

Reaktive Isocyanate, II¹⁾

Cyclo-Reaktionen von *N*-Chlorsulfonyl- β -lactamen

Helmut Vorbrüggen* und Konrad Krolkiewicz

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–178

Eingegangen am 14. November 1974

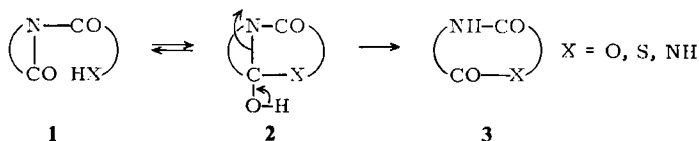
N-Chlorsulfonyl- β -lactame setzen sich mit bifunktionellen Verbindungen wie Glycolen und Brenzcatechin über Cyclol-Zwischenprodukte zu neuartigen heterocyclischen mittleren Ringen (11, 13, 15–20) um. Reaktionen mit Aminoalkoholen und Diaminen (\rightarrow 24–27) verlaufen nach einem anderen Mechanismus, der diskutiert wird.

Reactive Isocyanates, II¹⁾

Cyclo-reactions of *N*-Chlorosulfonyl- β -lactams

N-Chlorosulfonyl- β -lactams react with bifunctional derivatives like glycols or brenzcatechol via cyclol-intermediates to give new heterocyclic medium-sized rings (11, 13, 15–20). Reactions with amino alcohols and diamines (\rightarrow 24–27) proceed by a different mechanism, which is discussed.

Bei *N*-Acyllactamen 1 mit einem reaktiven Wasserstoff in ω -Stellung kommt es wegen der starken Aktivierung der Carbonylgruppe zu Gleichgewichten zwischen dem Lactam 1 und dem Cyclol 2 und je nach den Energieverhältnissen zu einer Umlagerung zu einem neuen Lactamring 3.



Dieses Cyclol-Prinzip wurde zuerst von *Wrinch*²⁾ diskutiert. Wie *Stoll* und Mitarbb.³⁾ fanden, bildet ein solches Cyclol einen Teil der Struktur des Ergotamins, und der Peptidteil des Ergotamins wurde ausgehend vom entsprechenden *N*-Acyllactam synthetisiert⁴⁾.

Später wurde die Reaktionsfolge 1 \rightarrow 3 auf viele Probleme angewandt. So synthetisierten *Shemyakin* und Mitarbb.⁵⁾ ausgehend von *N*-Acyllactamen das Cyclopeptid *O,O'*-Diacetyl-serratamolid, das nach vorsichtiger Hydrolyse freies Serratamolid lieferte.

¹⁾ I. Mittel.: H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* 1968, 1631; vgl. H. Vorbrüggen, Habilitationsschrift, Techn. Univ. Berlin 1972.

²⁾ D. *Wrinch*, *Nature* (London) 137, 411 (1936); 138, 241 (1936); 199, 564 (1963).

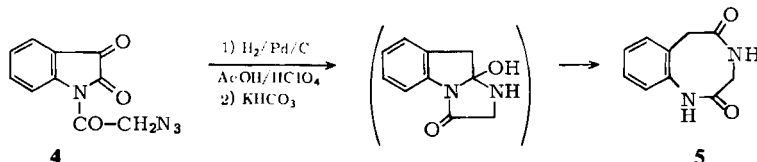
³⁾ A. *Stoll*, A. *Hofmann* und Th. *Petrzilka*, *Helv. Chim. Acta* 34, 1544 (1951).

⁴⁾ A. *Hofmann*, A. *J. Frey* und H. *Ott*, *Experientia* 17, 206 (1961); A. *Stoll* und A. *Hofmann*, in R. H. F. *Manske*, *The Alkaloids*, Vol. VIII, S. 725, Academic Press, New York 1965.

⁵⁾ M. M. *Shemyakin*, Yu. A. *Ovchinnikov*, V. K. *Antonov*, A. A. *Kiryushkin*, V. T. *Ivanov*, V. I. *Shchelokov* und A. M. *Shkrob*, *Tetrahedron Lett.* 1964, 47.

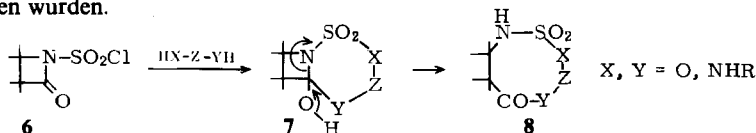
Neben der Sandoz-Gruppe⁶⁾ untersuchten Shemyakin und Mitarbb.⁷⁾ sowie Rapoport und Mitarbb.⁸⁾ die Cyclol-Bildung für X = O und NH, während Rothe und Mitarbb.⁹⁾ die Reaktionen von Thiacyclolen (2, X = S) bearbeiteten.

Als typisches präparatives Beispiel sei hier die Darstellung von Hexahydro-1,4-benzodiazocin-2,5-dion (5) aus einem acylierten Isatin 4 angegeben¹⁰⁾.



Die Anwendung des Cyclol-Prinzips auf β -Lactamderivate sollte in thermodynamischer wie kinetischer Hinsicht besonders günstig sein, da die Öffnung des gespannten Vierrings im Cyclol-Übergangszustand unter Bildung von Heterocyclen selbst „mittlerer“ Ringgröße mit Energiegewinn verbunden ist.

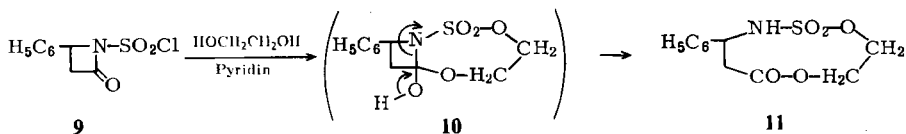
Deshalb setzten wir vor einigen Jahren die nach Graf¹¹⁾ aus Olefinen und Chlorsulfonylisocyanat leicht zugänglichen β -Lactam-*N*-sulfonylchloride 6 mit bifunktionellen Derivaten HX-Z-YH um, wobei über das Cyclol 7 (vgl. aber die Diskussion im Abschnitt B sowie Fußnote¹³⁾) direkt die kristallinen heterocyclischen „mittleren“ Ringsysteme 8 erhalten wurden.



Die Ausbeuten sind bei diesen Reaktionen, wie zu erwarten, stark von der Ringgröße des Übergangszustandes 7 und damit von den Reaktionsbedingungen wie Verdünnung, Temperatur, Art der Zugabe usw. abhängig.

A. Umsetzungen mit Diolen und Brenzcatechin

Bei der Umsetzung des 2-Oxo-4-phenyl-1-azetidinsulfonylchlorids¹¹⁾ (9) mit Äthylenglycol wurde eine Lösung von 9 in Acetonitril langsam zu einer gekühlten Lösung von Äthylenglycol und Pyridin in Acetonitril getropft. Dabei bildete sich über das bicyclische Zwischenprodukt 10 das kristalline 9-Ringlacton 11 in ca. 30% Rohausbeute.



