CO_3 .

2-Methyl-3-thiacyclopentylamin (4a) Ausbeute: 52%, Sdp.₁₀: 69-72 °C; $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NS}$ (117,22) Ber.: C 51,23 H 9,46 N 11,95 S 27,36; Gef.: C 51,45 H 9,48 N 12,49 S 26,34. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,32$ (m_e , 5H); 1,4-3,8 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 22,63 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 15,6$ (CH_3); 28,4 (C-4); 37,4 (C-5); 46,8 (C-2); 57,9 (C-1): **cis-4a**; 20,6 (CH_3); 27,3 (C-4); 37,4 (C-5); 49,9 (C-2); 62,6 (C-1): **trans-4a**. cis:trans = 66:34.

4-Methyl-3-thiacyclopentylamin (4b) Ausbeute: 69%, Sdp.₁₄: 71-73 °C; - HCl: Schmp.: 177-181 °C(Et₂O); C₅H₁₂ClNS (153,68) Ber.: C 39,08 H 7,87 N 9,11 S 20,87; Gef.: C 38,75 H 8,03 N 9,19 S 20,88. ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ(ppm) = 1,36 (d, J = 6,6 Hz, CH₃); 1,47 (s, NH₂); 1,5-4,0 (m, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 22,63 MHz): δ (ppm) = 22,3 (CH₃); 39,9 (C-2 u. C-4); 47,5 (C-5); 56,8 (C-1): **cis-4b**; 22,5 (CH₃); 39,7/41,0 (C-2 u. C-4); 47,0 (C-5); 55,3 (C-1): **trans-4b**; cis:trans = 71:29.

5-Methyl-3-thiacyclopentylamin (4c) Ausbeute: 43%, Sdp.₁₆: 82-87 °C; C₅H₁₁NS (117,22) Ber.: C 51,23 H 9,46 N 11,95 S 27,36; Gef.: C 50,95 H 9,92 N 12,13 S 27,52. ¹H-NMR(CDCl₃, 60 MHz): δ(ppm) = 1,04 u. 1,09 (2d, J = 7,2 Hz, CH₃); 1,32 (s, NH₂); 1,6-3,6 (m, 6H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 22,63 MHz): δ(ppm) = 12,8 (CH₃); 34,0 (C-4); 38,0 (C-2); 41,9 (C-5); 58,0 (C-1): **cis-4c**; 16,9 (CH₃); 35,4 (C-4); 38,8 (C-2); 44,7 (C-5); 61,3 (C-1): **trans-4c**; cis:trans = 47:53.

Methylsubstituierte Natrium-3-thiacyclopentylsulfamate (5a-c)

Man löst 3,0 g (0,026 mol) Methyl-3-thiacyclopentylamin und 5,2 g (0,052 mol) Et₃N in 50 ml trockenem CH₂Cl₂, kühlt auf -30 °C ab und tropft unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren 3,0 g (0,026 mol) frisch destillierte ClSO₃H so hinzu, daß die Temperatur < -15 °C bleibt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemp. versetzt man mit einer Lösung von 2,1 g (0,052 mol) NaOH in 50 ml H₂O, trennt die wäss. Phase ab, extrahiert die organ. Phase mit 20 ml H₂O, engt die vereinigten wäss. Phasen i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert mehrfach aus 90proz. EtOH um.

Natrium-2-methyl-3-thiacyclopentylsulfamat (5a) Ausbeute: 12% reines cis-Produkt (kristallwasserhaltig); C₅H₁₀NO₃S₂Na x 2 H₂O (255,30) Ber.: C 23,52 H 5,53 N 5,49 S 25,12; Gef.: C 23,49 H 5,39 N 5,57 S 24,96. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ(ppm) = 1,12 (d, J = 6,79 Hz, CH₃); 1,80-1,96 (m, 1H, H-5); 1,96-2,09 (m, 1H, H-5); 2,56-2,69 (m, 1H, H-4); 2,69-2,81 (m, 1H, H-4); 3,33 (dq, J₁ = 5,99, J₂ = 6,73 Hz, H-2); 3,63 (m, H-1); 4,39 (d, J = 7,66 Hz, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 22,63 MHz): δ(ppm) = 18,0 (CH₃); 26,1 (C-4); 32,4 (C-5); 42,9 (C-2); 60,1 (C-1).

