

Synthese sulfonylanaloger Hydantoine

Bernard Unterhalt* und Georg-Andreas Hanewacker¹⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58/62, D-4400 Münster

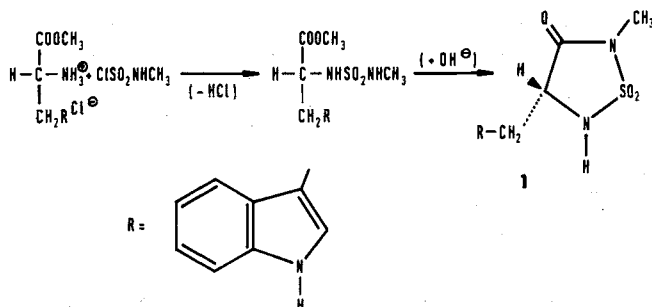
Eingegangen am 15. Februar 1988

Die Acylierungs-Reaktion von Aminosäure-methylestern mit Schwefelsäure-alkylamid-chloriden ergibt die Amide **2**, **7**, **10**, die in alkalischer Lösung zu den 3-Oxo-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxiden **3**, **8**, **11** cyclisieren. Diese sind sulfonylanaloga Hydantoine.

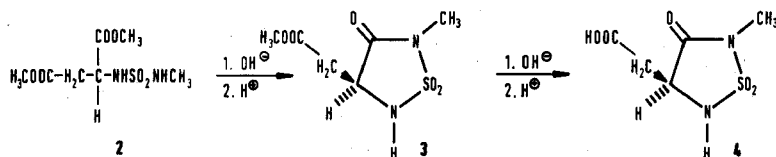
Synthesis of Sulfonyl Analogues of Hydantoins

The acylation of the methylesters of amino acids with chlorosulfonic alkylamides gives the amides **2**, **7**, **10**. In alkaline solution they form the 3-oxo-1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxides **3**, **8**, **11** which are sulfonyl analogues of hydantoins.

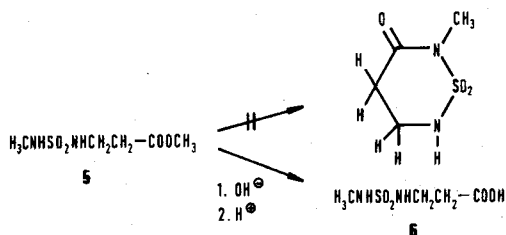
Als charakteristisches Merkmal tritt bei einer Reihe von Antikonvulsiva, beispielsweise bei Succinimiden, 2,4-Dioxo-1,3-oxazolidinen und Hydantoinen, ein fünfgliedriger Heterocyclus auf. Einen neuen Zugang zu sulfonylanalogen Hydantoinen erschlossen wir bei unseren Studien an Schwefelsäure-diamiden, indem wir beispielsweise die nachfolgende Reaktionssequenz zum 3-Oxo-1,2,5-thiadiazolidin-Derivat **1** realisierten.



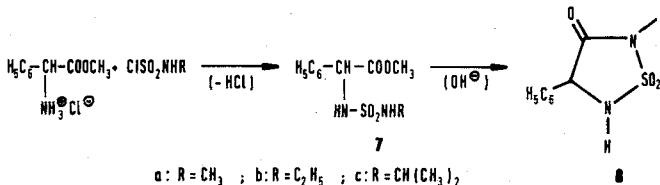
Weitere Ringschlüsse mit den Methylestern vorwiegend proteinogener Aminosäuren haben wir kürzlich beschrieben^{2, 3)}. Bei diesen Umsetzungen zeigte sich, daß eine hohe Tendenz zur Ausbildung des Fünfring-Heterocyclus besteht. So reagiert das Asparaginsäure-Derivat **2** ausschließlich zum 1,2,5-Thiadiazolidin-1,1-dioxid **3**, dessen Esterfunktion in einem zweiten Schritt hydrolytisch zu **4** gespalten wird.



Der substituierte β -Alanin-methylester **5** widersteht den Cyclisierungsversuchen und bildet lediglich die Säure **6**.



Bei den in der Einleitung erwähnten Hydantoinen tragen die antikonvulsiv wirksamen Substanzen durchweg in 5-Position zwei Substituenten, u. a. einen Phenylrest. In Verfolgung unseres Konzepts zur Darstellung sulfonylanaloger Hydantoine konnten wir zunächst diesen durch Umsetzung von (R,S)-Phenylglycin-methylester-HCl mit verschiedenen Schwefelsäure-alkylamid-chloriden über die Amide **7** in den 1,2,5-Thiadiazolidin-Ring **8** einbauen.