⁶⁾ R. G. Griot und A. J. Frey, *Tetrahedron* **19**, 1661 (1963); H. Ott, A. J. Frey und A. Hofmann, ebenda **19**, 1675 (1963).

⁷⁾ M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov und Z. E. Agadzhan, *Tetrahedron* **21**, 3537 (1965).

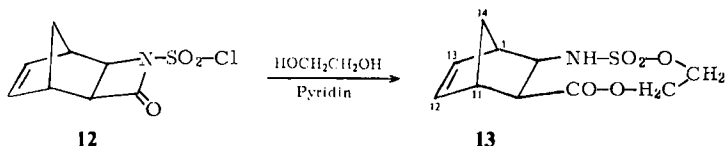
⁸⁾ G. I. Glover, R. B. Smith und H. Rapoport, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 2003 (1965).

⁹⁾ M. Rothe und R. Steinberger, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 649, 2467.

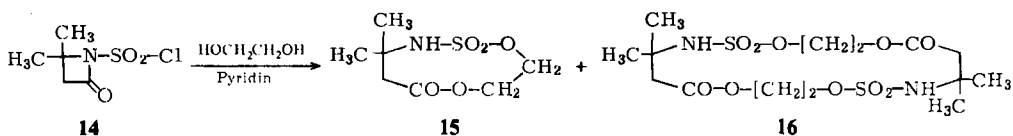
¹⁰⁾ J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.* **48**, 1946 (1970).

¹¹⁾ R. Graf, *Liebigs Ann. Chem.* **661**, 111 (1963).

Das aus Bicycloheptadien und Chlorsulfonylisocyanat leicht zugängliche kristalline tricyclische β -Lactam-*N*-sulfonylchlorid **12**, unabhängig von uns auch von *Moriconi* und *Crawford*¹²⁾ beschrieben, lieferte mit Äthylenglycol in 15% Ausbeute das kristalline 9-Ringlacton **13**.

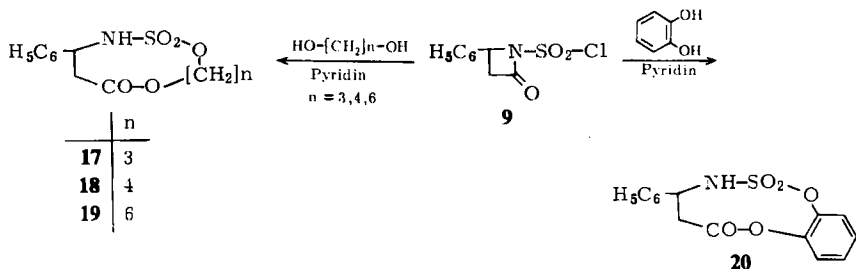


Analog entsteht aus 4,4-Dimethyl-2-oxo-1-azetidinsulfonylchlorid (**14**) das 9-Ringlacton **15**. Bei einem größeren Ansatz konnte durch direkte Kristallisation aus Methanol in geringer Menge das ebenfalls kristalline Dimere **16** isoliert werden, dessen Massenspektrum einen (M - Methyl)-Peak bei $m/e = 431$ bzw. M - SO₃-Peak bei $m/e = 366$ enthält.



Da **14**, **15** und **16** achiral sind, ist es nicht überraschend, daß nur bei diesem Versuch das Dimere **16** kristallin isoliert werden konnte. Denn die beiden anderen bisher eingesetzten β -Lactam-*N*-sulfonylchloride **9** und **12** sind wie die aus ihnen dargestellten 9-Ringlactone **11** und **13** Racemate. Die Dimeren von **10** und **13** sind aber Gemische von Racematen und *meso*-Verbindungen, die sicher nur schwer kristallisieren.

Bei der Reaktion von **9** mit 1,3-Propandiol, 1,4-Butandiol und 1,6-Hexandiol konnte insbesondere bei der Darstellung von **19** mit der bereits angewandten Methode der langsamen Zugabe von **9** zu der Lösung von Diol und Pyridin in Acetonitril fast kein Produkt mehr isoliert werden.



Erst bei Anwendung des *Ruggli-Ziegler*schen Verdünnungsprinzips^{13a)}, d. h. bei gleichzeitiger, sehr langsamer Zugabe von **9** einerseits und Diol sowie Pyridin anderer-

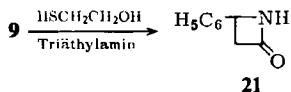
¹²⁾ E. J. *Moriconi* und W. C. *Crawford*, J. Org. Chem. **33**, 370 (1968).

¹³⁾ ^{13a)} V. *Prelog*, J. Chem. Soc. **1950**, 420; K. *Ziegler*, in Methoden der organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), 4. Aufl., Bd. IV/2, S. 733, Thieme, Stuttgart 1955. — ^{13b)} F. *Vögtle*, Chem.-Ztg. **96**, 396 (1972).

seits mit Hilfe von Spezial-Zusatztrichtern zu einem etwas größeren Volumen von Acetonitril konnte das kristalline 13-Ringlacton **19** in 9% Rohausbeute gewonnen werden. Diese Ausbeuten, wie auch die Ausbeuten der anderen hier beschriebenen Umsetzungen, lassen sich wahrscheinlich durch moderne Varianten des Verdünnungsprinzips^{13b)} noch bedeutend verbessern.

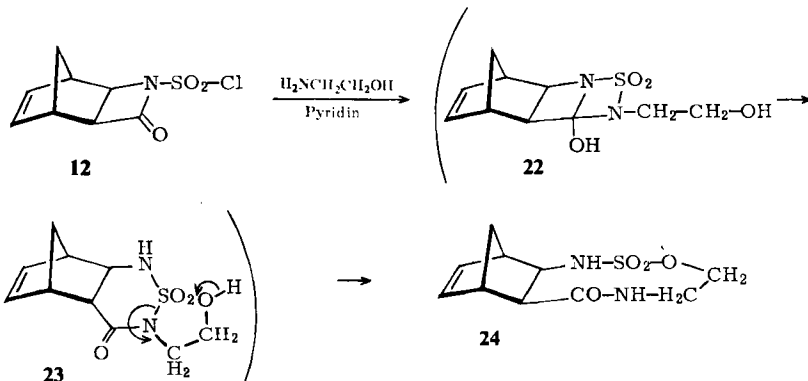
Bei der Umsetzung von **9** mit Brenzcatechin an Stelle von Äthylenglycol erhielten wir analog in ca. 24% Ausbeute das kristalline 9-Ringlacton **20**.

