

## Darstellung von Hydroxysulfonsäure-dimethylamiden

Uwe Klein und Wolfgang Sucrow\*

Fachbereich Naturwissenschaften II der Gesamthochschule Paderborn,  
Pohlweg 55, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 2. August 1976

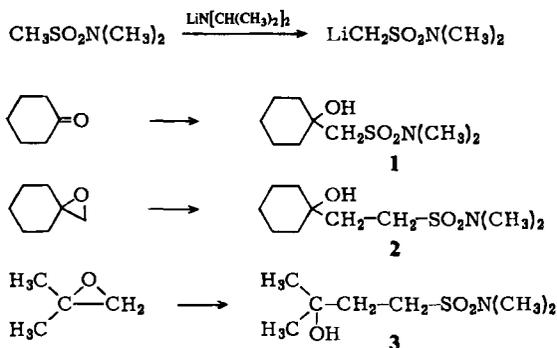
2-Hydroxysulfonsäure-dimethylamide (1, 7, 8, 10) lassen sich durch Umsetzung von Ketonen mit dem  $\alpha$ -Carbanion des Methansulfonsäure-dimethylamids darstellen, 3-Hydroxysulfonsäure-dimethylamide (2, 3, 5) können durch nucleophile Öffnung von Oxiranen mit diesem Reagenz erhalten werden.

### Preparation of Hydroxysulfonic Acid Dimethylamides

2-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-1-sulfonamides (1, 7, 8, 10) are prepared by treatment of ketones with the  $\alpha$ -carbanion of *N,N*-dimethylmethanesulfonamide, 3-hydroxy-*N,N*-dimethyl-1-sulfonamides (2, 3, 5) can be obtained by hydroxyalkylation of this reagent with oxiranes.

In dieser Mitteilung wird die Synthese einiger 2- und 3-Hydroxysulfonsäure-dimethylamide analog zu der von uns beschriebenen Darstellung von Hydroxycarbonsäure-dimethylamiden aufgezeigt<sup>1, 2)</sup>.

Das  $\alpha$ -Carbanion des Methansulfonsäure-dimethylamids läßt sich durch Einwirken von Lithiumdiisopropylamid auf Methansulfonsäure-dimethylamid herstellen. Zunächst wurden damit einige Umsetzungen an einfachen Modellverbindungen durchgeführt.

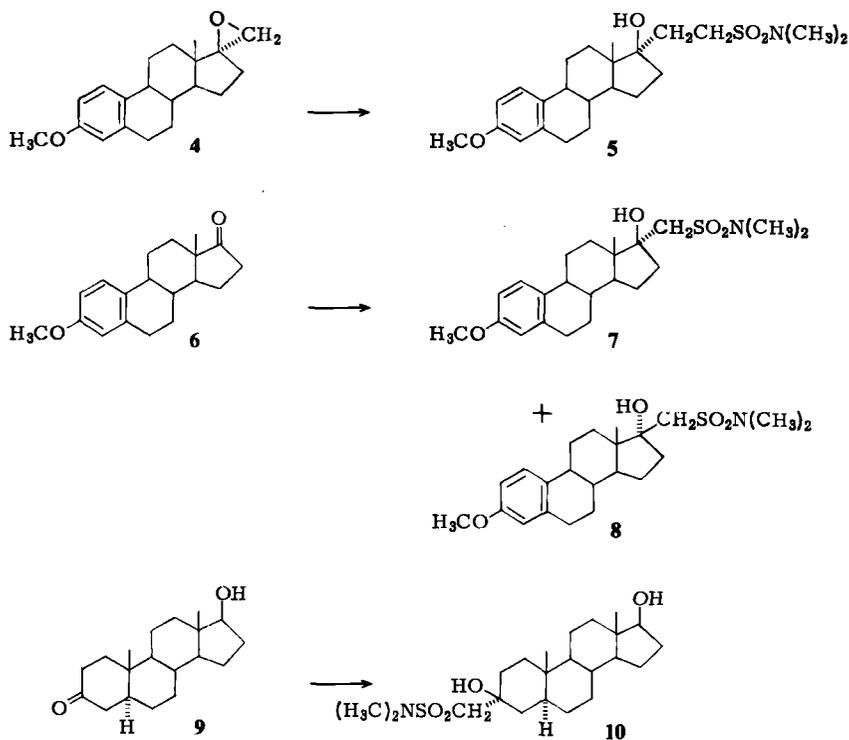


Cyclohexanon und sein Spirooxiran reagieren erwartungsgemäß zu den entsprechenden Hydroxysulfonsäure-amiden 1 und 2, Isobutenoxid liefert das 3-Hydroxysulfonsäure-dimethylamid 3. Aus dem Stereoidoxiran 4 erhält man durch Ringöffnung Verbindung 5.

