

Synthese und Konformation einiger Azaspirane mit Alkyl- bzw. Aryl-Sulfonamid-Gruppen

Über Spirane, 24. Mitt.

Stefan Smoliński* und Maria Kubaszek

Stereochemisches Laboratorium, Institut für Chemie,
Jagellonische Universität, PL-30 060 Kraków, Polen

(Eingegangen 21. Februar 1983. Angenommen 8. April 1983)

Spirans XXIV: Synthesis and Conformation of Some Azaspirans Containing Alkyl- or Arylsulphonamide Groups

Preferred conformations of some azaspiran systems substituted with large groups at the nitrogen atoms were established by UV absorption spectroscopy. These groups prohibit the inversion at nitrogen, as was deduced from the ^1H NMR spectra.

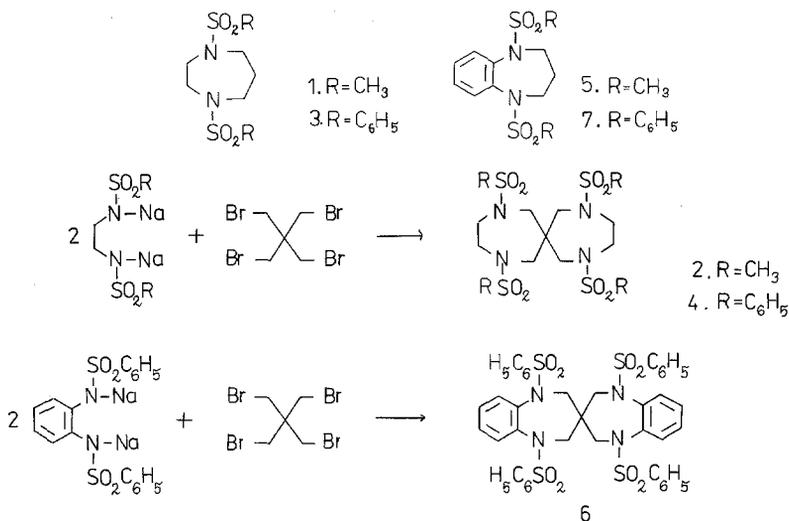
(Keywords: *N*-atom inversion; Steric hindrance; UV; ^1H -NMR-spectroscopy)

Einleitung

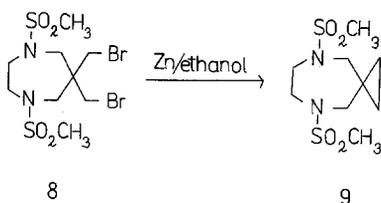
Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthesen von einigen an Stickstoffatomen mit raumerfüllenden Gruppen (wie $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ oder $-\text{SO}_2\text{CH}_3$) substituierten Azaspiranen. Ziel der Untersuchungen war es, den Einfluß dieser Gruppen auf die bevorzugte Konformation solcher Azaspirane zu bestimmen. Dies konnte durch Vergleich der UV-Absorptionsspektren der Azaspirane mit Spektren entsprechender „Halbverbindungen“ erreicht werden, wobei nur die Spektren der Verbindungen **3** und **4** sowie **5** und **6** verglichen werden konnten, da **1** und **2** nicht über 210 nm absorbierten. Andererseits konnte das der „Halbverbindung“ **7** entsprechende Spiran mit Hilfe unserer Methode nicht erhalten werden.

Ergebnisse und Diskussion

Die Synthesen von **2**, **4** und **6** erfolgten durch Kondensation der Di-Na-Salze von Benzol- bzw. Methan-sulfonamiden von Ethylendiamin und entsprechenden *o*-Phenylendiaminen mit Tetrabromneopentan.



Außer der Verbindung **2** isolierten wir auch das *gem.*-Dibromid **8**, welches mit Zinkstaub das Spiran **9** lieferte.



Für den Vergleich der UV-Absorptionsspektren haben wir auch die „Halbverbindungen“ **1**, **3**, **5** und **7** (von denen **1** und **7** unbekannt waren) dargestellt.

Alle Verbindungen sind farblos und kristallin. Sie lösen sich gut in Essigsäure, Aceton und Dioxan, weniger gut in Benzol.

Die Massenspektren der Verbindungen **5** und **7** zeigen die entsprechenden Moleküllionen. Für die übrigen Verbindungen erhielt man als Bruchstücke mit höchsten *m/e*-Werten ($M^+ - \text{SO}_2\text{R}$) bzw. ($M^+ - \text{Br}$) für die Verbindung **8**.