Mit 2-Mercaptoäthanol erhielten wir in Gegenwart von Triäthylamin unter Reduktion der *N*-Chlorsulfonylgruppe in Analogie zur bekannten Reduktion der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride¹¹⁾ mit Thiophenol nur das β -Lactam **21**.

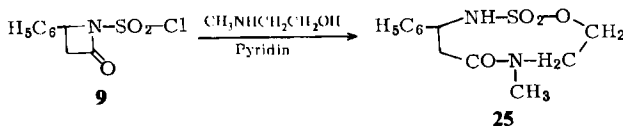


B. Umsetzungen mit Aminoalkoholen und Aminen

Bei der Umsetzung von **12** mit Äthanolamin und Pyridin in Acetonitril bei 0°C erhielten wir in nur 3% Ausbeute statt des erwarteten 9-Ring-sulfamidlactons das 9-Ring-lactam **24** mit einer Carbonylbande bei 6.0 μ . Bei Annahme der Zwischenprodukte **22** und **23** ließe sich die Bildung von **24** gut erklären, denn die intermediäre Bildung von solchen stark gespannten 4-Ringsystemen ist bekannt¹⁴⁾.



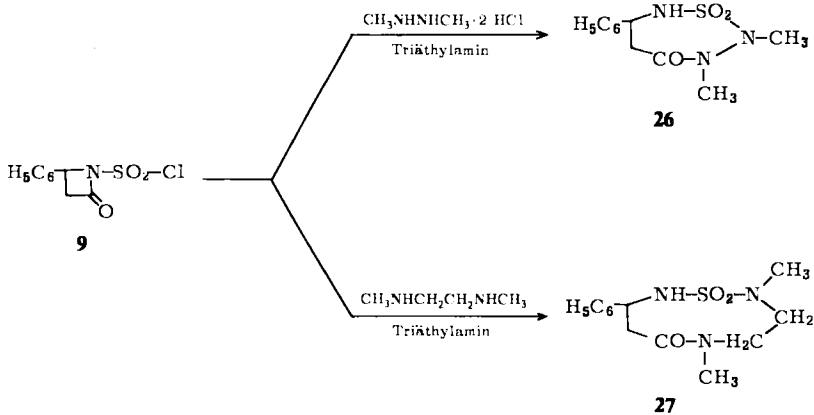
Aber die Reaktion von **9** mit *N*-Methyläthanolamin, bei dem ein Zwischenprodukt wie **22** nicht möglich ist, ergab ebenfalls in ca. 16% Ausbeute ein kristallines 9-Ringlactam **25** mit einer Carbonylgruppe bei 6.18 μ .



¹⁴⁾ J. A. Moore, F. J. Marascia, R. W. Medeiros und R. L. Wineholt, J. Org. Chem. 31, 34 (1966).

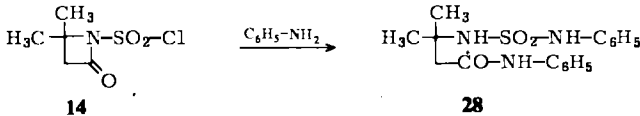
Man muß also annehmen, daß Amine als harte Basen¹⁵⁾ zuerst den stark gespannten β -Lactamring der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride unter Amidbildung öffnen. Dabei bildet sich als gute austretende Gruppe das Anion des *N*-substituierten Sulfonylchlorids, das sich dann mit der alkoholischen Hydroxygruppe, möglicherweise unter intermediärer Bildung von *N*-Sulfonylaminen¹⁶⁾, zu den Lactamen cyclisiert. Diese Deutung wird auch durch die im Abschnitt C. diskutierten Reaktionen der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride mit aromatischen und aliphatischen Aminen gestützt.

Während bei einigen Umsetzungen der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride mit Äthylen-diamin, *o*-Phenyldiamin sowie Hydrazin und Guanidin bis jetzt keine definierten Produkte isoliert werden konnten, ergab die Reaktion von **9** mit *N,N'*-Dimethylhydrazin und *N,N'*-Dimethyläthyldiamin unter Verdünnungsbedingungen¹³⁾ die kristallinen Lactame **26** und **27** in 19.7 bzw. 20.4% Rohausbeute.



C. Synthese von 3-Oxoperhydro-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxiden

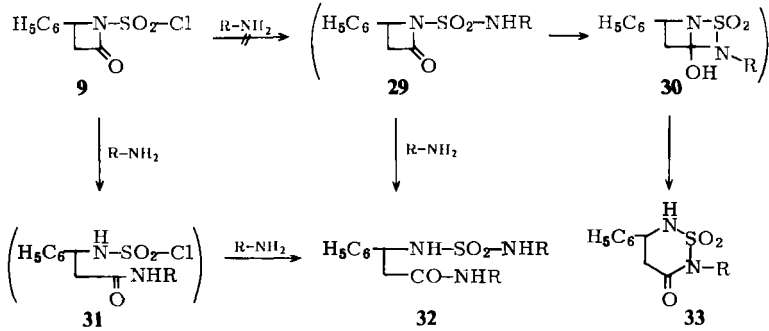
Graf¹¹⁾ hatte schon die Reaktion der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride mit Aminen zu den neutralen Bis-amiden, z. B. von **14** mit Anilin zu **28**, beschrieben.



¹⁵⁾ Alkohole und insbesondere Amine können als harte Basen sowohl die harte Sulfonylgruppe wie auch die harte Carbonylgruppe der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride angreifen. [Vgl. *T. L. Ho*, *Chem. Rev.* **75**, 1 (1975)]. Da nur beim Angriff der Alkohole auf die Sulfonylgruppe Cyclol-Zwischenprodukte durchlaufen werden, erreichen die Ausbeuten an den Lactonen (**11**, **13**, **15**, **17**–**20**) bei den Reaktionen mit Diolen oder Brenzcatechin in Gegenwart von Pyridin nur ca. 30%. Denn obwohl es beim primären Angriff der Dirole auf die Carbonylgruppe auch zur Bildung von homomeren Lactonen kommen kann, ist die vorzugsweise Bildung von Oligo- bzw. Polymeren wahrscheinlicher.

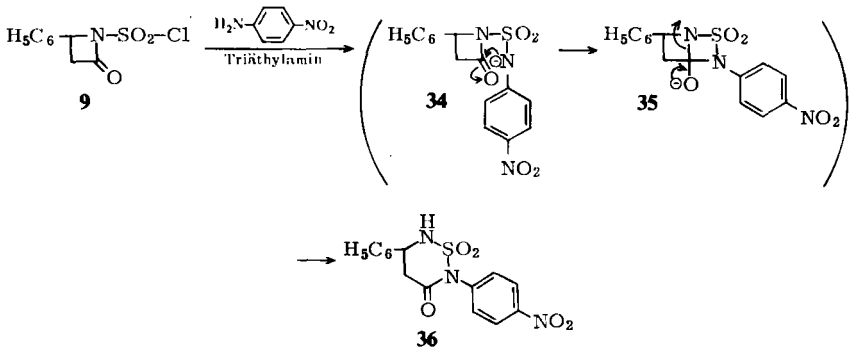
¹⁶⁾ *G. Weiß* und *G. Schulze*, *Liebigs Ann. Chem.* **729**, 40 (1969); *G. M. Atkins jr.* und *E. M. Burgess*, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 6135 (1972).

