

Literatur

- 1 B. Tchoubar, Bull. Soc. Chim. Fr. 1963 (1955).
- 2 A. Babadjamian, M. Chanon und J. Metzger, C.R. Acad.Sci.Ser.C. 267, 918 (1968).
3. J. J. Riehl und L. Thil, Tetrahedron Lett. 1912 (1969).
- 4 I. Simiti, M. Coman und I. Schwartz, Rev. Roumaine Chim. 18, 685 (1973); C.A. 79, 42396 v (1973).
- 5 A. Babadjamian, These présentée à L'Universite de Provence pour obtenir le grade de docteur es sciences physiques: „Synthese et reactivite en serie thiazolique. La reaction de Hantzsch et les alkyl thiazoles“ (1972).
- 6 I. Simiti und A. Mârie: Rev. Roumaine Chim. 27, 273 (1982); C.A. 98, 34552 v (1983).
- 7 Al. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber. 94, 2287 (1961).
- 8 Y. Tamura, H. Hayashi, J. H. Kim und M. Ikeda, J. Heterocycl. Chem. 10, 947 (1973).

[Ph 248]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 534–540 (1987)

N-Hydroxysulfamid-Derivate: Darstellung und Reaktionen¹⁾

Jürgen Dusemund* und Thomas Schurreit

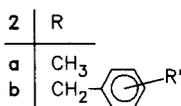
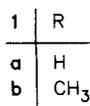
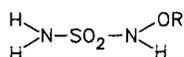
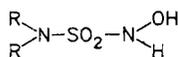
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 14. Juli 1986

Die Alkoxysulfamide **2a–e** lassen sich aus **3a** bzw. **3b** und den entspr. O-Alkylhydroxylaminen **4** darstellen. **2a–c** reagieren mit DMF-Acetal zu den Sulfamoylformamidinen **8a–c**. Durch Amidoalkylierung von **2** entstehen die Thiatriazine **11** und Dithiatetrazocine **13** bzw. **17**.

Derivatives of N-Hydroxysulfamide: Preparation and Reactions¹⁾

The alkoxysulfamides **2a–e** are synthesized from **3a** or **3b** and the appropriate O-alkylhydroxylamines **4**. Compounds **2a–c** react with DMF-acetal to give the sulfamoylformamidines **8a–c**. By amidoalkylation of **2** the thiatriazines **11** and dithiatetrazocines **13** and **17** are obtained.

Die Synthese des N-Hydroxysulfamids (**1a**) wurde 1980 von Bliefert et al.²⁾ beschrieben (Ausb. 2 %).

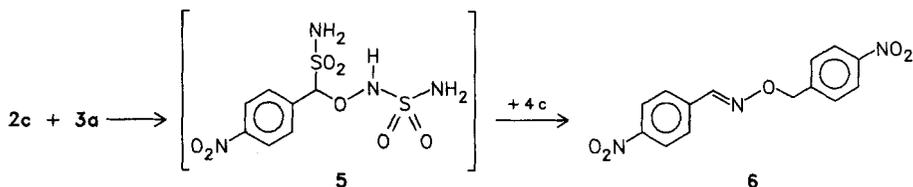
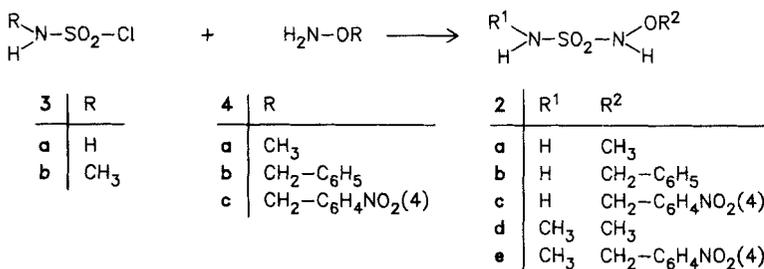


Neben **1b**³⁾ sind nur O-substituierte Derivate bekannt: **2a**⁴⁾, **2b** (R' = H) sowie am Aromaten halogenierte N-Benzoyloxysulfamide. Diese zeigen gute tranquillisierende und anticonvulsive Wirkungen⁵⁾. **1a** ist als SO₂-Isooster des Cytostaticums N-Hydroxyharnstoff (Litalir[®]) pharmazeutisch interessant. Zur Chemie der Schwefelsäure-amid-hydroxyamide ist, außer der Zersetzung von **1a**, **b** und **2a** in NaOH, nichts bekannt.