Die IR-Spektren sind mit den Strukturen im Einklang.

Das UV-Absorptionsspektrum läßt einen ausgesprochen hypochromen Effekt erkennen, welcher beim Vergleich der Spektren **6** und **5** (das ϵ -Verhältnis ist 1 : 1,6) deutlich wird. Dagegen liefert die Verbindung **4** eine Absorptionskurve mit demselben λ_{max} -Wert wie die Verbindung **3**, wobei das Verhältnis der Extinktionskoeffizienten 1 : 1,9 beträgt.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der „Halbverbindungen“ **1** und **3** geben ein Quintett bei 1,8—2,2 ppm, $J = 3,0$ bzw. 3,5 Hz. Dieses Signal ist der am

entferntesten vom Stickstoffatom gelegenen $-\text{CH}_2-$ Gruppe zuzuschreiben. Bei 3,5 ppm kann man (wie schon früher beobachtet wurde¹) ein von einem Triplet überlapptes Singulett beobachten, also Signale

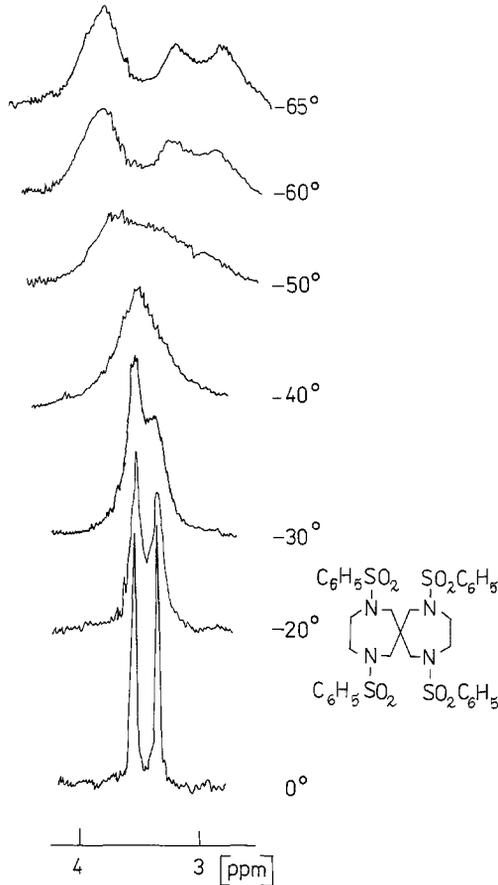


Abb. 1

der vier an den N-Atomen gebundenen Methylengruppen (s: $\text{N}-\text{CH}_2-$
 $-\text{CH}_2-\text{N}$; t: $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$). Bei niedrigen Temperaturen
 (unter -60°) läßt das ^1H -NMR-Spektrum der „Halbverbindungen“ **1**
 und **3** überhaupt keine Veränderungen erkennen.

Das Spiran **4** enthält Protonen der vier aromatischen Ringe und
 überdies zeigt das NMR-Spektrum dieses Spirans zwei Singulett
 bei 3,35 und 3,55 ppm, welche bei niedrigen Temperaturen in die Breite

gezogen sind. Das eine Singulett ist bei niedrigen Temperaturen feldabwärts, das andere feldaufwärts verschoben. Nur das Signal bei 3,55 ppm behält seinen Singulett-Charakter im ganzen untersuchten Temperaturbereich. Es repräsentiert Protonen der vier um das Spiro-C-Atom lokalisierten Methylen-Gruppen. Da nun die beiden Signale bei Temperaturen um -40 bis -50°C koaleszieren, konnte gleich darauf