Durch Einengen der Mutterlauge erhält man etwa 60% amorphes Produkt: ^{13}C -NMR (D_2O -1,4-Dioxan, 75, 46 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 17,6$ (CH_3); 27,4 (C-4); 33,8 (C-5); 44,4 (C-2); 61,0 (C-1): **cis-5a**; 22,0 (CH_3); 28,9 (C-4); 35,4 (C-5); 48,3 (C-2); 65,1 (C-1): **trans-5a**; cis:trans = 72:28.

Natrium-4-methyl-3-thiacyclopentylsulfaminat (5b) Ausbeute: 44% reines cis-Produkt, farblose Plättchen; $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na}$ (219,27) Ber.: C 27,39 H 4,60 N 6,39 S 29,25; Gef.: C 27,15 H 4,50 N 6,45 S 29,34. ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1,23$ (d, J = 6,44 Hz, CH_3); 1,27 (m_e , 1H, H-5); 2,34 (m_e , 1H, H-5); 2,63 (m_e , 1H, H-2); 2,97 (m_e , 1H, H-2); 3,31 (m , H-4); 3,60 (m , H-1); 4,71 (s, NH); ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 22,63 MHz): 22,5 (CH_3); 36,7 (C-2); 38,7 (C-4); 44,6 (C-5); 58,2 (C-1).

Natrium-5-methyl-3-thiacyclopentylsulfaminat (5c) Ausbeute: 50%, farblose Kristalle (cis:trans = 38:62); $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Na} \times 1,5 \text{H}_2\text{O}$ (246,29) Ber.: C 24,37 H 5,32 N 5,68 S 26,02; Gef.: C 24,39 H 5,25 N 5,73 S 25,93. ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 22,63 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 12,7$ (CH_3); 33,7/34,5 (C-2/C-4); 39,2 (C-5); 59,8 (C-1): **cis-5c**; 17,0 (CH_3); 34,4/35,1 (C-2/C-4); 41,5 (C-5); 62,9 (C-1): **trans-5c**; cis:trans = 38:62.

Röntgenstrukturanalyse von 5b

Ein Kristall ($0,02 \times 0,28 \times 0,31 \text{ mm}^3$) wurde auf einem Vierkreisdiffraktometer (Syntex P2₁) bei 140 °K mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung vermessen. Die Raumgruppe erwies sich als P2₁/c, Z=4, Die Gitterkonstanten waren $a = 17,978$ (4), $B = 6,213$ (1), $c = 8,062$ (1) Angström, die Dichte betrug $1,27 \text{ g/cm}^3$. Die Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe lag bei 1760, die mit $I > 2\sigma(I)$ bei 1414, die Zahl der Variablen bei 49. Die direkte Strukturlösung wurde über die kleinsten Quadrate verfeinert⁷⁾.

Bindungslängen (Angström)*

S1-O1 1,454 (4)	S1-N 1,633 (4)	S2-C2 1,815 (6)	C4-C6 1,506 (9)
S1-O2 1,455 (4)	N-C1 1,482 (7)	S2-C4 1,830 (6)	C1-C5 1,518 (8)
S1-O3 1,450 (4)	C1-C2 1,516 (8)	C4-C5 1,525 (9)	

Bindungswinkel (°)**

O1-S1-O2	113,6 (2)	N-C1-C2	115,6 (4)	C2-S2-C4	94,5 (3)	C4-C5-C1	106,6 (5)
O2-S1-O3	112,6 (2)	N-C1-C5	108,8 (5)	S2-C4-C5	104,6 (4)	O1-S1-O3	110,2 (2)
O2-S1-N	105,5 (2)	C2-C1-C5	106,2 (5)	S2-C4-C6	112,1 (4)	O1-S1-N	103,9 (2)
S1-N-C1	117,4 (3)	S2-C2-C1	106,5 (4)	C5-C4-C6	113,9 (6)	O3-S1-N	110,6 (2)

* S2 ist der Ringschwefel (3-Thia-); im übrigen gilt die im Text verwendete Zählweise.

** Frau M. Läge, AK. B. Krebs, Anorg. Chemie, danken wir für die Strukturanalyse.

*Methylsubstituierte 3-Oxacyclopentylamine (7a-b)*⁸⁾

14,4 g (0,14 mol) Methyl-3-oxacyclopentanon, 15,0 g (0,22 mol) NH₂OH x HCl und 18,1 g (0,22 mol) NaHCO₃ werden in 200 ml Et₂O 24 h lang gerührt, filtriert, der Rückstand mit Et₂O gewaschen und die vereinigten Et₂O-Phasen i. Vak. eingeengt. Die E/Z-Isomergemische (**6a-b**), u. a. kenntlich an der Verdopplung der Signale in den ¹³C-NMR-Spektren, reduziert man zu den Aminen.