Wir haben geprüft, ob die Sulfamide **2a-d** bei Amidoalkylierungen eine ebenso hohe Tendenz zur Bildung achtgliedriger Ringsysteme besitzen, wie sie vom Sulfamid (**7**) und Monoalkylsulfamiden bekannt ist⁶⁻⁸⁾.

Synthese der Modellsbstanzten

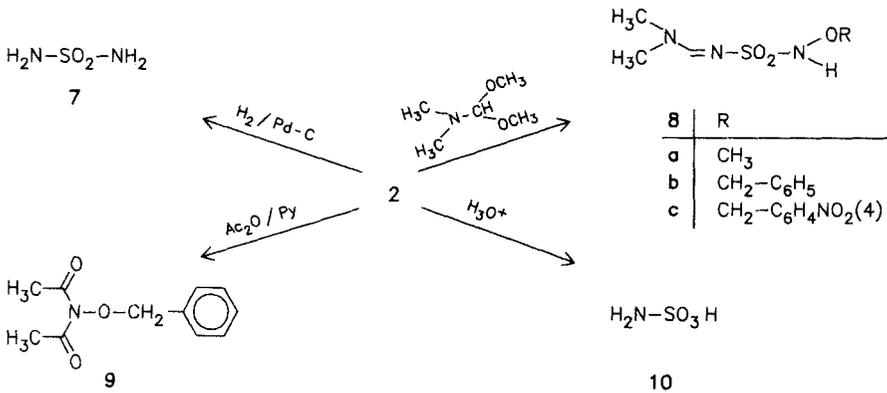
2b ließ sich nach dem Patent⁵⁾ nur in 15proz. Ausbeute aus Sulfamid (**7**) und **4b** durch Umamidierung gewinnen. Wir haben daher in Anlehnung an das Darstellungsverfahren für **2a** nach *Ohme* und *Preuschhof*⁴⁾ das Sulfamoylchlorid **3a** mit **4b** umgesetzt und dabei **2b** in 60proz. Ausbeute erhalten.



In gleicher Weise wurden **2c** (20 % Ausb.) aus **3a** und **4c** sowie **2d** und **2e** aus **3b** mit **4a** bzw. **4c** dargestellt. Aus dem Reaktionsansatz von **2c** ließ sich auch der Oximether **6** isolieren. Als Aldehydspender könnte **5** fungieren, das in einer Folgereaktion aus **2c** und **3a** gebildet wird⁹⁾.

Der Versuch, **1a** durch katalytische Hydrierung aus **2b** bzw. **2c** darzustellen, scheiterte. Aus dem Hydrierungsansatz konnte nur **7** isoliert werden.

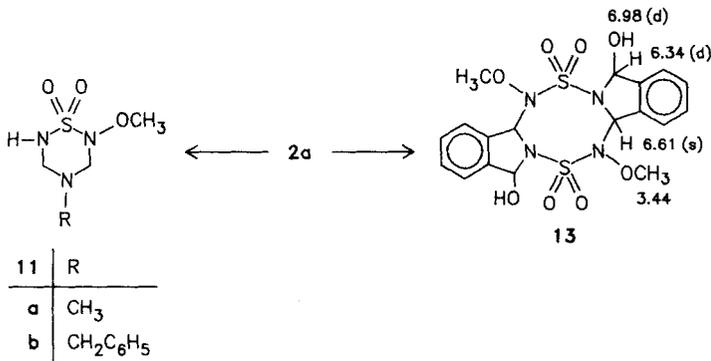
Zur Charakterisierung der unsubstituierten Amidgruppe von **2a-c** eignete sich die Reaktion mit DMF-Dimethylacetal. Dabei entstanden in hohen Ausbeuten die gut kristallisierenden Sulfamoylformamidine **8a-c**.