Auf Grund dieser Befunde und unserer im Abschnitt B. diskutierten Reaktionen der β -Lactam-*N*-sulfonylchloride mit β -Aminoalkoholen ist es nicht verwunderlich, daß alle unsere Versuche scheiterten, mit Ammoniak oder primären Aminen bei großer Verdünnung und tiefer Temperatur aus **9** über das Zwischenprodukt **30** zum 3-Oxo-5-phenylperhydro-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (**33**) zu gelangen.



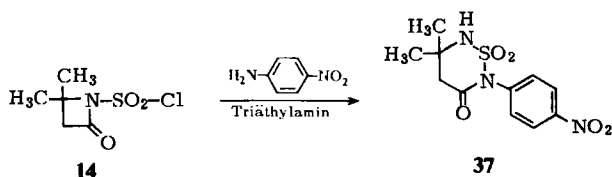
Es wurden immer nur die *Grafschen* offenen Produkte **28** bzw. **32** erhalten. Anscheinend bildet sich erst gar nicht intermediär das β -Lactam-*N*-sulfamid **29**, das mit überschüssigem Ammoniak oder Amin zu **32** weiter reagieren könnte, sondern es öffnet sich, wie im Abschnitt B. besprochen, mit den basischen Aminen *zuerst* der β -Lactamring in **9** zu **31**, und erst dann reagiert die Sulfonylchloridgruppe in **31** mit überschüssigem Amin zu **32**.

Um diese vorzeitige Öffnung des β -Lactamrings weitgehend auszuschalten, setzten wir **9** mit dem schwach basischen 4-Nitroanilin in Kombination mit Triäthylamin als Base um.

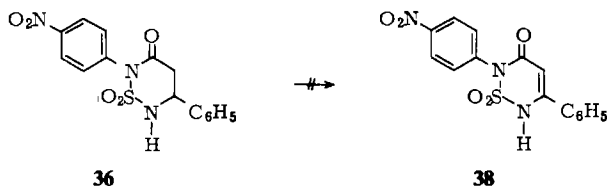


Das dabei wahrscheinlich als Zwischenprodukt gebildete saure Sulfamid wird dabei durch Triäthylamin in das nucleophile Anion **34** übergeführt, das dann (über **35** oder direkt) in 17.5% Rohausbeute das kristalline 2-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-5-phenylperhydro-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (**36**) ergibt.

Analog entsteht aus **14** das kristalline **37** in 39% Ausbeute.

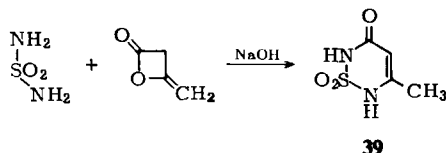


Bisher sind alle Versuche gescheitert, das Perhydro-1,2,6-thiadiazin **36** mit NBS und anschließender Behandlung mit Li_2CO_3 in Dimethylformamid oder durch Oxidation mit Dichlordicyanchinon in *tert*-Butylalkohol, Dioxan oder Eisessig zu **38** zu dehydrieren. Bei der Bromierung-Dehydrobromierung konnte nur das kristalline 4-Nitroanilid der Zimtsäure isoliert werden.



Ebenso scheiterten erste Versuche, an Stelle des schwach basischen 4-Nitroanilins noch schwächer basische Urethane oder Amide wie z. B. Formamid mit den β -Lactam-*N*-sulfonylchloriden und Triäthylamin umzusetzen, um nach Verseifung der erwarteten *N*-acylierten Verbindungen zu Perhydro-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxiden mit unsubstituiertem Stickstoff zu gelangen.

Die **38** analoge 5-Methylverbindung **39** wurde kürzlich¹⁷⁾ durch alkalische Addition von Diketen an Sulfamid dargestellt.



Wir danken Fräulein *I. Freier* für ihre fleißige und geschickte experimentelle Mitarbeit. Ferner danke ich Herrn Dr. *G. Schulz* und Herrn Dr. *G.-A. Hoyer* für die Aufnahme und Interpretation der Spektren sowie Herrn Dipl.-Ing. *J. Huber* für die im analytischen Kontroll-Laboratorium ausgeführten Analysen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kofler-Schmelzpunktmikroskop. – NMR-Spektren: Varian-A 60-Gerät mit TMS als internem Standard; MS-Spektren: Varian Atlas CH-4-Gerät. – Bei den Versuchen nach dem Verdünnungsprinzip¹³⁾ wurden Spezial-Dosiertrichter der Firma NORMAG (No. 8056 mit 250 ml Volumen) verwendet.

6-Oxo-4-phenyl-1,7-dioxo-2-thia-3-azacyclononan-2,2-dioxid (**11**): Zur Mischung von 2.7 g (50 mmol) dest. Äthylenglycol und 4.02 ml (50 mmol) absol. Pyridin in 100 ml absol. Acetonitril wurde bei 0°C innerhalb von 4 h unter lebhaftem Rühren die Lösung von 9.828 g (40 mmol)

¹⁷⁾ R. Diez, J. Diéz, G. García-Muñoz, R. Madroñero und M. Stud, J. Heterocycl. Chem. 9, 973 (1972).

2-Oxo-4-phenyl-1-azetidinsulfonylchlorid (9) in 100 ml absol. Acetonitril getropft. Nach 30 min bei 0°C ließ man innerhalb von 50 min auf 24°C aufwärmen und noch weitere 30 min bei 24°C rühren. Nach Abdampfen des Acetonitrils i. Vak. wurde der Rückstand in 350 ml Chloroform mit 150 ml eiskalter, gesättigter NaHCO₃-Lösung geschüttelt und die wäßrige Phase noch einige Male mit Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden nach Trocknen (MgSO₄) eingengt. Den Rückstand (nach dreimaligem Abdampfen mit Xylol 11.86 g) chromatographierte man in Toluol/Essigester (9:1) an 150 g Silicagel, wobei aus den ersten Fraktionen 3.19 g (29.4%) rohes kristallines 11 erhalten wurden. Schmp. 123.5–125°C (aus Benzol/Cyclohexan).

IR (CHCl₃): 3425, 1744 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.6–3.05 ppm (m, CH₂–CO); 4.1–4.7 (m, O–CH₂–CH₂–O); 4.8–5.2 (m, CH); 5.8 (d, *J* = 11 Hz, NH); 7.3 (C₆H₅). — MS (70 eV): *m/e* = 271 (49%, M⁺), 186 (19), 168 (5), 146 (5), 131 (5), 118 (21), 104 (57, C₆H₅–CH=CH₂), 91 (28, C₇H₇⁺), 86 (100), 77 (49, C₆H₅⁺), 51 (36), 42 (52).

