

Kurzmitteilungen: 2,2-Disubstituierte 1,3-Oxathiane als potentielle Wirkstoffe

2,2-Disubstituted 1,3-Oxathianes as Potential Drugs

Bernard Unterhalt* und Ömer Lütfi Yavuz

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstr. 58-62, D-4400 Münster

Eingegangen am 21. August 1991

In 2-Position substituierte 1,3-Dithiane und deren 1,1,3,3-Tetraoxide bilden Edukte zur Herstellung von calciummodulierenden Verbindungen, beispielsweise von Tiapamil (Rocardium®) (1)¹⁾. Wir strebten an, den 1,3-Dithian-Ring durch den 1,3-Oxathian-Ring zu ersetzen und darüber hinaus den basischen Rest zu verkürzen. 2-Aryl-1,3-oxathiane 2 erhielten wir aus den zugehörigen Aldehyden durch 2stdg. Rückflußerhitzen mit 3-Hydroxypropanthiol in CH₂Cl₂/p-Toluolsulfonsäure (Tab. 1). 3-Hydroxypropanthiol ist in 60 proz. Ausbeute aus 3-Chlorpropanol und Na₂S zu gewinnen²⁾.

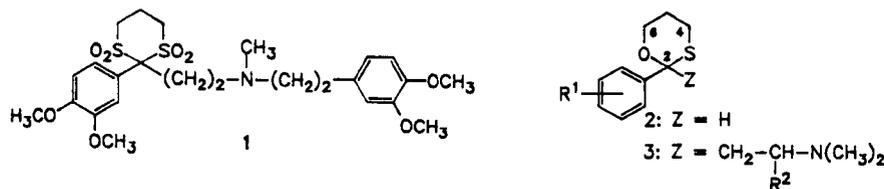
Die 2,2-disubstituierten 1,3-Oxathiane 3 wurden durch Reaktion der Li-Salze von 2 mit β-Chloralkyl-dimethylaminen hergestellt. Sie waren nicht durch Destillation im Fein-

vakuum zu reinigen, konnten aber in einheitliche Perchlora- te (2 Asymmetriezentren bei 3b-3f!) übergeführt werden, die aus Ethanol/Diethylether umzukristallisieren sind (Tab. 2). Eine Konfigurationsbestimmung erfolgte bisher nicht.

Verbindung 3f zeigte keine hyperpolarisierende Wirkung am isolierten Kaninchengefäß. Eine Hemmung der induzierten Kontraktion am isolierten Coronarstreifen des Schweins war nicht festzustellen. Ebenso verlief die Prüfung auf blutdrucksenkende Wirkung an der spontan hypertensiven Ratte nach oraler Applikation ergebnislos³⁾.

¹⁾ Herrm Dr. H.-E. Radunz, E. Merck, Darmstadt, danken wir für diese Untersuchung.

Dem Fonds der Chemie danken wir für Sachbeihilfen.



Tab. 1: 2-Aryl-1,3-oxathiane 2

Nr.	R ¹	Ausb. (%)	Schmp. °C/ Sdp. C/Torr	Summenf. (Molmasse)	Analysen		
					Ber.:	C	H
2a	H	85	100-101/0.1 ³⁾	C ₁₀ H ₁₂ OS (180.3)	66.6	6.70	17.8
2b	4'-CH ₃	45	32- 33	C ₁₁ H ₁₄ OS (194.3)	66.8	6.90	17.1
2c	4'-OCH ₃	69	95- 96	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S (210.3)	68.0	7.26	16.5
2d	4'-F	83	84- 85/0.06	C ₁₀ H ₁₁ FOS (198.3)	68.2	7.34	16.7
2e	4'-Cl	36	52-53 ⁴⁾	C ₁₀ H ₁₁ ClOS (214.7)	62.8	6.71	15.2
2f	2'-CH ₃	79	104-105/0.05	C ₁₁ H ₁₄ OS (194.3)	62.9	6.68	15.0
2g	2'-OCH ₃	70	74-75	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ S (210.3)	60.6	5.59	16.2
2h	2'-F	71	95-96/0.04	C ₁₀ H ₁₁ FOS (198.3)	60.1	5.67	16.3
2i	2'-Cl	72	95-96/0.05	C ₁₀ H ₁₁ ClOS (214.7)	55.9	5.16	14.9
					56.1	5.22	15.0
					55.8	5.33	15.0
							16.5
							16.4
							15.2
							15.4
							16.2
							16.0
							16.5
							17.1

