

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 404–409 (1977)

Jürgen Dusemund

Reaktionen mit Sulfamid¹⁾, 2. Mitt.

Neue Ergebnisse zur Reaktion substituierter Sulfamide mit Formaldehyd-Derivaten

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 28. Juni 1976)

Formaldehyd reagiert mit *N,N*-Dimethylsulfamid zum Dioxadiazocin 2, mit Piperidylsulfamid und *N*-monosubstituierten Sulfamiden zu den Bis-sulfamidomethanen 5a–d und Dithiatetrazocinen 6a, b. Methanimidamide der Struktur 7a–c sind aus 1c–e und Dimethylformamid-dimethylacetal zugänglich.

Reactions of Substituted Sulfamides with Formaldehyde Derivatives

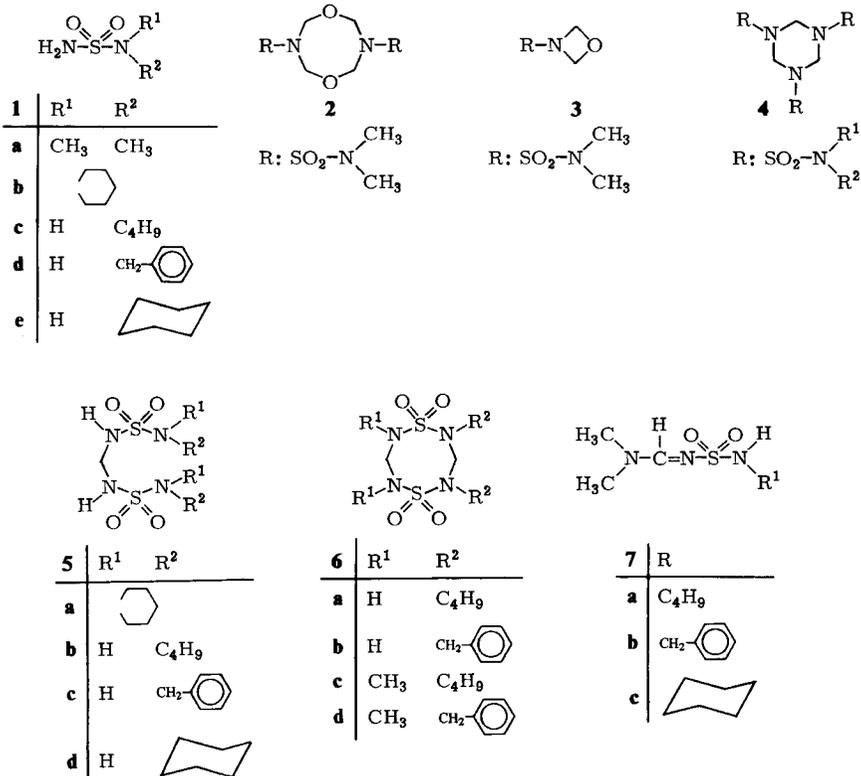
Formaldehyde reacts with *N,N*-dimethylsulfamide to give the dioxadiazocine 2. With piperidylsulfamide and *N*-monosubstituted sulfamides bis-(sulfamido)methanes 5a–d and dithiatetrazocines 6a, b, respectively are obtained. Methanimideamides of structures 7a–c result from the reaction of 1c–e with dimethylformamide acetal.

*Paquin*²⁾ zeigte, daß substituierte Sulfamide mit Formaldehyd in alkalischem und ammoniakalischem Milieu hochpolymere Verbindungen bilden, die als Kunststoffzusätze geeignet sind. Für säurekatalysierte Reaktionen substituierter Sulfamide mit Formaldehyd ist nur ein Beispiel bekannt: *Wood* und *Battye*³⁾ beschrieben, ohne genaue Angaben der Versuchsbedingungen, die Umsetzung von 1a mit Formaldehyd zu einem kristallinen Produkt, für das sie die Strukturen 2 oder 3 vorschlugen.

Nach dem Prinzip der α -Ureidoalkylierung⁴⁾ ist bei säurekatalysierten Umsetzungen substituierter Sulfamide mit Formaldehyd bzw. -acetal auch die Bildung von Bis-sulfamido-methan-, Dithiatetrazocin- und Triazin-Derivaten der Strukturen 5, 6

- 1 1. Mitt. J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 881 (1974).
- 2 A. M. Paquin, Angew. Chem., 60, 316 (1948).
- 3 F. C. Wood und A. E. Battye, J. Soc. Chem. Ind. 52, 346 (1933).
- 4 H. Petersen, Synthesis 1973, 243.

und 4 denkbar. Verbindungen des Typs 6 verdienen aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit den stark bakteriostatisch wirksamen 3,7-Bis-(halogenmethyl)-dithiatetrazocin-^{1,5)} und den herbiciden Dithiatetrazocin-3,7-dion-Derivaten⁶⁾ pharmazeutisches Interesse.