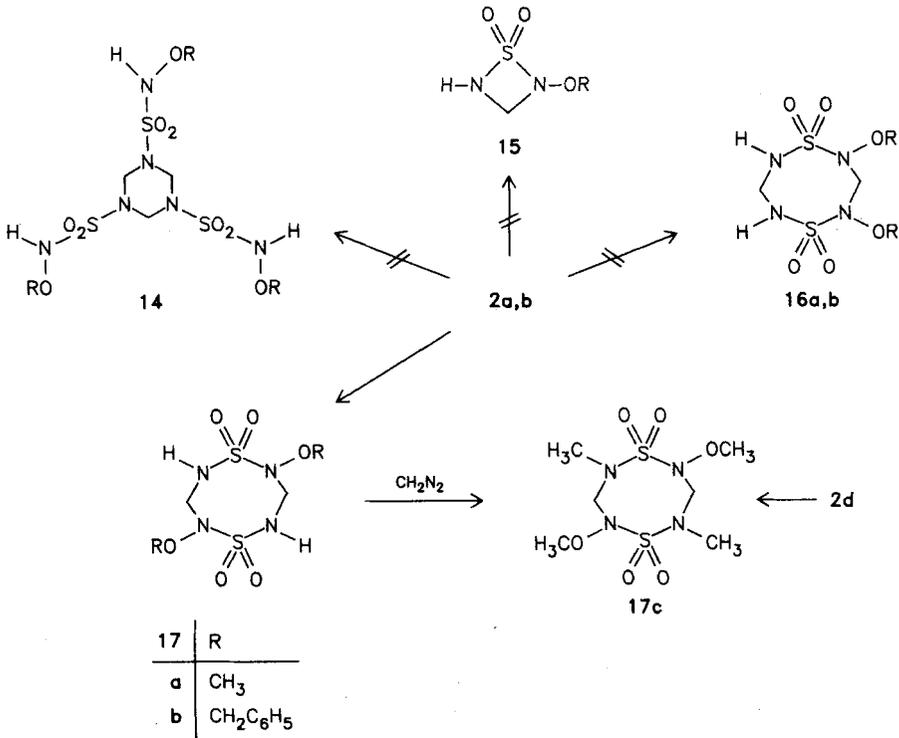
Beim Erhitzen von **2b** in Acetanhydrid/Pyridin wird die S-N-Bindung gespalten und **9**¹⁰⁾ gebildet. Während **1b** in sauren wässrigen Lösungen „verhältnismäßig stabil“ ist³⁾, werden **2a-e** innerhalb weniger Minuten zu Amidosulfonsäure (**10**) hydrolysiert.

Amidoalkylierungen

Bei der Dreikomponenten-Reaktion von **2a** mit Formaldehyd und Methyl- bzw. Benzylamin entstanden in 40- bzw. 70proz. Ausbeute die Thiatriazine **11a** bzw. **11b**: Im ¹H-NMR-Spektrum von **11a** werden die Methylenprotonen in Nachbarschaft zum Amidproton (Triplet bei $\delta = 8.27$ ppm) als breites Singulett bei $\delta = 4.15$ ppm registriert. Die Protonen der zweiten Aminalfunktion erscheinen als scharfes Singulett bei $\delta = 4.45$ ppm.



Die Cyclocondensation äquimol. Mengen **2a**, Phthalaldehyd (**12**) und NaOCH_3 in MeOH lieferte das zweifach Isoindolo anellierte Dithiatetrazocin **13**, allerdings nur in 8proz. Ausbeute. Die Struktur ist durch das ¹H-NMR (δ -Werte in ppm s. Formel **13**) und das Massen-Spektrum (M^+ bei $m/z = 484$) gesichert.