11,0 g (0,29 mol) LiAlH₄ werden in 200 ml abs. THF suspendiert und langsam mit einer Lösung von 16,4 g (0,14 mol) **6** in 50 ml abs. THF versetzt. Man erhitzt 2 h lang unter Rückfluß, kühlt auf Raumtemp. ab, hydrolysiert vorsichtig und gibt in alkalische K-Na-tartrat-Lösung. Man extrahiert 5mal mit je 100 ml Et₂O, trocknet über Na₂SO₄, entfernt Et₂O i. Vak. und destilliert.

Methylsubstituierte Natrium-3-oxacyclopentylsulfamate (8a-b)

0,04 mol Amin-HCl (**7a-b**) werden in 50 ml CHCl₃ gelöst und bis zur deutlich alkalischen Reaktion mit NH₃ versetzt. Man filtriert NH₄Cl ab, engt i. Vak. nicht ganz bis zur Trockne ein, fügt 2 Äquival. Et₃N sowie 40 ml CH₂Cl₂ hinzu und kühlt auf -78°C ab. Nach vorsichtiger Zugabe von 1 Äquival. ClSO₃H erwärmt man auf Raumtemp., gibt 2 Äquival. NaOH in 40 ml H₂O sowie 50 ml Et₂O hinzu und trennt die wäss. Phase ab. Nach 2 mal Waschen der org. Phase mit H₂O werden die vereinigten wäss. Phasen i. Vak. eingeengt, der Rückstand wird aus 90 proz. EtOH umkristallisiert.

Natrium-2-methyl-3-oxacyclopentylsulfaminat (8a) Ausbeute: 61%; C₅H₁₀NO₄SNa

(203,20) Ber.: C 29,55 H 4,96 N 6,89; Gef.: C 29,20 H 4,84 N 6,89. ¹H-NMR(MeOD, 200 MHz): δ(ppm)= 1,19 u. 1,26 (2d, J= 6,2 Hz, CH₃); 1,86- 2,37 (m, 2H, H-5); 3,56- 4,07

(m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD, 50,29 MHz): $\delta(\text{ppm})= 15,55$ (CH_3); 33,63 (C-5); 57,23 (C-4); 67,39 (C-2); 78,11 (C-1). MS: m/z (%): 119 (11), 102 (100), 85 (12).

Natrium-4-methyl-3-oxacyclopentylsulfaminat (8b) Ausbeute: 57%; $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{SNa}$ (203,20) Ber.: C 29,55 H 4,96 N 6,89; Gef.: C 29,30 H 4,51 N 6,92. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta(\text{ppm})= 1,21$ u. 1,27 (2d, $J= 6,1$ Hz, CH_3); 1,36- 1,80 (m, 1H, H-5); 2,05- 2,50 (m, 1H, H-5); 3,61- 4,18 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,29 MHz): $\delta(\text{ppm})= 21,11$ u. 21,16 (CH_3); 41,42 u. 41,97 (C-5); 55,56 u. 55,88 (C-2); 74,04 u. 74,51 (C-4); 75,21 u. 76,62 (C-1). MS: m/z (%): 203 (33, M^+), 168 (36), 156 (19), 142 (97), 128 (63), 102 (100), 84 (28).

Literatur

- 1 Unterhalt, B., Möllers, M. (1991), *Sci. Pharm.* **59**, 173.
- 2 Kerckhoff, L. (1992), Diplom-Arbeit, FB. Chemie, Univ. Münster.
- 3 Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J., Simon, W. (1986), Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- 4 Reinhoudt, D. N., Trompenaars, W. P., Geevers, J. (1978), *Synthesis*, 368.
- 5 Gianturco, M. A., Friedel, P., Giammarino (1964), *Tetrahedron* **20**, 1763.
- 6 Durden, Jr. J. A., Weiden, M. H. (1974), *J. Agric. Food Chem.* **22**, 396; (1974) *Chem. Abstr.* **81**, 100 684.
- 7 Möllers, M. (1989), Diss., Univ.-Münster.
- 8 Kerckhoff, L. (1997), Diss., Univ.-Münster.

Eingelangt am 27. Oktober 1999
Angenommen am 13. Dezember 1999