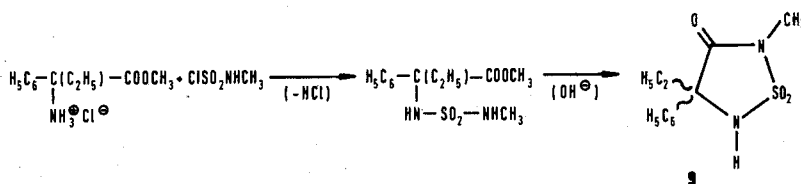


Schwierigkeiten bereitete anfangs der Ringschluß der Isopropyl-Verbindung **7c**, der mit Natriumhydroxid-Lösung nur zu etwa 20 % erfolgte⁴⁾. Eine Ausbeutesteigerung auf über 80 % erreichten wir unter Verwendung von Natrium-methanolat in Methanol⁵⁾.

Substanz **8b**, ein Sulfonylanaloga des Ethotoins, wurde auf ihre antikonvulsiven Eigenschaften geprüft, hatte allerdings keine Wirkung⁶⁾.

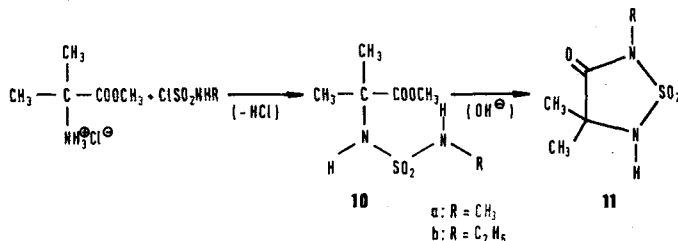
Die Darstellung des dem Mephentyoin sulfonylanalogen Ethyl-phenyl-Derivats **9** gelang aus (R,S)-2-Amino-2-phenyl-butansäure-methylester-HCl und Schwefelsäure-chlorid-

methylamid, wobei die Zwischenstufe als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde. Bemerkenswert ist die schon nach wenigen min beendete Ringschlußreaktion.



Die gegen Petit Mal-Anfälle wirksamen 2,4-Dioxo-1,3-oxazolidine Ethadion, Paramethadion und Trimethadion sind in allen Ringpositionen substituiert. Entsprechende 3-Oxo-1,2,5-thiadiazolidine **11**, bei denen die Lacton-C=O-Gruppe gegen die SO₂-Funktion und der Ringsauerstoff gegen die NH-Gruppe ausgetauscht sind, wurden analog **9** aus α -Aminoisobuttersäure-methylester synthetisiert. Auch in diesem Fall verlief die Cyclisierung außerordentlich rasch.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.



Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben s. Lit.^{2,7)}

(R)-4-(3'-Indolyl)methyl-2-methyl-3-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxid **1**

2.4 g (8 mmol) (R)-N-[1-Methoxycarbonyl-2-indolyl(3')]ethyl-N'-methyl-schwefelsäurediamid, gewonnen aus 4.2 g (16 mmol) (R)-Tryptophan-methylester-HCl und 2.1 g (16 mmol) Schwefelsäurechlorid-methylamid^{1,2)}, werden als Rohprodukt in etwa 40 ml 1,4-Dioxan/Wasser (9/1) gelöst und portionsweise bei Raumtemp. mit etwa 9 ml 4proz. NaOH-Lösung bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt (Thymolphthalein als Indikator). Man säuert mit 5proz. HCl an, engt weitgehend ein und extrahiert den Rückstand 5mal mit je 10 ml Et₂O. Die vereinigten org. Phasen werden 2mal mit je 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Schmp. 159–160 °C (EtOH/H₂O) Ausb. 51 % d. Th. – $\alpha_D^{20} = +91.67^\circ$ (c = 0.18, EtOH). – C₁₂H₁₃N₃O₃S (279.3) Ber. C 51.6 H 4.69 N 15.0 S 11.5 Gef. C 51.4 H 4.74 N 14.6 S 11.4 – ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 3.05 (s, 3H); 3.37 (m, 2H, –CH₂–, AB-Teil); 4.50 und 4.67 (2d, J = 4 Hz, 1H, X-Teil⁸⁾; 6.9–7.7 (m, 5H); 9.9 (bs⁹⁾, 1H, NH-Ar).