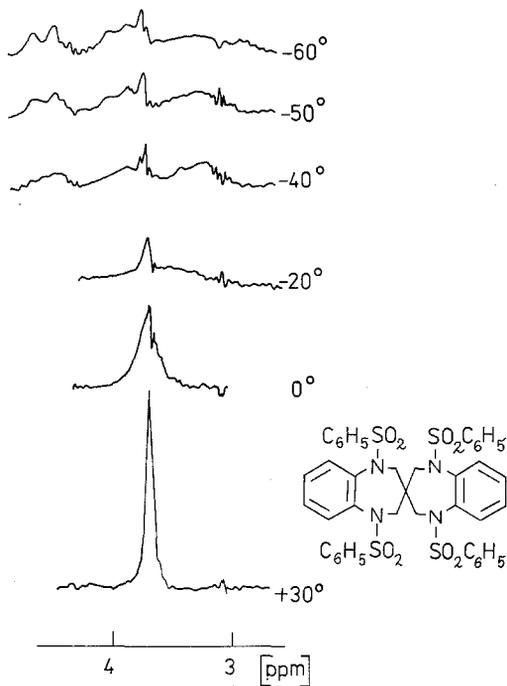


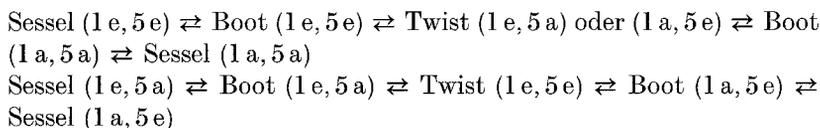
Abb. 2

im Temperaturbereich zwischen -55 und -65° das Erscheinen zweier Signale beobachtet werden (diese Tatsache stellt den Beweis dar, daß die H-Atome der beiden weit vom Spiro-C-Atom entfernten Methylen-Gruppen in Wechselwirkung stehen).

Das ^1H -NMR-Spektrum des Spirans **6** enthält bei 3,70 ppm ein Singulett für die Methylen-Gruppen, welches im Temperaturbereich von -40 bis -60°C in drei Signalgruppierungen aufspaltet.

Die ^1H -NMR-Spektren der „Halbverbindungen“ **5** und **7** zeigen Multipletts für aliphatische bzw. für aromatische Protonen. Bei tiefen Temperaturen wurde nur das Signal für aliphatische Protonen in zwei breite Signale aufgespaltet.

Die sich aus den UV- und NMR-Spektren ergebenden Daten gestatten für die Spirane **6** und **4** eine wahrscheinliche Konformation vorzuschlagen. Der Hypochromismus legt also für das erstgenannte Spiran die helicale Konformation nahe, welche nur dann möglich ist, wenn die Twist-Konformation erhalten bleibt. Wir nehmen an, daß die Substituenten in dieser Twist-Konformation eine pseudoäquatoriale Position einnehmen. Die NMR-Daten sind damit durchaus im Einklang: 1. Die Sessel-Struktur ergibt ihrer schnellen Inversion wegen ein Singulett für die CH_2 -Protonen; eine derartige Inversion würde allerdings im Falle einer Ringsubstitution durch $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ — bzw. CH_3SO_2 — eine hohe Barriere haben (ob ein eingefrorener Sessel oder eine Twist-Form vorliegt, kann so nicht entschieden werden). 2. Wenn die Inversion des heterocyclischen Ringes bei Zimmertemperatur stattfindet, sollten zwei geometrische Isomere des Spirans **6** im NMR-Spektrum registriert werden:



Es scheint so, daß für dieses Spiran wie auch für die Verbindungen **5** und **6**, welche in ihrer Struktur das Benzol-1,5-diazepin-System beinhalten, das Stickstoffatom in gewissem Maße eine pyramidale Konfiguration einnimmt^{2,3}. Die Wechselwirkung von Methan- und Benzolsulfon-Gruppen mit Wasserstoffatomen, die in der *ortho*-Stellung des aromatischen Ringes stehen, sind die Ursache für beobachtete Veränderung der NMR-Spektren dieser Verbindungen bei tiefen Temperaturen (Abb. 2). In unserem Falle liegen die N—S-Bindungen nahe der Ebene des aromatischen Ringes. Die Form des Spektrums (breite Buckel) und die Koaleszenz-Temperatur stützen den Schluß, daß die schnelle Inversion des Stickstoffatoms und/oder die Pseudorotation des Ringes bei Zimmertemperatur möglich sind, und zwar bis zu -40° . Wahrscheinlich sind sogar bei niedrigeren Temperaturen geringe konformative Bewegungen des Ringes noch möglich.