C₁₁H₁₃NO₅S (271.3) Ber. C 48.69 H 4.83 N 5.16 Gef. C 48.61 H 4.75 N 5.20

9-Oxo-5,8-dioxa-4-thia-3-aza-exo-tricyclo[9.2.1.0^{2,10}]tetradec-12-en-4,4-dioxid (13): Zur Lösung von 2.78 ml (50 mmol) Äthylenglycol und 4.02 ml (50 mmol) Pyridin in 175 ml absol. Acetonitril wurde unter Eiskühlung und Rühren die Lösung von 11.684 g (50 mmol) 4-Oxo-3-aza-exo-tricyclo[4.2.1.0^{2,5}]non-7-en-3-sulfonylchlorid (12) in 200 ml absol. Acetonitril innerhalb von 2.5 h getropft. Die hellgelbe klare Lösung wurde innerhalb 1 h auf 24°C aufgewärmt, 3 h bei dieser Temp. belassen und dann bei 11 Torr eingedampft. Den Rückstand schüttelte man in 300 ml Methylenchlorid mit 3 × 15 ml 2 N H₂SO₄, Wasser und 100 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung aus und dampfte die Lösung nach Trocknen (MgSO₄) ab. Der Rückstand (13.55 g) wurde in Toluol/Essigester (95:5) an 500 g Silicagel chromatographiert. Nach Verwerfen der ersten 2.3 Liter Eluat wurden mit weiteren 1.2 Liter Toluol/Essigester (95:5) und 1.2 Liter Toluol/Essigester (90:10) insgesamt 2.698 g (20.8%) rohes kristallines 13 erhalten. Aus Aceton/Hexan kristallisierten 1.922 g (14.8%) analysenreines 13 vom Schmp. 185.5–187°C, das im DC-System Toluol/Essigester (1:1) an Silicagelplatten einheitlich war (*R_F* 0.7).

IR (CHCl₃): 3400, 1748 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.6–2.05 ppm (q, 14-H, 14-H), 2.8–3.05 (m, 1-H, 11-H), 6.1 (m, 12-H, 13-H). — MS (70 eV): *m/e* = 259 (8%, M⁺), 194 (12, M – C₃H₅), 150 (5, 194 – CO₂), 135 (27), 118 (3), 106 (15), 66 (100).

C₁₀H₁₃NO₅S (259.3) Ber. C 46.32 H 5.05 N 5.40 Gef. C 46.02 H 5.22 N 5.55

4,4-Dimethyl-6-oxo-1,7-dioxa-2-thia-3-azacyclononan-2,2-dioxid (15): Zur Lösung von 7.904 g (40 mmol) 4,4-Dimethyl-2-oxo-1-azetidinsulfonylchlorid (14) und 2.23 ml (40 mmol) Äthylenglycol in 300 ml absol. Acetonitril wurden bei 0°C 3.6 ml (40 mmol) Pyridin in 300 ml absol. Acetonitril innerhalb von 3 h unter Rühren getropft. Nach Aufwärmen auf 24°C und 1½ h bei 24°C wurde i. Vak. abgedampft, der fast farblose ölige Rückstand in 250 ml Chloroform mit 100 ml gesätt. eiskalter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wäßrige Phase 6mal mit je 50 ml Chloroform nachextrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Chloroformlösungen (MgSO₄) und Abdampfen wurde der Rückstand (8.938 g) in Toluol/Essigester (97.5:2.5) an 180 g Silicagel chromatographiert. Elution mit Toluol/Essigester (95:5; 1 Liter) ergab 1.3 g (14.6%) rohes kristallines 15. Schmp. 170–171°C (aus Methanol).

IR (CHCl₃): 3350, 1739, 1358, 1157 cm⁻¹. — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 1.50 ppm (CH₃), 2.62 (CH₂–CO), 4.3–4.8 (m, CH₂–CH₂). — MS (70 eV): *m/e* = 223 (1%, M⁺), 208 (1), 166 (4), 138 (4), 86 (100), 56 (9).

C₇H₁₃NO₅S (223.3) Ber. C 37.66 H 5.87 N 6.27 S 14.37

Gef. C 37.69 H 6.09 N 6.30 S 14.50

4,4,13,13-Tetramethyl-6,15-dioxo-1,7,10,16-tetraoxa-2,11-dithia-3,12-diazacyclooctadecan-2,2,11,11-tetraoxid (16): Zur Lösung von 79.04 g (0.4 mol) 14 und 22.3 ml (0.4 mol) Äthylenglycol

in 2.5 Liter absol. Acetonitril wurden bei 0°C unter lebhaftem Rühren 36 ml (0.4 mol) absol. Pyridin in 250 ml absol. Acetonitril innerhalb von 3 h getropft. Nach 1 h Aufwärmen auf 24°C rührte man noch 1 h bei 24°C und engte dann bei 24°C i. Vak. auf 200 ml ein. Nach Stehenlassen über Nacht wurde mit 1 Liter Chloroform aufgenommen und nacheinander mit 2 × 150 ml 2 N H₂SO₄, Wasser und gesätt. NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Die Chloroformlösung wurde nach Trocknen (MgSO₄) abgedampft, der Rückstand (61.8 g) mit 500 ml heißem Methanol behandelt und die unlösliche Substanz abfiltriert. Nach Einengen auf 200 ml konnte weitere Substanz abfiltriert werden, insgesamt 1.8 g 16. Schmp. 203–204°C, ziemlich schwer löslich in Chloroform. Chromatographie der abgedampften Mutterlauge in Methylenchlorid an Silicagel ergab weitere 0.327 g 16, insgesamt 2.177 g (1.2%) sowie 2.32 g 15.

IR (KBr): 3342, 1742, 1368, 1346, 942, 792 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.4 ppm (CH₃), 2.8 (CH₂–CO), 4.29 (CH₂–CH₂). – MS (70eV): *m/e* = 446 (7%, M⁺), 431 (4, M – CH₃), 366 (3, M – SO₃), 309 (5), 280 (2), 265 (3), 223 (1), 127 (99), 64 (100), 48 (80), 44 (64).