Bei den mit HCl katalysierten Umsetzungen von **2a** und **2b** mit wäßriger Formaldehyd-Lösung in EtOH wurden nur Hydrolyseprodukte von **2a** und **2b** erhalten. Mit Trifluoressigsäure wurde dann ein Lösungsmittel gefunden, in dem **2a**, **b**, **d** mit Paraformaldehyd durch dimerisierende Cyclocondensation zu den Ocinen **17a-c** reagierten.

Das Cl-Massenspektrum (40°, Isobutan) von **17a** zeigt einen ($M^{+}+1$)-Peak bei m/z 277, damit lassen sich die Strukturen **14** und **15** mit höherer bzw. kleinerer Molmasse ausschließen. Es erlaubt aber keine Unterscheidung zwischen den Regioisomeren **16a** und **17a**. Diese liefert das ¹³C-NMR-Spektrum. Die hohe Symmetrie von **17a** folgt aus den nur 2 Signalen bei $\delta = 58.4$ (t, C-3 und C-7) und 62.4 ppm (q, OCH₃). Für das Regioisomer **16a** müßten dagegen 2 Signale für die Ring-C-Atome auftreten. Auch das ¹H-NMR-Spektrum (*d*₆-DMSO, δ - und J-Werte s. exp. Teil) ist nur mit **17a** vereinbar. Durch Kopplung mit den Amidprotonen resultieren für die Methylenprotonen 2 Doppeldubletts, die nach H/D-Austausch zu einem AB-System ($J_{AB} = 15.7$ Hz) werden. Die Dynamik des Achtrings läßt sich durch Erhöhung der Meßtemp. nachweisen. Bei $T_c = 343\text{K}$ wird Koaleszenz, bei 363K nur noch ein scharfes Singulett beobachtet.

17a liefert mit Diazomethan **17c** in 95proz. Ausbeute.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

N-Benzyloxysulfamid (**2b**)

Zu 12.3 g (0.1 mol) **4b** in 30 ml trockenem Benzol wurden unter Rühren bei 0° im Verlauf von 15 min 5.75 g (0.05 mol) **3a** in 20 ml Benzol getropft. Dann ließ man 1 h bei Raumtemp. rühren und filtrierte. Der Rückstand wurde 3mal mit Ethylacetat ausgezogen. Die Filtrate (Benzol + Ethylacetat) wurden vereint, i. Vak eingengt, und der Rückstand wurde aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 85° (Lit.⁵): 74°, Ausb. 60 % d. Th. – C₇H₁₀N₂O₃S (202.2) Ber. C 41.6 H 4.98 N 13.9 Gef. C 41.5 H 4.99 N 13.8 Mol.-Masse 202 (ms). – IR (KBr): 3380, 3220 cm⁻¹. – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 4.87 (s, 2H, CH₂), 7.17 (s, 2H, NH₂/D-Austausch) 7.33–7.38 (m, 5H), 9.43 (s, 1H, NH/D-Austausch).

N-Methyl-*N'*-methoxysulfamid (**2d**)

Darstellung analog **2b** aus 3.9 g (30 mmol) **3b** und 2.82 g (60 mmol) 0-Methyl-hydroxylamin (**4a**). Farblose Flüssigkeit, die sich i. Hochvak. nicht destillieren ließ. Ausb. 2 g. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.8 (s, 3H, N-CH₃), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 5.05 (s, 1H, NH/D-Austausch), 7.47 (s, 1H, NH/D-Austausch).