Aus 1a und Formaldehyd erhielt ich trotz Variation der Reaktionsbedingungen (Aldehydkonz., Lösungsmittel) stets das gleiche Produkt, das die von Wood³⁾ beschriebenen Eigenschaften (Schmp., Hydrolyseverhalten) aufweist. Im IR-Spektrum fehlen NH- und OH-Banden, das PMR-Spektrum (DMSO-d₆; 90°) zeigt zwei Singuletts bei δ = 2,8 (CH₃) und 5,1 ppm(CH₂) im Intensitätsverhältnis 3 : 2. Das Felddesorptions-Spektrum (m/e = 332) beweist die Dioxdiazocin-Struktur 2.

5 Die pharmakologischen Untersuchungen wurden in der pharmakologischen Abteilung (Leiter: Dr. P. R. Bock) der Firma Dr. Thiemann GmbH, Lünen/Westf., durchgeführt.

6 Chevron Research Co. (Erf. Ph. S. Magee), U.S. 3853853 (10. Dez. 1974) C. A. 82, 140217 n (1975).

1b, als cyclisches N,N-substituiertes Sulfamid, reagierte anders als **1a** mit Formaldehyd zum Bis-sulfamido-methan **5a**. Im Einklang mit der Struktur von **5a** zeigt das NMR-Spektrum Multipletts bei $\delta = 1,5$ und $3,1$ ppm (Piperidin-Protonen) und Triplets bei $\delta = 7,67$ (NH, $J = 7$ Hz, austauschbar) und $4,2$ ppm (CH_2 , $J = 7$ Hz, nach D_2O -Zusatz: s) im Intensitätsverhältnis $6 : 4 : 1 : 1$.

Im Gegensatz zu N,N'-dibutyl- und dibenzylsulfamid, die nicht mit Formaldehyd reagierten, setzten sich die monosubstituierten Sulfamide **1c–e** mit Formaldehyd bzw. dessen Dimethylacetal im Molverhältnis $1 : 0,8$ zu **5b–d** um. Mit einem Überschuss an Aldehyd- oder Acetalkomponente entstanden aus **1c, d** ebenso wie aus **5b, c** die Dithiatetrazocine **6a, b**. Cyclisierungsversuche mit **5d** mißlangen. Die IR-Spektren von **5b–d** zeigen eine breite, aufgespaltene NH-Absorptionsbande bei $3280\text{--}3320\text{ cm}^{-1}$. Die Kernresonanz-Spektren (s. Tab. 1) schließen isomere Strukturen aus, wie z. B. eine Verknüpfung der Sulfamid-Moleküle über die Methylene-Gruppe an den substituierten Amidstickstoff-Atomen. So zeigt das NMR-Spektrum von **5b** für die N- CH_2 -Protonen der Butylgruppe ein Quartett, nach D_2O -Zusatz ein Triplett. Die IR-Spektren der Ocine-Derivate **6a, b** zeigen eine NH-Bande bei 3300 cm^{-1} . Die Massen-Spektren liefern Molpeaks geringer Intensität bei m/e 328 (**6a**) bzw. 396 (**6b**), schließen also eine Triazin-Struktur **4** aus. Die NMR-Spektren sind temperaturabhängig und weisen auf einen nichtplanaren Bau des Achtringes hin⁷⁾.

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **5b–d**; **6a–d** (δ /ppm); gemessen in DMSO-d_6 [$+\text{D}_2\text{O}$]

Substanz	-CH ₂ -	NH	R ¹	R ²
5b	t [s] 4,23 (J=7Hz)	t [-] 7,3 (J=7Hz)	t [-] 6,5 (J=6Hz)	q + 2,8; m 0,7–1,6
c	t [s] 4,4 (J=7Hz)	t [-] 7,73 (J=7Hz)	t [-] 7,33 (J=6Hz)	d [s] 4,3(J=6Hz); s 7,5
d	t [s] 4,16 (J=7Hz)	t [-] 7,26 (J=7Hz)	d [-] 6,67 (J=6Hz)	m 1,0–2,1; 2,8–3,3
6a	m [m] 3,8–5,6	–	t [-] 8,2 (J=6Hz)	t 3,2; m 0,85–1,8
b	m [m] 3,8–5,6	–	m [-] 8,8	s 4,6; m 7,5–7,8
c	s 4,93	–	s 3,08	t 3,45; m 1,0–1,9
d	s 4,9	–	s 3,0	s 4,7; s 7,4