C₁₄H₂₆N₂O₁₀S₂ (446.5) Ber. C 37.66 H 5.87 N 6.27 Gef. C 37.60 H 6.06 N 6.16

6-Oxo-4-phenyl-1,7-dioxo-2-thia-3-azacyclodecan-2,2-dioxid (17): Eine Lösung von 24.57 g (0.1 mol) 9 in 200 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 9.4 ml (0.125 mol) 1,3-Propandiol und 10.06 ml (0.125 mol) absol. Pyridin in 200 ml absol. Acetonitril wurden gleichzeitig innerhalb von 6 h unter heftigem Rühren langsam bei 0 bis +3°C zu 250 ml absol. Acetonitril getropft. Nach langsamem Aufwärmen auf 22°C wurde ca. 30 h bei dieser Temp. gerührt und dann bei 25°C i. Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene gelbliche Öl löste man in 400 ml Chloroform und wusch mit 250 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung. Nach Reextraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform wurden die vereinigten Chloroformlösungen getrocknet (MgSO₄) und abgedampft. Das Rohprodukt (45.5 g) wurde dreimal mit jeweils 250 ml Toluol/Essigester (4:1) $\frac{1}{2}$ h gerührt und der Rückstand (21.8 g) verworfen. Die Extrakte (23.7 g) wurden in Toluol/Essigester (4:1) an 300 g Silicagel chromatographiert. Nach Verwerfen des ersten Liters Eluat wurden mit weiteren 1.5 Liter Toluol/Essigester (4:1) 4.05 g (14.2%) rohes kristallines 17 erhalten. Schmp. 163–165°C (aus Essigester/Diisopropyläther).

IR (CHCl₃): 1724, 1366, 1118 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.8–2.3 ppm (m, CH₂–CH₂–CH₂), 2.7–2.9 (m, CH–CH₂), 4.0–5.0 (m). – MS (70eV): *m/e* = 285 (19%, M⁺), 191 (38), 186 (35, C₆H₅–HC=NH–SO₃H), 146 (6), 131 (4), 119 (23), 104 (79), 100 (100), 91 (17, C₇H₇⁺), 77 (33, C₆H₅⁺), 51 (13), 42 (19).

C₁₂H₁₅NO₅S (285.3) Ber. C 50.52 H 5.30 N 4.91 S 11.24

Gef. C 50.90 H 5.60 N 5.09 S 11.21

6-Oxo-4-phenyl-1,7-dioxo-2-thia-3-azacycloundecan-2,2-dioxid (18): Eine Lösung von 24.57 g (0.1 mol) 9 in 200 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 11.28 g (0.125 mol) 1,4-Butandiol und 10.06 ml (0.125 mol) Pyridin in 200 ml absol. Acetonitril wurden mit Hilfe von zwei Spezial-Dosiertrichtern gleichzeitig langsam unter lebhaftem Rühren zu 250 ml absol. Acetonitril innerhalb von 6 h bei 0°C getropft. Nach langsamem Aufwärmen und 64 h Rühren bei 22°C wurde bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft und das zurückgebliebene gelbliche Öl in 400 ml Chloroform mit 250 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit wenig Chloroform nachextrahiert, die vereinigten Auszüge getrocknet (MgSO₄) und abgedampft. Das gelbliche Öl (45.1 g) wurde in Toluol/Essigester (4:1) an 400 g Silicagel chromatographiert. Die ersten 1500 ml Lösungsmittelgemisch eluierten nur Spuren, weitere 1750 ml lieferten 3.75 g (12.5%) rohes kristallines 18, Schmp. 136–137°C (aus Essigester).

IR (CHCl₃): 1721 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.7–2.1 ppm (m, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 2.65–2.8 (m, CH–CH₂), 3.9–4.5 (m, CH₂–[CH₂]₂–CH₂), 4.6–4.9 (m, CH–CH₂),

7.38 (C₆H₅), 8.73 (d, *J* = 12 Hz, NH). — MS (70eV): *m/e* = 299 (8%, M⁺), 205 (77), 186 (80), 147 (20), 119 (55), 114 (100), 104 (93, C₆H₅—CH=CH₂), 91 (16, C₇H₇⁺), 77 (32, C₆H₅⁺), 71 (22), 55 (56), 43 (22), 42 (26), 41 (28).

C₁₃H₁₇NO₅S (299.3) Ber. C 52.17 H 5.73 N 4.68 S 10.70
Gef. C 52.03 H 6.04 N 4.90 S 10.89

6-Oxo-4-phenyl-1,7-dioxa-2-thia-3-azacyclotridecan-2,2-dioxid (**19**): Eine Lösung von 24.57 g (0.1 mol) **9** in 200 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 13.6 g (0.125 mol) 1,6-Hexandiol und 10.06 ml (0.125 mol) Pyridin in 200 ml absol. Acetonitril wurden mit Hilfe von zwei Spezial-Dosiertrichtern gleichzeitig langsam unter lebhaftem Rühren zu 250 ml Acetonitril innerhalb von 5 h bei 0°C getropft. Nach langsamem Aufwärmen auf 22°C wurde noch 16 h nachgerührt, bei 22°C i. Vak. eingedampft und der bräunlichgelbe ölige Rückstand in 400 ml Chloroform mit 250 ml NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Die wäßrige Phase extrahierte man mit Chloroform nach, trocknete (MgSO₄) die vereinigten Auszüge und erhielt nach dem Abdampfen 55.8 g orangefarbenes Öl, das in Toluol/Essigester an 400 g Silicagel chromatographiert wurde. Toluol/Essigester (85 : 15; 1 Liter) eluierten nur Spuren, während mit den Gemischen 80 : 20 (1 Liter), 75 : 25 (1 Liter) und 70 : 30 (750 ml) insgesamt 2.85 g (8.7%) rohes, kristallines **19** eluiert wurden. Schmp. 125–127°C (aus Essigester).

IR (CHCl₃): 1750, 1163 cm⁻¹. — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1.4–1.8 ppm (m, CH₂—[CH₂]₄—CH₂), 2.60–2.90 (m, CO—CH₂), 3.8–4.4 (m, CH₂—[CH₂]₄—CH₂), 4.6–5.0 (m, CH—CH₂), 7.3 (C₆H₅), 8.56 (d, *J* = 10 Hz, NH). — MS (70eV): *m/e* = 327 (1%, M⁺), 263 (37, M—SO₂), 233 (57), 218 (5), 186 (100), 164 (20), 119 (72), 106 (24, C₆H₅—CH=NH₂), 104 (26, C₆H₅—CH=CH₂).

C₁₅H₂₁NO₅S (327.4) Ber. C 55.04 H 6.47 N 4.28 S 9.80
Gef. C 55.16 H 6.98 N 4.69 S 9.89

8-Oxo-6-phenyl-3,9-dioxa-4-thia-5-aza-1,2-benzocyclononen-4,4-dioxid (**20**): Zur Mischung von 5.502 g (50 mmol) Brenzcatechin und 4.02 ml (50 mmol) Pyridin in 100 ml absol. Acetonitril wurden bei 0°C innerhalb von 3.5 h 9.828 g (40 mmol) **9** in 100 ml absol. Acetonitril unter lebhaftem Rühren getropft. Nach 30 min bei 0°C wurde langsam aufgewärmt, über Nacht bei 24°C gerührt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 500 ml Chloroform mit 200 ml eiskalter NaHCO₃-Lösung geschüttelt und die Chloroformphase nach Trocknen (MgSO₄) abgedampft. Den hellgelben öligen Rückstand dampfte man zum Entfernen restlichen Pyridins noch dreimal mit jeweils 50 ml Xylol bei 0.1 Torr ab, wonach 14.012 g Rohprodukt anfielen. Bei der Chromatographie an 400 g Silicagel wurden mit Toluol/Essigester (97.5 : 2.5; 2 Liter) 3.906 g rohes kristallines **20** eluiert, das nach Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan in zwei Portionen 3.052 g (23.8%) reines **20** vom Schmp. 187–188°C lieferte.