Gemäß unserem Vorschlag⁴ setzen wir auf Grund des UV-Spektrums eine orthogonale Struktur für das Spiran **4** in seiner dominierenden Konformation voraus. Wenn auch für das Cycloheptan die Twist-Sessel-Konformation als die dominierende beobachtet wird, finden wir, daß wegen der großen Substituenten für das Spiran **4** die Sessel-Konformation die wahrscheinlichere ist. Da der Unterschied an freier Energie zwischen der Sessel- und Twist-Sessel-Pseudorotation gering ist und die Heteroatome ihn noch vermindern, ist die Bevorzugung der Sessel-

Konformation nicht sehr ausgeprägt. Bei niedrigen Temperaturen dominiert für Spiran **6** eine helicale Konformation, wobei beide heterocyclischen Ringe in Twist-Form vorliegen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Verbindungen 2, 4, 6 und 8

2 mmol Sulfonamid wurden mit einer äquimolaren Menge Natrium und Tetrabromneopentan in 30 cm³ Cellosolv im verschlossenen Glasrohr so lange bei 165° erwärmt, bis sich das ausgeschiedene Natriumsalz völlig gelöst hat (ca. 150 h). Nach Öffnen des Glasrohres wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit einer kleinen Menge Eisessig (bzw. Methanol bei **8**) versetzt. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser und 2 *M* NaOH gewaschen und schließlich einige Male aus Essigsäure (bzw. Methanol für **8**) umkristallisiert.

1 und **7** wurden nach Lit.⁵ synthetisiert.

100 mg der Verbindung **8** wurden in einem möglichst kleinen Volumen Ethanol gelöst und mit Zinkstaub über 2 h erwärmt. Der Zinkstaub wurde abfiltriert, mit Dioxan gewaschen und nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 55 mg des Rohproduktes **9** erhalten, welches aus Chloroform umkristallisiert wurde.

Die Schmelzpunkte wurde mittels des *Böhms*-Apparates bestimmt, die IR-Spektren mit einem Zeiss UR-10 und die UV-Spektren mit einem Unicam-SP-1800-Spektrophotometer angefertigt. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Tesla BS-487, 80 MHz-Spektrometer registriert. Die Massenspektren wurden mit einem LKB-9000-S-Gerät bei 70 eV aufgenommen.

Für Verbindungen **1**—**9** wurden die berechneten C,H,N-Werte experimentell von den Analysenwerten voll bestätigt.

N,N'-Di(methylsulphonyl)hexahydro-1,4-diazepin (1)

Farblose Kristalle (aus Methanol-Aceton) (60% d. Th.), Schmp. 150°.

IR (KBr): 2980, 2955, 2930, 2855, 1460, 1415, 1390, 1375 (C—H aliph.), 1325, 1140 (—SO₂).

NMR (CDCl₃): 1,85—2,2 (q, —CH₂—, 2 H), 2,87 (s, —CH₃, 6 H), 3,48 (s, —CH₂N, 4 H), 3,37—3,6 (t, —CH₂N, 4 H).

6,6'-Spirobis-N,N'-di(methylsulphonyl)hexahydro-1,4-diazepin (2)

Farblose Kristalle (aus Essigsäure) (2,1% d. Th.), Schmp. 330°.

IR (KBr): 2975, 2940, 2925, 2888, 1450, 1375 (C—H aliph.), 1330, 1155 (—SO₂—).

N,N'-Di(phenylsulphonyl)hexahydro-1,4-diazepin (3)

Farblose Kristalle, Schmp. 149°⁶.

IR (KBr): 3080, 3000, 754 (C—H arom.), 2960, 2920, 2870, 2840 (C—H aliph.), 1330, 1160 (—SO₂—).

NMR (CDCl₃): 1,80—2,15 (q, —CH₂—, 2 H), 3,4 (s, —CH₂N, 4 H), 3,3—3,5 (t, —CH₂N, 4 H), 7,43—7,85 (m, arom., 10 H).

UV (Dioxan): λ_{max} (log ε): 232 nm (4,08).

6,6'-Spirobis-N,N'-di(phenylsulphonyl)hexahydro-1,4-diazepin (4)

Farblose Kristalle (aus Essigsäure) (3,5% d. Th.), Schmp. 226°.

IR (KBr): 3 075, 745 (C—H arom.), 2 930, 2 860 (C—H aliph.), 1 455 (C=C arom.), 1 340, 1 170 (—SO₂—).

NMR (CDCl₃): 3,35 (s, —CH₂N, 8 H), 3,55 (s, —CH₂N, 8 H), 7,37—7,8 (m, arom., 20 H).

UV (Dioxan): 231—234 nm (4,36).