⁹⁾ breites Singulett

(S)-N-(1,2-Bismethoxycarbonyl)ethyl-N'-methyl-schwefelsäurediamid (**2**)

Darstellung nach Lit.²⁾ aus 7.0 g (35 mmol) (S)-Asparaginsäure-dimethylester-HCl, 7.2 g Et₃N und 4.6 g (35 mmol) Schwefelsäurechloridmethylamid. Schmp. 71–72 °C (EtOH/Et₂O), Ausb. 58 % d. Th. – $\alpha_D^{20} = -5.95^\circ$ (c = 1.10, EtOH). – C₇H₁₄N₂O₆S (254.3) Ber. C 33.1 H 5.55 N 11.0 S 12.6 Gef. C 33.0 H 5.31 N 11.1 S 12.7 – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.76 (d, J = 5 Hz, 3H, N-CH₃); 2.96 (d, J = 5 Hz, 2H, –CH₂–); 3.75 (s, 3H, –CH₂–COOCH₃); 3.83 (s, 3H, >CH–COOCH₃); 4.27 und 4.40 (2t, J = 5 Hz, –CH–); 4.66 (q, J = 5 Hz, 1H); 5.53 (d, J = 8 Hz, 1H).

(S)-4-Methoxycarbonylmethyl-2-methyl-3-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxid (**3**)

3.0 g (0.12 mol) **2** werden nach der Vorschrift für **1** mit etwa 12 ml 4proz. NaOH-Lösung behandelt. Schmp. 114–115 °C (EtOH/H₂O), Ausb.

76 % d. Th. – $\alpha_D^{20} = -73.42^\circ$ (c = 0.40, EtOH). – C₆H₁₀N₂O₅S (222.2) – Ber. C 32.4 H 4.54 N 12.6 S 14.4 Gef. C 32.4 H 4.47 N 12.4 S 14.4 – ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 2.93 (d, J = 5 Hz, 2H, AB-Teil: Linie bei höherer Feldstärke schwach aufgespalten⁸⁾); 3.06 (s, 3H, N-CH₃); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 4.60 und 4.71 (2d, J = 5 Hz, 1H, X-Teil); 7.3 (bs, 1H).

(S)-4-Hydroxycarbonylmethyl-2-methyl-3-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxid (**4**)

2.2 g (9 mmol) **2** werden nach der Vorschrift für **1** mit etwa 20 ml 4proz. NaOH-Lösung behandelt. Schmp. 165–166 °C (H₂O), Ausb. 75 % d. Th. $\alpha_D^{20} = -221.71^\circ$ (c = 0.65, EtOH). – C₅H₈N₂O₅S (208.2) Ber. C 28.9 H 3.87 N 13.5 S 15.4 Gef. C 28.9 H 3.92 N 13.5 S 15.4 – ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 2.93 (d, J = 5 Hz, 2H, AB-Teil: Linie bei höherer Feldstärke aufgespalten⁸⁾); 3.10 (s, 3H); 4.63 und 4.77 (2d, J = 5 Hz, X-Teil); 8.0 (bs, 2H).

N-(2-Methoxycarbonyl)ethyl-N'-methyl-schwefelsäurediamid (**5**)

10.5 g (70 mmol) β -Alanin-methylester-HCl werden nach der Vorschrift für **2** mit 9.2 g (70 mmol) Schwefelsäurechlorid-methylamid und 15.0 g Et₃N umgesetzt. Ausb. 52 % d. Th. (Rohprodukt). – C₅H₁₂N₂O₄S (196.2) Ber. C 30.6 H 6.16 N 14.3 S 16.3 Gef. C 30.0 H 6.02 N 14.3 S 16.5 – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.63 (t, J = 5 Hz, 2H); 2.70 (d, J = 5 Hz, 3H); 3.33 (q, J = 5 Hz, 2H); 3.73 (s, 3H); 5.0 (q, J = 5 Hz, 1H); 5.3 (t, J = 5 Hz, 1H).