IR (KBr): 3390, 1750, 1486, 1450, 743, 696 cm⁻¹. — ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): δ = 3.0–3.9 ppm (m, CH—CH₂), 5.50–5.85 (CH—CH₂), 7.0–7.6. — MS (70eV): *m/e* = 319 (25%, M⁺), 277 (37, M—CH₂=C=O), 168 (9, C₆H₅—CH=N—SO₂), 131 (100, C₆H₅—CH—CH=C=O), 104 (56), 80 (15), 77 (23).

C₁₅H₁₃NO₅S (319.4) Ber. C 56.42 H 4.11 N 4.38 Gef. C 56.81 H 4.17 N 4.29

9-Oxo-5-oxa-4-thia-3,8-diaza-exo-tricyclo[9.2.1.0^{2,10}]tetradec-12-en-4,4-dioxid (**24**): Zur Lösung von 2.99 ml (50 mmol) Äthanolamin in 175 ml absol. Acetonitril wurde innerhalb von 6 h bei 0°C die Lösung von 1.164 g (50 mmol) **12** und 4.42 ml (55 mmol) Pyridin in 200 ml absol. Acetonitril unter lebhaftem Rühren getropft, wobei sich die Reaktionsmischung braun färbte. Nach Aufwärmen auf 24°C und 18 h Rühren bei 24°C wurde i. Vak. eingedampft und der dunkelbraune ölige Rückstand in 600 ml Chloroform mit 250 ml eiskalter NaHCO₃-Lösung geschüttelt, die

wäßrige Phase mit Chloroform reextrahiert und die vereinigten Chloroformlösungen getrocknet (MgSO_4). Nach Abdampfen wurde der braune Rückstand (4.162 g) in Essigester an 150 g Silicagel chromatographiert. Nach Verwerfen der ersten 100-ml-Fraktion eluierten die nächsten Essigester- (600 ml) sowie Essigester/Methanol-Fractionen (99 : 1; 500 ml) insgesamt 2.481 g teilweise kristallines **24**, das nach Extraktion mit Essigester und Umkristallisation aus Acetonitril 355 mg (2.8%) reines **24** vom Schmp. 237–240°C lieferte.

IR (KBr): 3331, 1666 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]$ Pyridin): $\delta = 1.4\text{--}1.7$ ppm (d, $J = 9$ Hz, *syn-C* – CH_2 – C), 2.5–2.8 (d, $J = 9$ Hz, *anti-C* – CH_2 – C), 2.8–3.3 (m) und 3.8–5.0 (m), 5.8–6.2 (m, $\text{HC}=\text{CH}$), 4.9 (NH). – MS (70eV): $m/e = 258$ (67%, M^+), 193 (39), 164 (39), 135* (89), 106 (35), 99 (31), 70 (55), 66 (100), 44 (85).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (258.3) Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85 Gef. C 46.43 H 5.63 N 10.77

7-Methyl-6-oxo-4-phenyl-1-oxa-2-thia-3,7-diazacyclononan-2,2-dioxid (**25**): Zur Lösung von 2.4 ml (30 mmol) *N*-Methyläthanolamin und 2.42 ml (30 mmol) Pyridin in 100 ml absol. Acetonitril wurden bei 0°C unter lebhaftem Rühren 7.371 g (30 mmol) **9** in 100 ml absol. Acetonitril innerhalb von 3 h getropft. Nach Aufwärmen auf 24°C wurde über Nacht gerührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag abschied. Nach Abdampfen i. Vak. wurde das hellgelbe zähe Öl in 500 ml Chloroform mit 300 ml eiskalter NaHCO_3 -Lösung geschüttelt, die wäßrige Phase mit Chloroform nachextrahiert und die organische Phase nach Trocknen (MgSO_4) abgedampft. Der Rückstand (7.903 g) wurde mit Toluol/Essigester (95 : 5) extrahiert und an 250 g Silicagel chromatographiert. Nach 400 ml Eluat, das nach der DC (SiO_2 , Essigester) noch viele Beimengungen enthielt, wurden mit Toluol/Essigester (95 : 5; 600 ml), (90 : 10; 200 ml) und (80 : 20; 200 ml) sowie reinem Essigester (2 Liter) insgesamt 1.4 g (16%) rohes kristallines **25** erhalten, das in mehreren Portionen aus wenig Methanol reines **25** vom Schmp. 215–216°C lieferte.

IR (KBr): 1618 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 2.85$ ppm (s, NCH_3), 3.2–3.45 (m), 4.25–4.75 (m), 7.35, 8.75 (d, $J = 10$ Hz, NH). – MS (70eV): $m/e = 284$ (M^+), 220 (3, $\text{M} - \text{SO}_2$), 204 (1, $\text{M} - \text{SO}_3$), 190 (92), 146 (43), 119 (73), 104 (82, $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}=\text{CH}_2$), 99 (87), 91 (15, C_7H_7^+), 77 (39, C_6H_5^+), 57 (85), 44 (100), 42 (89).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (284.3) Ber. C 50.70 H 5.67 N 9.86 S 11.26
Gef. C 50.66 H 5.96 N 9.61 S 11.37

2,3-Dimethyl-4-oxo-6-phenylhexahydro-1,2,3,7-thiazepin-1,1-dioxid (**26**): Eine Lösung von 24.6 g (0.1 mol) **9** in 200 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 45 ml (0.3 mol) Triäthylamin in 200 ml absol. Acetonitril wurden mit Hilfe von zwei Spezial-Dosiertrichtern innerhalb von 6 h bei 0°C zu einer Suspension von 13.3 g (0.1 mol) feinst gepulvertem *N,N'*-Dimethylhydrazindihydrochlorid in 200 ml absol. Acetonitril unter lebhaftem Rühren getropft. Nach Aufwärmen wurde noch 17 h bei 22°C gerührt, der unlösliche Niederschlag (24.65 g; Schmp. 260°C) abfiltriert und verworfen. Das gelbe Filtrat ergab nach Abdampfen und Lösen in Aceton 14 g Triäthylaminhydrochlorid, Schmp. 215–220°C. Das Filtrat davon wurde abgedampft (34.7 g) und in Äthanol über 500 g Silicagel filtriert. Die ersten Fraktionen (1200 ml) enthielten Beimengungen und wurden verworfen. Weitere Elution mit 2 Liter Äthanol lieferte ca. 5.3 g (19.7%) rohes kristallines **26**; aus Methanol Schmp. 164–165°C.