Tab. 2: 2,2-Disubstituierte 1,3-Oxathiane 3

Nr.	R ¹	R ²	Ausb. (%)	Schmp. °C -HClO ₄	Summenf. (Molmasse)	Ber.: C Gef.:	H	N	S
<u>3a</u>	H	H	64	184-185	C ₁₄ H ₂₁ NOS-HClO ₄ (351.8)	47.8 47.5	6.30 6.24	4.0 4.0	9.1 9.4
<u>3b</u>	H	CH ₃	8	91-92 (freie Base)	C ₁₅ H ₂₃ NOS (265.4)	67.9 68.0	8.73 8.81	5.3 5.3	12.1 12.1
<u>3c</u>	4'-CH ₃	CH ₃	15	170-172	C ₁₆ H ₂₅ NOS-HClO ₄ (379.9)	50.6 50.4	6.90 6.98	3.7 3.7	8.4 9.0
<u>3d</u>	4'-OCH ₃	CH ₃	22	139-141	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ S-HClO ₄ (395.9)	48.5 48.5	6.62 6.54	3.5 3.5	8.1 8.1
<u>3e</u>	2'-CH ₃	CH ₃	29	192-193	C ₁₆ H ₂₅ NOS-HClO ₄ (379.9)	50.6 50.5	6.90 6.87	3.7 3.8	8.4 8.5
<u>3f</u>	2'-OCH ₃	CH ₃	43	178-180	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ S-HClO ₄ (395.9)	48.5 48.4	6.62 6.63	3.5 3.5	8.1 9.1

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian T 60; Varian Gemini 200; TMS int. Stand.- ¹³C-NMR: Varian Gemini 200 (50.29 MHz).- MS (70 eV): Varian MAT 44S.- Elementaranalysen: CHN-Autoanalyser 240 Perkin Elmer, S und Cl nach Schöniger.- Schmp.: Kofler Heitzschmikroskop Reichert (unkorr.).

Herstellung der 2-Aryl-1,3-oxathiane 2a-1

Allgemeine Arbeitsvorschrift⁵⁾: In einem 100 ml-Rundkolben mit Rückflußkühler werden 0.1 mol aromatischer Aldehyd und 0.1 mol 3-Hydroxypropanthiol in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten neutralisiert man mit Et₃N, engt ein und destilliert i. Vak. bzw. kristallisiert aus verd. EtOH um.

2b: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)^{a)} = 1.71 (dmc, ²J = 14.1 Hz, H-5_e); 1.94-2.22 (m, H-5_{ax}); 2.30 (s, CH₃); 2.79 (dmc, ²J = 13.4 Hz, H-4_e); 3.20 (dt, J = 13.4/2.9 Hz, H-4_{ax}); 3.75 (dt, J = 12.0/2.2 Hz, H-6_{ax}); 4.30 (dmc, ²J = 12.0 Hz, H-6_e); 5.73 (s, H-2); 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-3',5'); 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-2',6').- Die Spektren der übrigen Verbindungen **2** entsprechen im Oxathiananteil in Lage und Aufspaltung weitgehend dem von **2b** (ABCDEF-Spektrum⁶⁾, lediglich H-2 ist bei **2f-2i** tieffeldverschoben: δ (ppm) = 5.82 (**2f**); 6.14 (**2g**); 6.07 (**2h**); 6.09 (**2i**). Die Lage der aromatischen Protonen entspricht den Erwartungen, bei **2f-2i** liegt H-6' tieffeldverschoben zwischen δ = 7.6 und 7.7 ppm⁷⁾.

^{a)} dmc bezeichnet das Zentrum eines doppelten Multipletts, ddd ergibt zufällig dt, da die beiden großen Kopplungen zusammenfallen.

2b: ¹³C-NMR (50.29 MHz, CDCl₃): δ (ppm)^{b)} = 21.2 (CH₃); 25.8 (C-5); 29.3 (C-4); 70.9 (C-6); 84.7 (C-2); 126.4 (C-3',5'); 129.4 (C-2',6'); 137.0 (C-4'); 138.6 (C-1').

^{b)} Im Oxathianring Verschiebung am C-2: δ (ppm) = 82.3 (**2f**); 78.3 (**2g**); 77.8 (**2h**); 81.3 (**2i**); im übrigen stimmen die Signale im Heterocyclus überein.