N-(2-Hydroxycarbonyl)ethyl-N'-methyl-schwefelsäurediamid (**6**)

4.0 g (20 mmol) **5** werden nach der Vorschrift für **1** mit etwa 22 ml 4proz. NaOH-Lösung behandelt, die Extraktion mit NaHCO₃-Lösung unterbleibt. Schmp. 83–84 °C, Ausb. 57 % d. Th. – C₄H₁₀N₂O₄S (182.2) Ber. C 26.4 H 5.53 N 15.4 S 17.6 Gef. C 26.5 H 5.54 N 15.3 S 17.3 – ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 2.66 (t, J = 6 Hz, 2H); 2.70 (s, 3H); 3.23 (t, J = 6 Hz, 2H); 6.4 (bs, 3H).

(R,S)-N-(Methoxycarbonyl-phenyl)methyl-N'-alkyl-schwefelsäurediamide **7a-c**; (R,S)-2-Alkyl-3-oxo-4-phenyl-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxide **8a-c**

7a: (R = CH₃): aus 14.0 g (70 mmol) (R,S)-Phenylglycin-methylester-HCl, 15.0 g Et₃N und 9.2 g (70 mmol) Schwefelsäurechlorid-methylamid nach Lit.²⁾; zähflüssiges Öl, Ausb. 73 % d. Th. (Rohprodukt) – C₁₀H₁₄N₂O₄S (258.3) Ber. C 46.5 H 5.46 N 10.9 S 12.4 Gef. C 46.9 H 5.76 N 10.7 S 12.7.

8a: 10.0 g (40 mmol) **7a** werden in etwa 80 ml 1,4-Dioxan/Wasser (9/1) gelöst und mit 40 ml 4proz. NaOH-Lösung nach der Vorschrift für **1** behandelt. Schmp. 108–109 °C (EtOH/H₂O), Ausb. 63 % d. Th. – C₉H₁₀N₂O₃S (226.3) Ber. C 47.8 H 4.45 N 12.4 S 14.2 Gef. C 47.7 H 4.38 N 12.4 S 14.1 – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.12 (s, 3H); 5.20 (s, 1H); 5.6 (bs, 1H); 7.40 (s, 5H). MS: m/z (%) = 226 (2, M⁺); 169 (19, M⁺–CH₃NCO); 104 (100, 169–SO₂H); 77 (14).

7b: (R = C₂H₅): analog **7a**, zähflüssiges Öl, Ausb. 81 % d. Th. (Rohprodukt).

8b: analog **8a**, ausgehend vom Rohprodukt **7b**. Schmp. 98–99 °C (EtOH/H₂O) Ausb. 69 % d. Th. – C₁₀H₁₂N₂O₃S (240.3) Ber. C 50.0 H 5.03 N 11.7 S 13.3 Gef. C 49.8 H 4.98 N 11.7 S 13.0 – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H); 3.76 (q, J = 7 Hz, 2H); 5.15 (s, 1H); 5.5 (bs, 1H); 7.38 (s, 5H). – MS: m/z (%) = 240 (0.5, M⁺); 169 (12, M⁺–C₂H₅NCO); 105 (100, 169–SO₂); 77 (18).

7c: [R = CH(CH₃)₂] analog **7a**, Schmp. 140–141 °C (EtOH/H₂O), Ausb. 71 % d. Th. – C₁₂H₁₈N₂O₄S (286.4) Ber. C 50.3 H 6.34 N 9.8 S 11.2 Gef. C 50.2 H 6.37 N 9.8 S 11.2 – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.97 und 1.16 (2d, J = 6 Hz, 6H); 3.45 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 4.60 (d, J = 6 Hz, 1H); 5.10 (d, J = 7 Hz, 1H); 5.80 (d, J = 7 Hz, 1H); 7.38 (s, 5H).

8c: Man löst 2.9 g (10 mmol) **7e** in etwas CH_3OH , gibt 0.6 g (11 mmol) NaOCH_3 hinzu und beläßt 3 h bei 65°C ⁵⁾. Nach Zugabe von verd. HCl wird eingeeengt, der Rückstand mehrfach ausgeethert und die Etherlösung nach dem Waschen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 eingeeengt. Schmp. $73\text{--}74^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$) Ausb. 86 % d. Th. – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (254.3) Ber. C 52.0 H 5.55 N 11.0 S 12.6 Gef. C 51.9 H 5.40 N 11.1 S 12.9. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.53 (d, $J = 7$ Hz, 6H); 4.38 (sept., $J = 7$ Hz, 1H); 5.13 (s, 1H); 5.5 (bs, 1H); 7.47 (s, 5H).