IR (KBr): 1639 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]$ Pyridin): $\delta = 2.98\text{--}3.72$ ppm (m, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.3 (s, NCH_3), 3.44 (s, NCH_3), 4.95 ($\text{CH}-\text{CH}_2$), 9.8 (NH). – MS (70eV): $m/e = 269$ (9%, M^+), 205 (61, $\text{M} - \text{SO}_2$), 190 (41, 205 – CH_3), 146 (10), 131 (23), 121 (25), 105 (59), 104 (64), 91 (16, C_7H_7^+), 77 (51, C_6H_5^+), 59 (59), 58 (66), 43 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (269.3) Ber. C 49.05 H 5.62 N 15.61 Gef. C 49.04 H 5.92 N 15.82

2,5-Dimethyl-6-oxo-8-phenyl-1-thia-2,5,9-triazacyclononan-1,1-dioxid (**27**): Eine Lösung von 24.6 g (0.1 mol) **9** in 200 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 8.82 g (0.1 mol) *N,N'*-Dimethyl-

äthylendiamin und 15 ml (0.1 mol) Triäthylamin in 200 ml absol. Acetonitril wurden innerhalb von 7 h gleichzeitig mit Hilfe von zwei Spezial-Dosiertrichtern unter lebhaftem Rühren und Kühlung auf -20°C zu 100 ml Acetonitril getropft. Danach wurde mit weiteren 300 ml Acetonitril verdünnt, nach Erwärmen auf 22°C 20 h bei 22°C nachgerührt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen (0.5 g Triäthylamin-hydrochlorid, Schmp. $214-216^{\circ}\text{C}$). Das Filtrat wurde i. Vak. abgedampft und der teilweise kristalline Rückstand (47.7 g) in Chloroform an 500 g Silicagel chromatographiert. Chloroform (3 Liter) und Chloroform/Methanol (97.5 : 2.5; 1 Liter) eluierten nur öliges Material, das mit Chlor/Tolidin auf der Dünnschichtplatte nicht anfärbte. Chloroform/Methanol (95 : 5; 1.5 Liter) eluierte 6.05 g (20.4%) rohes **27**, das aus Chloroform/Methanol/Essigester umkristallisiert wurde; Schmp. $220-221^{\circ}\text{C}$, zersetzt sich bei längerem Aufbewahren bei Raumtemp.

IR (KBr): 1599, 1480, 1441, 1318 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 2.86$ ppm (NCH_3), 2.90 (s, NCH_3), 2.5–3.5 (m, $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ und CH-CH_2), 4.3–4.6 (m, CH-CH_2), 7.36 (C_6H_5), 8.15 (d, $J = 10$ Hz, NH). – MS (70 eV): $m/e = 297$ (M^+), 190 (48%), 189 (40), 177 (46), 146 (18), 131 (22), 119 (38, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$), 104 (90, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$), 91 (18, C_7H_7^+), 85 (46), 77 (50, C_6H_5^+), 57 (86), 44 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (297.4) Ber. C 52.51 H 6.44 N 14.13 Gef. C 51.81 H 6.59 N 13.58

2-(4-Nitrophenyl)-3-oxo-5-phenylperhydro-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (**36**): Eine Lösung von 24.5 g (0.1 mol) **9** in 500 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 13.8 g (0.1 mol) 4-Nitroanilin und 10.19 g (0.1 mol) Triäthylamin in 500 ml absol. Acetonitril wurden bei -20°C mit Hilfe von Spezialzusatztrichtern innerhalb von 20 h bei -20°C unter lebhaftem Rühren zu 1000 ml absol. Acetonitril getropft. Nach weiteren 8 h Rühren bei 25°C wurde vorsichtig bei $30^{\circ}\text{C}/10$ Torr abgedampft und der Rückstand in Chloroform über 300 g Silicagel filtriert, wobei mit den ersten 3 Litern die Hauptmenge des nicht umgesetzten 4-Nitroanilins abgetrennt wurde. Weitere 6 Liter eluierten 22.5 g Substanz, die nochmals an 150 g gereinigtem Silicagel in Chloroform chromatographiert wurden. Nach 2 Liter Eluat (11.6 g), die noch sehr viel 4-Nitroanilin enthielten, wurden 6.1 g (17.5%) rohes kristallines **36** erhalten, Schmp. $153-159^{\circ}\text{C}$ (aus Aceton/Chloroform).

IR (KBr): 3390, 3331, 1666, 1599 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3): $\delta = 2.9-3.15$ ppm (m, CO-CH_2), 5.4–5.6 (m, CH_2-CH), 7.2–7.5, 7.35 (d, $J = 9$ Hz), 8.17 (d, $J = 9$ Hz).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (347.3) Ber. C 51.87 H 3.77 N 12.10 S 9.21

Gef. C 51.98 H 4.01 N 12.23 S 9.27

5,5-Dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-3-oxo-perhydro-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (**37**): Eine Lösung von 19.8 g (0.1 mol) **14** in 300 ml absol. Acetonitril sowie eine Lösung von 13.8 g (0.1 mol) 4-Nitroanilin und 15 ml (0.1 mol) Triäthylamin in 300 ml absol. Acetonitril wurden innerhalb von 3 h zu 500 ml absol. Acetonitril getropft, die bei -20°C gehalten wurden. Die bräunliche Lösung wurde noch 15 h bei 20°C gerührt und abgedampft. Den Rückstand nahm man in Aceton auf, filtrierte vom unlöslichen Triäthylamin-hydrochlorid ab und dampfte das Filtrat bei $25^{\circ}\text{C}/12$ Torr ab. Der Rückstand wurde in 25 ml CHCl_3 an 430 g Silicagel chromatographiert. Nach Elution mit 2 Liter CHCl_3 wurde mit 1.5 Liter $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (99 : 1), mit 750 ml Gemisch (98 : 2) und schließlich mit 2 Liter Gemisch (97.5 : 2.5) 20.2 g rohes **37** eluiert, aus dem durch Kristallisation aus CHCl_3 insgesamt 11.7 g (39%) analysenreines **37**, Schmp. $172-174^{\circ}\text{C}$, erhalten wurden.

IR (CHCl_3): 3331, 1690, 1614, 1574, 1526 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.56$ ppm (s, 2 CH_3), 2.98 (s, CH_2), 5.0 (s, NH), 7.5 und 8.3 (d, $J = 9$ Hz).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (299.3) Ber. C 44.15 H 4.38 N 14.04 S 10.68

Gef. C 44.16 H 4.60 N 14.02 S 10.69