N,N'-Di(phenylsulphonyl)2,3,4,5-tetrahydro-benzof[f]-1,5-diazepin (5)

Farblose Kristalle, Schmp. 228°

IR (KBr): 3 080, 745 (C—H arom.), 2 980, 2 970, 2 940, 2 860 (C—H aliph.), 1 495, 1 450 (C=C arom.), 1 350, 1 175 (—SO₂—).

NMR (CDCl₃): 1,61—1,95 (q, —CH₂—, 2 H), 3,3—3,8 (m, —CH₂N, 4 H), 7,10—8,0 (m, arom., 14 H).

UV (Dioxan): 238—240 nm (4,24).

3,3'-Spirobis-N,N'-di(phenylsulphonyl)2,3,4,5-tetrahydro-benzof[f]-1,5-diazepin (6)

Farblose Kristalle (aus Essigsäure) (12% d. Th.), Schmp. 298°.

IR (KBr): 3 070, 764, 740 (C—H arom.), 2 860, 2 850 (C—H aliph.), 1 495, 1 450 (C=C arom.), 1 360, 1 170 (—SO₂—).

NMR (CDCl₃): 3,7 (s, —CH₂N, 8 H), 7,12—7,8 (m, arom., 28 H).

UV (Dioxan): 231—234 nm (4,44).

N,N'-Di(methylsulphonyl)2,3,4,5-tetrahydro-benzof[f]-1,5-diazepin (7)

Farblose Kristalle (aus Essigsäure) (58% d. Th.), Schmp. 228°.

IR (KBr): 3 090, 3 040, 3 020, 770, 765 (C—H arom.), 2 990, 2 965, 2 945, 2 870, 1 450, 1 375 (C—H aliph.), 1 495 (C=C arom.), 1 345, 1 160 (—SO₂—).

NMR [(CD₃)₂CO]: 1,75 (q, —CH₂—, 2 H), 3,30 (s, —CH₃, 6 H), 3,6—3,82 (t, —CH₂N, 4 H), 7,25—7,68 (m, arom., 4 H).

N,N'-Di(methylsulphonyl)-6,6'-di(bromomethylen)hexahydro-1,4-diazepin (8)

Farblose Kristalle (aus Ethanol) (2,3% d. Th.), Schmp. 236°.

IR (KBr): 2 975, 2 930, 1 460, 1 425, 1 375 (C—H aliph.), 1 335, 1 150 (—SO₂—), 595, 555, 530 (C—Br).

NMR [(CD₃)₂CO]: 2,92 (s, —CH₃, 6 H), 3,46 (s, —CH₂N, 4 H), 3,54 (s, —CH₂N, 4 H), 3,72 (s, —CH₂Br, 4 H).

Spiro-N,N'-di(methylsulphonyl)hexahydro-1,4-diazepin-6,1'-cyclopropan (9)

Farblose Kristalle (aus Chloroform) (83% d. Th.), Schmp. 200°.

IR (KBr): 3 020, 3 010 (C—H cycloprop.), 2 935, 2 915, 2 880, 2 870 (C—H aliph.), 1 335, 1 145 (—SO₂—).

NMR [(CD₃)₂CO]: 0,85 (s, cycloprop., 4 H), 2,89 (s, —CH₃, 6 H), 3,32 (s, —CH₂N, 4 H), 3,60 (s, —CH₂N, 4 H).

Dank

Wir möchten der *Maria-Sklodowska-Curie*-Stiftung (Stipendium No. J-F5F042-P) unseren herzlichsten Dank für die durch die Polnische Akademie der Wissenschaften sowie durch die National Science Foundation (Washington) vermittelte Unterstützung aussprechen.

Literatur

- ¹ *Smoliński S., Rys B.*, Monatsh. Chem. **110**, 279 (1979).
- ² *Speckamp W. N., Pandit U. K., Korver P. K., van der Haak P. J., Huisman H. O.*, Tetrahedron **22**, 2413 (1966).
- ³ *Perales A., Garcia-Blanco S.*, Acta Crystallogr. **B33**, 3169 (1977).
- ⁴ *Smoliński S., Nowicka J., Mokrosz J., Jamrozik M., Jaworski M., Wiekiera E.*, Tetrahedron **33**, 1219 (1977).
- ⁵ *Stetter H., Stark H.*, Chem. Ber. **86**, 197 (1956).
- ⁶ *Bleier L.*, Chem. Ber. **32**, 1826 (1899).
- ⁷ *Hinsberg O., Strupler A.*, Ann. **287**, 226 (1895).