Massenspektren (**2a**) m/z (%) = 180 (50, M⁺), 121 (16), 105 (65), 91 (14), 77 (92), 74 (100), 51 (54).- **2b** = **2f**: m/z (%) = 194 (26, M⁺), 135 (5), 119 (32), 105 (7), 91 (40), 77 (12), 74 (100), 65 (18), 51 (7).- **2c**: m/z (%) = 210 (54, M⁺), 152 (12), 135 (100), 121 (15), 109 (15), 105 (7), 92 (14), 77 (36), 74 (48), 65 (14).- **2d** = **2h**: m/z (%) = 198 (60, M⁺), 139 (16), 123 (30), 95 (22), 74 (100), 51 (10).- **2e** = **2i**: m/z (%) = 216/214 (7/17, M⁺), 198 (72), 139 (18), 74 (100), 51 (11).- **2g**: m/z (%) = 210 (90, M⁺), 151 (26), 135 (100), 119 (96), 107 (58), 105 (22), 91 (60), 77 (66), 74 (90), 65 (28).

Herstellung der 2,2-disubstituierten 1,3-Oxathiane 3a-f

In einem abgeflamten 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter, Rührer und Gaseinleitungsrohr werden 20-40 mmol **2** unter Feuchtigkeitsausschluß und N₂ in 50-70 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und auf -70°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man 20-40 mmol *n*-Butyllithium in *n*-Hexan hinzu und erhält eine gelbe Suspension, die 1-2 h bei -40°C gerührt wird. Man erwärmt auf -20°C, tropft langsam 20-40 mmol β-Chloralkylamin in 15 ml Tetrahydrofuran hinzu, läßt 3-4 h bei Raumtemp. weiterrühren, entfernt das Lösungsmittel und nimmt in 2 N HCl auf. Nach dem Abfiltrieren stellt man mit 50 proz. NaOH stark alkalisch, extrahiert das abgeschiedene Produkt **3x** mit je 50 ml CHCl₃ oder CH₂Cl₂, trocknet über Na₂SO₄, engt ein und überführt das Öl, falls es nicht beim Stehenlassen erstarrt, durch Lösen in EtOH und vorsichtige Zugabe einer äquivalenten Menge eisgekühlter 70 proz. HClO₄ ins Perchlorat, das aus EtOH/Et₂O (4/1) umkristallisiert wird.

3b: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.08 (d, J = 6.6 Hz, CH₃); 1.50 (dmc, ²J = 13.6 Hz, H-5_e); 1.86-2.24 (m, H-5_{ax} + 3H aliph.); 2.02 (s, 6H, N-CH₃); 2.55 (dmc, ²J = 13.0 Hz, H-4_e); 2.70 (dt, J = 13.0/2.9 Hz, H-4_{ax}); 3.65 (dt, ²J = 12.0/2.3 Hz, H-6_{ax}); 3.85 (dmc, ²J = 12.0 Hz, H-6_e); 7.3-7.5 (m, 3H arom.); 7.6-7.7 (m, 2H arom.).- Die Spektren der übrigen Verbindungen **3** (Perchlorate) sind im Oxathiananteil trotz gleicher Signallage schlechter aufgelöst, das aromatische Proton H-6' liegt für **3e** und **3f** tieffeldverschoben bei δ = 8.0 ppm.

¹³C-NMR (50.29 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.3 (C-CH₃); 24.9 (C-5); 25.8 (C-4); 45.1 (-CH); 45.9 (N-CH₃); 61.3 (-CH₂); 63.3 (C-6); 92.4 (C-2); 129.8 (C-4'); 128.5 (C-3',5'); 129.7 (C-2',6'); 140.7 (C-1').- Im Oxathianring Verschiebung am C-2: δ (ppm) = 85.1 (**3a**); 97.3 (**3e**); 94.6 (**3f**)⁷⁾.

Literatur

- B. Unterhalt und S. Herweg, Pharm. Ztg. 131, 864 (1986), dort weitere Literaturangaben.
- C.A. Rojahn und G. Lemme, Arch. Pharm. (Weinheim) 263, 612 (1925).
- E.L. Eliel, L.A. Pilato und V.G. Badding, J. Am. Chem. Soc. 84, 2382 (1962), geben Sdp._{1.2} 166°C bei 31% Ausb. an.
- J.R. Marshall und H.A. Stevenson, J. Chem. Soc. 1959, 2360, finden Schmp. 48-50°C.
- K. Pihlaja und P. Pasanen, Acta Chem. Scand. 24, 2257 (1970).
- H.R. Buys, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 89, 1244 (1970).
- Ö.L. Yavuz, Dissertation, Münster 1990. [KPh567]