N-4-Nitrobenzyloxysulfamid (**2c**)

Durch Zutropfen von 0.35 g (3 mmol) **3a** in 100 ml Dioxan zur Suspension von 1 g (6 mmol) **4c** in 100 ml Dioxan bei Raumtemp. Nach 30 min wurde eingengt und der Rückstand sc (Kieselgel, CHCl₃) getrennt: Fraktion 1:100 mg **6**, Schmp. 180° (EtOH); Fraktion 2:295 mg **2c**, Nadeln (Chloroform/Hexan), Schmp. 128°, Ausb. 40 % d. Th. – C₇H₉N₃O₅S (247.2) Ber. C 34.0 H 3.67 N 17.0 Gef. C 34.2 H 3.65 N 17.0 Mol.-Masse 247 (ms). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 5.0 (s, 2H, CH₂), 7.26 (s, 2H, NH₂/D-Austausch), 7.68 und 8.24 (AA'BB'-System, J_{AB} = 10 Hz, 4H), 9.56 (s, 1H, ON-H; H/D-Austausch).

N-Methyl-*N'*-4-nitrobenzyloxysulfamid (**2e**)

Darstellung analog **2c** aus 0.36 g (2.75 mmol) **3b** und 0.93 g (5.5 mmol) **4c**. Farblose Nadeln (Chloroform), Schmp. 122°, Ausb. 20 % d. Th. – C₈H₁₁N₃O₅S (261.3) Ber. C 36.8 H 4.24 N 16.1 Gef. C 36.7 H 4.24 N 16.0 Mol.-Masse 261 (ms). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.55 (d, J = 5 Hz, 3H, HN-CH₃), 5.00 (s, 2H, CH₂), 7.54 (d, J = 5 Hz, 1H, NH/D-Austausch), 7.67 und 8.25 (4H, Arom.), 9.94 (s, 1H, -ONH/D-Austausch).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Sulfamoylformamidine **8a–c**

1 mmol **2a** bzw. **b**, **c** wurde in 5 ml abs. MeOH mit 131 mg (1.1 mmol) Dimethylformamidacetal 5 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde i. Vak eingengt und der Rückstand umkristallisiert.

*N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*²-[(*N*-methoxy)-sulfamoyl]-formamidin (**8a**)

Farblose Kristalle (Chloroform/Petrolether), Schmp. 138°, Ausb. 90 % d. Th. – C₄H₁₁N₃O₃S (181.2) Ber. C 26.5 H 6.12 N 23.2 Gef. C 26.5 H 6.45 N 22.9 Mol.-Masse 181 (ms). – IR (KBr): 3220 (NH), 1635 (C=N), 1340, 1160 (SO₂) cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.09 und 3.20 (je s, 3H, N(CH₃)₂), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 7.07 (s, H/D-Austausch, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, -CH=).

*N*¹, *N*¹-Dimethyl-*N*²-[(*N*-benzyloxy)-sulfamoyl]-formamidin (**8b**)

Kristalle (Aceton/Petrolether), Schmp. 112°, Ausb. 80 % d. Th. – C₁₀H₁₅N₃O₃S (257.3) Ber. C 46.7 H 5.87 N 16.3 Gef. C 46.6 H 5.97 N 16.4 Mol.-Masse 257 (ms). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.86 und 3.05 (je s, 3H, N(CH₃)₂), 4.76 (s, 2H, CH₂), 7.27 (s, 5H), 8.02 (s, 1H, -CH=), 9.4 (s, H/D-Austausch, 1H, NH).

*N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*²-[(*N*-4-nitrobenzyloxy)-sulfamoyl]-formamidin (**8c**)

Nadeln (Chloroform/Petrolether), Schmp. 165°, Ausb. 90 % d. Th. – C₁₀H₁₄N₄O₅S (302.3) Ber. C 39.7 H 4.66 N 18.5 Gef. C 39.7 H 4.66 N 18.5 Mol.-Masse 302 (ms). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.95 und 3.16 (je s, 3H, N(CH₃)₂), 4.98 (s, 2H, Ar-CH₂), 7.62 und 8.23 (AA'BB', J = 8.5 Hz, 4H, 4-NO₂-Ar), 8.13 (s, 1H, -CH=), 9.67 (s, H/D-Austausch, 1H, NH).