Tab. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **7a–c** (δ /ppm); gemessen in DMSO-d_6 [$+\text{D}_2\text{O}$]

7	=CH	NH	R	N(CH ₃) ₂
a	s 8,02	t [-] 12,5 (J=6Hz)	q [t] 2,8; m 0,8–1,6	s 3,1; s 2,9
b	s 7,93	t [-] 7,03 (J=6Hz)	d [s] 4,0 (J=6Hz); s 7,3	s 3,0; s 2,8
c	s 8,0	d [-] 6,33 (J=6Hz)	m 2,9; m 1,0–2,1	s 3,1; s 2,9

7 Über Konformationsuntersuchungen an Dithiatetrazocinen wird an anderer Stelle berichtet.

Die Ringmethylprotonen von **6a** zeigen bei Raumtemperatur (DMSO- d_6) ein breites Multiplett zwischen $\delta = 3,8$ – $5,6$ ppm, bei 75° ein Dublett (nach D_2O -Zusatz: Singulett bei $\delta = 4,78$ ppm), bei 0° (in Aceton- d_6 gemessen) vier Dubletts gleicher Intensität mit $J = 16$ Hz (nach Austausch ein AB-Spektrum: $\delta_A = 5,44$ und $\delta_B = 4,39$ ppm, $J = 16$ Hz).

6a, b wurden durch verdünnte Natronlauge zersetzt, aus dem Reaktionsgemisch von **6a** konnte N-butylamidodisulfonsäure isoliert werden. Mit Methyljodid und Natriummethylat in DMF ließen sich **6a, b** zu **6c, d** methylieren.

Überraschenderweise zeigen die NMR-Spektren von **6c, d** bei Raumtemperatur für die CH_2 -Ringprotonen ein Singulett, das bei Temperaturerniedrigung auf -30° zu zwei Multipletts aufspaltet⁷⁾.

Mit Dimethylformamid-dimethylacetal ließen sich aus **1c–e** die Methanimidamide **7a–c** darstellen, deren Strukturen durch analytische und spektrale Daten gesichert sind.

Experimenteller Teil

3,7-Bis(dimethylaminosulfonyl)-perhydro-1,5,3,7-dioxadiazocin (2)

Eine Lösung von 1,24 g (0,01 mol) **1a** in 10 ml Wasser wurde mit 3 ml 40 proz. Formaldehyd-Lösung und 5 Tropfen konz. Salzsäure vermischt und 3 Tage im Kühlschrank stehengelassen. Es entstanden 0,1 g farblose Kristalle vom Schmp. 186° , Schmp. Lit.³⁾: 185° (Zers.); nach Umkristallisieren aus Acetonitril: Schmp. 202° (Zers.).
 $C_8H_{20}N_4O_6S_2$ (332,4) Ber.: C 28,91 H 6,06 N 16,86 S 19,29; Gef.: C 28,91 H 5,94 N 16,99 S 19,01

N,N-Bis(piperidinosulfonylamino)-methan (5a)

0,01 mol **1b** wurde in 10 ml Wasser unter Zusatz von Methanol gelöst, dann mit 0,8 ml 30 proz. Formaldehyd-Lösung oder 0,008 mol Formaldehyd-dimethylacetal und 5 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 20 Min. bei Raumtemp. gerührt. Der nach Zugabe von 100 ml Wasser entstandene Niederschlag wurde umkristallisiert. Farblose Kristalle. Analog wurden aus **1c–e** die N,N' -Bis(alkylsulfamoyl)methylendiamine **5b–d** dargestellt.

2,4-Dibutyl-perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocin-1,1,5,5-tetroxid (6a)

Wäßrig-methanolische Lösungen von 0,01 mol **1c** oder **5b** wurden mit 3 ml Formaldehyd-Lösung oder 0,03 Mol Acetal und 10 Tropfen konz. Salzsäure 1 h bei 40° gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde abgesaugt. Mehrmaliges Umkristallisieren liefert **6a** in farblosen Nadeln. Analog wurde aus **1d** bzw. **5c** das 2,4-Dibenzylderivat **6b** dargestellt.