(R,S)-4-Ethyl-2-methyl-3-oxo-4-phenyl-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxid (9)

7.5 g (25 mmol) des Amid-Rohprodukts, das aus 9.2 g (40 mmol) (R,S)-2-Amino-2-phenyl-butansäure-methylester-HCl, 9.0 g Et_3N und 5.2 g (40 mmol) Schwefelsäurechlorid-methylamid nach Lit.²⁾ zu erhalten ist, werden nach der Vorschrift für **1** mit etwa 30 ml 4proz. NaOH-Lösung behandelt. Schmp. $77\text{--}78^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), Ausb. 65 % d. Th. – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (254.3) Ber. C 52.0 H 5.55 N 11.0 S 12.6 Gef. C 51.9 H 5.50 N 11.2 S 12.9. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.93 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 2.30 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 3.10 (s, 3H); 5.2 (bs, 1H); 7.2–7.7 (m, 5H).

N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl)ethyl-N'-alkyl-schwefelsäurediamide 10a–b; 2,4,4-Trialkyl-3-oxo-1,2,5-thiadiazolidin-1,1-dioxide 11a–b

10a ($\text{R} = \text{CH}_3$): aus 7.7 g (50 mmol) α -Aminoisobuttersäure-methylester-HCl, 11.0 g Et_3N und 6.5 g (50 mmol) Schwefelsäurechlorid-methylamid nach Lit.²⁾; Schmp. $48\text{--}49^\circ\text{C}$ (Et_2O), Ausb. 60 % d. Th. – $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (210.3) Ber. C 34.3 H 6.71 N 13.3 S 15.3 Gef. C 34.0 H 6.55 N 13.4 S 15.4. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.57 (s, 6H); 2.73 (d, $J = 5$ Hz, 3H); 3.76 (s, 3H); 4.50 (q, $J = 5$ Hz, 1H); 5.1 (bs, 1H).

10b: ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$): analog **10a**, Schmp. $74\text{--}75^\circ\text{C}$ (Et_2O), Ausb. 61 % d. Th. – $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (224.3) Ber. C 37.5 H 7.19 N 12.5 S 14.3 Gef. C 37.3 H 7.07 N 12.5 S 14.6. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.20 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 1.56 (s, 6H); 3.13 (quint; $J = 7$ Hz, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.50 (t, $J = 7$ Hz, 1H); 5.2 (bs, 1H).

11a: 6.3 g (30 mol) **10a** werden in etwa 60 ml 1,4-Dioxan/Wasser (9/1) gelöst und mit 30 ml 4proz. NaOH-Lösung nach der Vorschrift für **1** behandelt. Schmp. $88\text{--}89^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), Ausb. 59 % d. Th. – $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (178.2) Ber. C 33.7 H 5.66 N 15.7 S 18.0 Gef. C 33.8 H 5.73 N 16.0 S 18.2. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.60 (s, 6H); 3.13 (s, 3H); 5.1 (bs, 1H).

11b: analog **11a**, Schmp. $90\text{--}91^\circ\text{C}$ ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), Ausb. 85 % d. Th. – $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (192.2) Ber. C 37.5 H 6.29 N 14.6 S 16.7 Gef. C 37.4 H 6.25 N 14.8 S 16.6. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H); 1.60 (s, 6H); 3.72 (q, $J = 7$ Hz, 2H); 5.2 (bs, 1H).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation G.-A. Hanewacker, Münster 1986.
- 2 B. Unterhalt und G.-A. Hanewacker, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 375 (1988).
- 3 Die Methylester wurden in hoher Ausbeute nach M. Brenner und W. Huber, Helv. Chim. Acta 36, 1109 (1953), gewonnen.
- 4 In > 70proz. Ausb. wurde das Hydrolyseprodukt vom Schmp. $140\text{--}141^\circ\text{C}$ (H_2O) isoliert. [$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (272.3) Ber. C 48.5 H 5.92 N 10.3 S 11.8 Gef. C 48.1 H 6.00 N 10.3 S 12.1].
- 5 G. Hamprecht, K.-H. König und G. Stubenrauch, Angew. Chem. 93, 158 (1981).
- 6 Herrn Dr. J. Engel, Degussa Pharma Gruppe, Chemiewerk Homburg, danken wir für die Untersuchung.
- 7 B. Unterhalt und F. Bodinka, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1181 (1987).
- 8 H. Günther, NMR-Spektroskopie, 2. Aufl., S. 163, G. Thieme-Verlag, Stuttgart–New York 1983.

[Ph 470]