2-Methoxy-4-methyl-perhydro-1,2,4,6-thiatriazin-1,1-dioxid (**11a**)

Zur Suspension von 252 mg (2 mmol) **2a** in 1 ml 37proz. Formaldehydlösung wurden unter Rühren 6 ml 3.3proz. methanol. Methylamin-Lösung getropft. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. ließ man 1 d bei 4° stehen. Der Niederschlag wurde mit wenig kaltem MeOH gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 96°, Ausb. 40 % d. Th. – C₄H₁₁N₃O₃S (181.2) Ber. C 26.5 H 6.12 N 23.2 Gef. C 26.7 H 6.34 N 23.1. – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2.65 (s, 3H, N-CH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (br s, nach H/D-Austausch scharf, 2H, CH₂-NH), 4.41 (s, 2H, CH₂), 8.27 (t, J = 6.6 Hz, H/D-Austausch, 1H, NH). – MS: m/z = 181 (M⁺, 14).

4-Benzyl-2-methoxy-perhydro-1,2,4,6-thiatriazin-1,1-dioxid (**11b**)

Darstellung analog **11a** mit 214 mg (2 mmol) Benzylamin in 5 ml MeOH. Farblose Kristalle (MeOH), Schmp. 153°, Ausb. 70 % d. Th. – C₁₀H₁₃N₃O₃S (257.3) Ber. C 46.7 H 5.88 N 16.3 Gef. C 46.4 H 5.87 N 16.1 Mol.-Masse 257 (ms). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (br s, 4H, Ar-CH₂ und CH₂-NH), 4.56 (s, 2H, CH₂), 7.24–7.37 (m, 5H), 8.36 (s, 1H, NH/D-Austausch).

8,16-Dihydroxy-5,13-dimethoxy-4b,5,8,12b,13,16-hexahydro-bisisoindolo [2,1-bf] [1,5,2,4,6,8] dithiatetrazocin-6,6,14,14-tetroxid (**13**).

69 mg Na wurden in 5 ml MeOH gelöst. Dann wurden Lösungen von 378 mg (3 mmol) **2a** und 402 mg (3 mmol) **12** in je 10 ml MeOH zugesetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wurde aus Chlorbenzol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 270° (Zers.), Ausb. 60 mg (8 % d. Th.). – C₁₈H₂₀N₄O₈S₂ (484.5) Ber. C 44.6 H 4.16 N 11.6 Gef. C 44.9 H 4.13 N 11.3. – MS: m/z = 484 (M⁺, 4), 466 (2), 359 (20), 243 (40), 132 (100). – IR (KBr): 3300 (OH) cm⁻¹. – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 3.44 (s, 6H, OCH₃), 6.34 (d, J = 9 Hz, + D₂O: s, 2H, H-8 u. H-16), 6.61 (s, 2H, H-4b u. H-13b), 6.98 (d, J = 9 Hz, austauschbar, 2H, OH), 7.52–7.63 (m, 8H).

Perhydro-1,5,2,4,6,8-dithiatetrazocin-1,1,5,5-tetroxide (**17a-c**)

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 2 mmol **2a** bzw. **2b** und 60 mg Paraformaldehyd in 10 ml Trifluoressigsäure wurde 6 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag (Amidosulfonsäure) wurde abgesaugt, das Filtrat in Eiswasser gegossen.

2,6-Dimethoxy-17 (**17a**)

Farblose Nadeln (EtOH), Schmp. 194°, Ausb. 10 % d. Th. – C₄H₁₂N₄O₆S₂ × H₂O (294.3) Ber. C 16.3 H 4.79 N 19.0 Gef. C 16.2 H 4.87 N 19.0. – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 3.68 (s, 6H, OCH₃), 4.68 und 4.75 (dd, J = 15.7/3.9 Hz, 2H), 5.08 und 5.14 (dd, J = 15.7/8.6 Hz, 2H), 9.08 und 9.12 (dd, J = 8.6/3.9 Hz, 2H, NH/D-Austausch). – ¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 58.4 (t, C-3, C-7) 62.4 (q, O-CH₃). – MS: (s. Tab. 1)