2,4-Dibutyl-6,8-dimethyl-perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocin-1,1,5,5-tetroxid (6c)

0,732 g (0,002 mol) **6a** wurden in einer Lösung von 0,1 g Na in 5 ml absol. Methanol gelöst. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in DMF aufgenommen, mit 5 ml Methyljodid versetzt und 5 h gerührt. Dann wurde i. Vak. eingeengt, der Rückstand in Chloroform suspendiert, zweimal mit Wasser und dann mit 1 proz. Thiosulfat-Lösung ausgeschüttelt. Die $CHCl_3$ -Phase wurde getrocknet, eingeengt und der Rückstand umkristallisiert. Farblose Nadeln. **6d** wurde analog aus **6b** mit Methyljodid dargestellt.

Tab. 3: Synthetisierte Derivate von 5, 6 und 7

Substanz Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp.° umkristallisiert aus Ausbeute (% d. Th.)	Ber.: Gef.: C	H	N
5a $C_{11}H_{24}N_4O_4S_2$ (340,5)	106° Äther/Petroläther 35 %	38,81 39,01	7,11 7,03	16,46 16,48
5b $C_9H_{24}N_4O_4S_2$ (316,4)	124° Äther/Petroläther 35 %	34,16 34,09	7,64 7,54	17,71 17,74
5c $C_{15}H_{20}N_4O_4S_2$ (384,5)	180° Äthanol 60 %	46,86 46,71	5,24 5,21	14,57 14,58
5d $C_{13}H_{28}N_4O_4S_2$ (368,5)	114° Äther/Petroläther 60 %	42,37 42,36	7,66 7,59	15,2 15,06
6a $C_{10}H_{24}N_4O_4S_2$ (328,5)	177° Äthanol/H ₂ O 40 %	36,57 36,50 328 (ms)	7,37 7,23	17,06 17,03
6b $C_{16}H_{20}N_4O_4S_2$ (396,5)	198–200° Aceton/Petroläther 20 %	48,47 48,43 396 (ms)	5,08 5,07	14,13 14,15
6c $C_{12}H_{28}N_4O_4S_2$ (356,5)	142° Äther/Petroläther 20 %	40,43 40,44 356 (ms)	7,92 8,02	15,72 15,89
6d $C_{18}H_{24}N_4O_4S_2$ (424,5)	135° CHCl ₃ /Petroläther 40 %	50,92 50,69 424 (ms)	5,7 6,68	13,2 13,01
7a $C_7H_{17}N_3O_2S$ (207,3)	52° Äther/Petroläther 60 %	40,56 40,68	8,27 8,15	20,27 20,43
7b $C_{10}H_{15}N_3O_2S$ (241,3)	134–135° Aceton/Petroläther 90 %	49,77 49,62	6,27 6,21	17,41 17,58
7c $C_9H_{19}N_3O_2S$ (233,3)	82–83° CHCl ₃ /Äther 40 %	46,33 46,61	8,21 8,49	18,01 17,92

N'-(Butylaminosulfonyl)-*N,N*-dimethylmethanimidamid (7a)

Eine Lösung von 0,01 mol 1c und 0,012 mol DMF-dimethylacetal in 5 ml Methanol wurde 5 min. bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde umkristallisiert. Analog wurden aus 1d und e mit DMF-dimethylacetal die Methanimidamide 7b und c synthetisiert.

Anschrift: Dr. J. Dusemund, Königin-Luise-Str. 2+4, 1 Berlin 33

[Ph 731]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 409–417 (1977)

Wolfgang Hanefeld

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, VIII¹⁾**Konkurrierende Bildung von Tetrahydro-1,3-thiazin-2-thionen und 2-Imino-1,3-dithianen**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 28. Juni 1976)

Bei der Umsetzung der Dithiocarbamate 1 mit 1,3-Dibrompropan in Gegenwart einer Base wurden die Verbindungen 3 und 4 erhalten und durch spektroskopische und chemische Methoden charakterisiert. Einige Verbindungen sind wirksam gegen *Candida albicans*.

Competitive Formation of Tetrahydro-1,3-thiazine-2-thiones and 2-Imino-1,3-dithianes

The reaction of the dithiocarbamates 1 with 1,3-dibromopropane in the presence of a base gave compounds 3 and 4 which were characterized by spectroscopic and chemical methods. Some compounds are effective against *Candida albicans*.

Um die Frage klären zu können, inwieweit das fungitoxisch wirksame, allerdings hydrolyseempfindliche System der 2-Thioxo-tetrahydro-1,3-thiazin-4-one²⁾ im Hinblick auf höhere Stabilität verändert werden kann, ohne wesentlich an Wirksam-

1 W. Hanefeld, VII. Mitt., Arch. Pharm. (Weinheim), 310, 344 (1977).

2 W. Hanefeld, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 161 (1976).