<sup>1)</sup> W. Sucrow und U. Klein, Chem. Ber. 108, 48 (1975).

<sup>2)</sup> W. Sucrow und U. Klein, Chem. Ber. 108, 3518 (1975).

Aus Östronmethylether **6** kann neben dem erwarteten Produkt **7** mit 17 $\beta$ -ständiger Hydroxylgruppe in geringer Menge auch das Epimere **8** isoliert werden.



Während bei der Öffnung der Spirooxirane die Konfiguration der Produkte durch die des Oxirans festgelegt ist, besteht bei der Reaktion mit den entsprechenden Ketonen die Möglichkeit der Annäherung des Carbanions von der Vorder- und Rückseite des Moleküls. Die relativ geringe Menge (6%) der 17 $\alpha$ -Hydroxyverbindung **8** wird durch die bevorzugte Annäherung des Reagenzes von der Rückseite her erklärt, da die 18-Methylgruppe die Vorderseite des Moleküls weitgehend abschirmt.

Für diese Zuordnung sprechen auch die NMR-Spektren der Produkte. In dem Hydroxylsulfonamid **5** weist die anguläre  $\text{CH}_3$ -18-Gruppe praktisch denselben  $\delta$ -Wert (0.92 ppm) auf, wie in dem analogen Hydroxycarbonsäureamid<sup>3)</sup>. Die Epimeren **7** und **8** konnten aus Löslichkeitsgründen nur in  $[\text{D}_5]$ Pyridin gemessen werden. Während das 17 $\beta$ -Hydroxylsulfonamid **7** mit  $\delta = 1.06$  ppm eine etwa normale Verschiebung der  $\text{CH}_3$ -18-Gruppe zeigt, kann sich an der 17 $\beta$ -ständigen Methylensulfo-Gruppe ein Kollisions-Komplex mit Pyridin bilden<sup>4)</sup>, der die anguläre Methylgruppe zu dem überraschend hohen Wert von  $\delta = 0.69$  ppm verschiebt.

<sup>3)</sup> U. Klein und W. Sucrow, Chem. Ber. **110**, 994 (1977).

<sup>4)</sup> N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day, San Francisco 1964.

Die Signallage der angulären Methylgruppen in **10**, das aus **9** als einziges Produkt isoliert werden konnte, stimmt mit den nach Zuercher<sup>4,5)</sup> berechneten Werten gut überein, wenn man als Substituenten am Ring A lediglich die  $\beta$ -OH-Gruppe einsetzt.

Bei zahlreichen Versuchen, die 3-Hydroxysulfonamide analog zu den entsprechenden Carbonsäurederivaten<sup>3)</sup> zu Sul-tonen zu cyclisieren, erhielt man nur undefinierbare Gemische.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Schering AG*, Berlin, für die großzügige Unterstützung durch Sachmittel. – Für die Elementaranalysen danken wir der mikroanalytischen Abteilung der Technischen Universität Berlin unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

## Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die IR-Spektren mit dem Beckman IR 9 in KBr-Preßlingen, die NMR-Spektren in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian HA 100 oder A 60 und die optischen Drehungen mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 in Chloroform gemessen. Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop, geeicht mit Testsubstanzen. Dünnschichtchromatographie: Fertigplatten der Fa. Merck. Alle flüssigen Substanzen wurden bis zur Einheitlichkeit im Gaschromatogramm (GC) durch Kugelrohrdestillation gereinigt. GC: Perkin-Elmer-Geräte F7, F20 oder F21. Massenspektren: MAT 711 der Fa. Varian MAT. Säulen-chromatographie: Kieselgel der Korngröße 0.15–0.30 mesh.