Tab. 1: Auszug aus dem hochaufgelösten EI-Massenspektrum von 17a

Elementare Zusammensetzung	Fragment	gefunden	berechnet
$C_4H_{12}N_4S_2O_6$	M^+	276.0195	276.0196
$C_2H_7N_3S_2O_5$	$M-[H_2C=N-OMe]$	216.9831	216.9826
$C_4H_{12}N_3SO_4$	$M-[HN=SO_2]$	197.0474	197.0468
$C_3H_7N_2SO_3$	$M-[MeO-NH-SO_2-NH]$	151.0170	151.0176
$C_2H_7N_2SO_3$	$M/2 + H$	139.0177	139.0176
$C_2H_6N_2SO_3$	$M/2$	138.0099	138.0098

2,6-Dibenzyloxy-17 (17b)

Plättchen (EtOH), Schmp. 202°, Ausb. 23 % d. Th. – $C_{16}H_{20}N_4O_6S_2$ (428.5) Ber. C 44.9 H 4.70 N 13.1 S 15.0 Gef. C 44.9 H 4.69 N 13.3 S 14.9 Mol.-Masse 428 (ms). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 4.42 (d breit, $+D_2O$:scharf, $J = 15.6$ Hz, 2H), 4.91 (s, 4H, Ar- CH_2), 5.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 7.25–7.58 (m, 10H), 9.17 (m, 2H, NH/D-Austausch). – ^{13}C -NMR (d_6 -Aceton): δ (ppm) = 61.2 (t, C-3, C-7), 78.8 (t), 129.0 (d), 129.4 (s), 130.8 (d), 137.2 (s).

2,6-Dimethoxy-4,8-dimethyl-17 (17c)

A. Aus 1 mmol **2d** und 30 mg Paraformaldehyd in 5 ml TFA (allg. Vorschrift), Ausb. 10 % d. Th.
 B. Eine Suspension von 160 mg (0.58 mmol) **17a** in 20 ml EtOH wurde mit einer etherischen Lösung von Diazomethan bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 197°, Ausb. 95 % d. Th. – $C_6H_6N_4O_6S_2$ (304.3) Ber. C 23.7 H 5.30 N 18.4 Gef. C 23.9 H 5.60 N 18.6. – MS: $m/z = 304$ (M^+ , 10), 245 (19), 152 (100). – 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 3.27 (s, 6H, NCH_3), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 4.84 und 5.43 (AB-System, $J = 16$ Hz, 4H, CH_2).

Literatur

9. Mitt. über Reaktionen mit Sulfamid; 8. Mitt. J. Dusemund und T. Schurreit, Arch. Pharm. (Weinheim), 319, 79 (1986).
- 2 M. Boldhaus, K. Brink und C. Bliefert, Angew. Chem. 92, 957 (1980).
- 3 J. Oettle, K. Brink, G. Morawietz, M. Backhaus, M. Boldhaus und C. Bliefert, Z. Naturforsch. 33b, 1193 (1978).
- 4 R. Ohme und H. Preuschhof, Liebigs Ann. Chem. 713, 74 (1968).
- 5 P. H. Derible, D. Humpert und C. Dumont, D.O.S. 2433 681 (30. 1. 1975); C.A. 82, 139 681j (1975).
- 6 J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 881 (1974); 310, 435 und 449 (1977).
- 7 M. Knollmüller und K. R. Reich, Monatsh. Chem. 106, 1095 (1975).
- 8 P. Goya und M. Stud, J. Heterocycl. Chem. 15, 253 (1978).
- 9 Zur Bildung von 4,4'-Dinitrostilben aus 4-Nitrobenzylchlorid: B. Unterhalt und E. Seebach, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 51 (1981).
- 10 D. E. Ames und T. F. Grey, J. Chem. Soc. 1955, 631.