*Allgemeine Vorschrift zur Erzeugung des  $\alpha$ -Carbanions von Methansulfonsäure-dimethylamid:* Zur Lösung von 10.1 g Diisopropylamin (0.1 mol) in 50 ml absol. THF tropfte man bei 0°C 45 ml 20proz. Butyllithium (0.1 mol) in Hexan und nach 10 min 6.15 g (0.05 mol) Methansulfonsäure-dimethylamid (hergestellt nach Lit.<sup>6)</sup>) in 50 ml THF. Man rührte 10 min bei Raumtemp., setzte, wenn nicht anders angegeben, 0.025 mol Oxiran bzw. Keton in THF hinzu und kochte 3 h unter Stickstoff.

Das THF zog man i. Vak. ab, zersetzte mit Eiswasser, schüttelte mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder Essigester aus, trocknete über Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Kugelrohrdestillation, Kristallisation oder Chromatographie. Die oben angegebenen Mengen werden in den nachfolgenden Vorschriften mit 1 Äquivalent bezeichnet.

(1-Hydroxycyclohexyl)methansulfonsäure-dimethylamid (**1**): Nach der allg. Vorschrift setzte man 1 Äquivalent Reagenz mit 2.45 g (0.025 mol) Cyclohexanon um. Nach Aufarbeiten und Kristallisation aus Diisopropylether erhielt man 4.35 g (79%) **1**, Schmp. 87–88°C (Lit.<sup>6)</sup> Schmp. 88.5–89°C).

IR: 3550, 1310, 1300, 1125  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR ( $[\text{D}_5]$ Pyridin): Cyclohexyl-H m  $\delta$  1.3–2.0;  $\text{CH}_2\text{SO}$  s 3.32;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 2.81 (6H); OH s 5.48 ppm (vgl. l. c.<sup>6)</sup>). – MS:  $m/e$  = 221 ( $\text{M}^+$ ), 203 ( $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$ ), 178, 139.

2-(1-Hydroxycyclohexyl)ethan-1-sulfonsäure-dimethylamid (**2**): Nach Vorschrift setzte man 1 Äquivalent Reagenz mit 2.80 g (0.025 mol) Spiro[oxiran-2,1'-cyclohexan] um. Nach Chromatographie an 150 g Kieselgel erhielt man mit Petrolether/20% Essigester und nachfolgender Kristallisation aus Diisopropylether 4.91 g (83%) **2**, Schmp. 59–60°C.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3550, 1325, 1130  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR: Cyclohexyl-H m  $\delta$  1.55;  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2$  m um 1.95;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  s 3.00;  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2$  m um 3.2 ppm. – MS:  $m/e$  = 235 ( $\text{M}^+$ ), 217 ( $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$  (235.4) Ber. C 51.04 H 8.99 N 5.95 S 13.62

Gef. C 51.29 H 8.93 N 5.98 S 13.30

<sup>5)</sup> R. F. Zuercher, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2054 (1963); W. Arnold, W. Meister und G. Englert, ebenda **57**, 1559 (1974).

<sup>6)</sup> E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1345 (1965).

*3-Hydroxy-3-methylbutan-1-sulfonsäure-dimethylamid* (3): 1.2 Äquivalente Reagenz setzte man mit 3.6 g (0.05 mol) Isobutylenoxid nach Vorschrift um. Nach Kugelrohrdestillation bei 0.2 Torr/160–170°C (Bad) und Kristallisation aus Diisopropylether erhielt man 6.9 g (71%) 3, Schmp. 36–37°C.

IR (CCl<sub>4</sub>): 3500, 1340, 1150 cm<sup>-1</sup>. – NMR: C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s δ 1.26 (6H); C–CH<sub>2</sub>–C m um 1.92; OH s 2.61 (breit); N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.89 (6H); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> m um 3.08 ppm. – MS: *m/e* = 195 (M<sup>+</sup>), 180, 177.

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S (195.3) Ber. C 43.05 H 8.77 N 7.17 S 16.42  
Gef. C 43.01 H 8.85 N 7.12 S 16.38

*2-(17β-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17α-yl)ethan-1-sulfonsäure-dimethylamid* (5): 0.4 Äquivalente Reagenz setzte man nach Vorschrift mit 2.98 g (0.01 mol) 3'-Methoxyspiro[oxiran-2,17'-1',3',5'(10')-östratrien]<sup>7)</sup> (4) um. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton erhielt man 3.50 g (83%) 5, Schmp. 185–186°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +45° (*c* = 1.00).

IR: 3520, 1330, 1150 cm<sup>-1</sup>. – NMR: CH<sub>3</sub>-18 s δ 0.92; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.92 (6H); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> m um 3.16; OCH<sub>3</sub> s 3.78 ppm. – MS: *m/e* = 421 (M<sup>+</sup>), 403 (M – H<sub>2</sub>O), 370, 312, 294, 240, 226.

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>S (421.6) Ber. C 65.53 H 8.37 N 3.32 S 7.61  
Gef. C 65.62 H 8.44 N 3.37 S 7.70

*(17β-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17α-yl)methansulfonsäure-dimethylamid* (7): 0.8 Äquivalente Reagenz wurden nach Vorschrift mit 5.68 g Östronmethylether<sup>8)</sup> (6) (0.02 mol) umgesetzt. Chromatographie mit Petrolether/20% Essigester an 500 g Kieselgel und Kristallisation aus Aceton ergab 0.80 g (14%) Ausgangsmaterial 6, Schmp. 173–174°C, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +177° (*c* = 1.00), IR- und NMR-Vergleich. Mit Petrolether/40% Essigester und Kristallisation aus Diisopropylether (und wenig Aceton) erhielt man 4.2 g (52%) 7, Schmp. 156–157°C, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +58.8° (*c* = 1.00 in Dioxan).

IR: 3490, 1315, 1180, 1150 cm<sup>-1</sup>. – NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): CH<sub>3</sub>-18 s δ 1.06; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.90 (6H); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> s 3.52; OCH<sub>3</sub> s 3.69 ppm. – MS: *m/e* = 407 (M<sup>+</sup>), 389 (M – H<sub>2</sub>O), 362, 298, 284.

*(17α-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17β-yl)methansulfonsäure-dimethylamid* (8): Bei der Chromatographie von 7 erhielt man mit Petrolether/30% Essigester und Kristallisation aus Diisopropylether 0.45 g (6%) 8, Schmp. 165–166°C, [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +40.5° (*c* = 1.00 in Dioxan).

IR: 3420, 1320, 1125 cm<sup>-1</sup>. – NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): CH<sub>3</sub>-18 s δ 0.69; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.85 (6H); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> d 3.32, d 3.49 (*J* ca. 14 Hz); OCH<sub>3</sub> s 3.68 ppm. – MS: *m/e* = 407 (M<sup>+</sup>), 389 (M – H<sub>2</sub>O), 362, 298.

C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S (407.6) Ber. C 64.83 H 8.16 N 3.44 S 7.87  
7: Gef. C 64.74 H 8.17 N 3.59 S 7.82  
8: Gef. C 65.00 H 8.07 N 3.37 S 7.91

*(3β,17β-Dihydroxy-5α-androstan-3α-yl)methansulfonsäure-dimethylamid* (10): Man setzte 0.4 Äquivalente Reagenz nach Vorschrift mit 2.90 g 17β-Hydroxy-5α-androstan-3-on<sup>9)</sup> (9) (0.01 mol) um. Nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton erhielt man 3.6 g (87%) 10, Schmp. 199–200°C, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +7.5° (*c* = 1.00).

IR: 3530, 1330, 1150 cm<sup>-1</sup>. – NMR: CH<sub>3</sub>-18 s δ 0.73; CH<sub>3</sub>-19 s 0.83; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> s 2.87 (6H); CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> s 3.16 ppm. – MS: *m/e* = 413 (M<sup>+</sup>), 395 (M – H<sub>2</sub>O).

C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>S (413.6) Ber. C 63.89 H 9.50 N 3.39 S 7.75  
Gef. C 63.94 H 9.61 N 3.37 S 7.65

<sup>7)</sup> M. Hübner und J. Noack, J. Prakt. Chem. 314, 667 (1972).

<sup>8)</sup> F. Alvarez, Steroids 3, 13 (1964).

<sup>9)</sup> A. Butenandt, K. Tscherning und G. Hanisch, Ber. Deut. Chem. Ges. 68, 2097 (1935).