

Thiatriazinone über eine neue 1,5-Carbonsäureester-Verschiebung

Von Rolf-Dieter Acker, Gerhard Hamprecht und
Erich Hädicke^[*]

Professor Werner Reif zum 60. Geburtstag gewidmet

Heterocyclen mit N—SO₂—N-Teilstruktur zeichnen sich durch ein breites biologisches Wirkungsspektrum aus^[1,2]. Die Kombination des Uracilrings mit dem Sulfonamid-Baustein führt zu Thiatriazinon-Leitstrukturen, deren Synthese uns wegen deren potentieller biologischer Wirkung interessierte. Ein Zugang zu neuen 2-Alkyl-5-(alkylthio)-4-phenyl-2*H*-1,2,4,6-thiatriazin-3(4*H*)-on-1,1-dioxiden (4) gelang jetzt über eine ungewöhnliche 1,5-Carbonsäureester-Verschiebung.

Edukte waren *N*-Carboxymethyl-*N*-phenyl-isothioharnstoffe (1)^[3], die sich mit *N*-Alkylsulfamidsäurechloriden^[2] leicht in die Sulfamide (2) umwandeln ließen (Tabelle 1)^[4].

Die direkte Cyclisierung von (2) zu (4) war nicht möglich; unter schonenden Bedingungen (2 *N* NaOH, 20 °C, 30

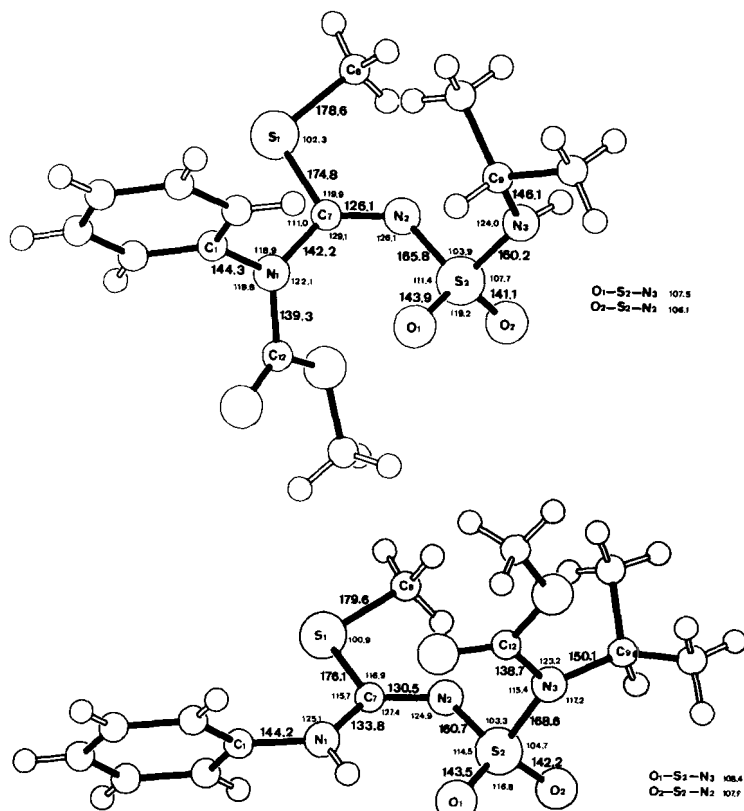
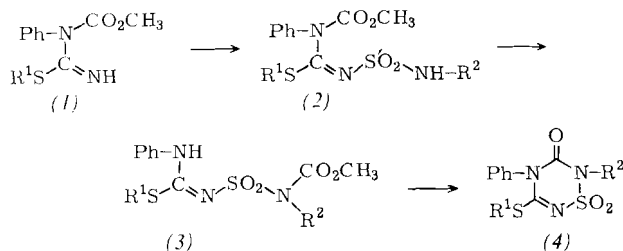


Abb. 1. Molekülstrukturen von (2a) (oben) und (3a) (unten) im Kristall. Standardabweichungen (ohne Wasserstoffatome) 0.2 bis 0.7 pm und 0.1 bis 0.4° [5].

Tabelle 1. Synthetisierte Produkte vom Typ (1)–(4).

R ¹	R ²	(1) Fp [°C]	(2) Fp [°C]	(3) Fp [°C]	(4) Fp [°C]	¹ H-NMR (δ-Werte)	
a	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	77-78	108-110	115-116	162-163	1.50 (d, 6 H), 4.61 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 7.55 (m, 5 H)
b	CH ₃	CH ₃	(82-83) [a]	87-89	231-233		2.38 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 7.52 (m, 5 H)
c	C ₂ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	74-75	viskos	[b]	150-151	1.30 (t, 3 H), 1.60 (d, 6 H), 3.00 (q, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 7.45 (m, 5 H)
d	C ₂ H ₅	CH ₃	90-91	96-98	228-230		1.29 (t, 3 H), 3.00 (q, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 7.50 (m, 5 H)
e	CH ₂ -C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	98-99	viskos	97-99	160-161	1.55 (d, 6 H), 4.15 (s, 2 H), 4.73 (m, 1 H), 7.25 (m, 10 H)

[a] 4:1-Gemisch von (3b) und (2b). [b] Die Cyclisierung zu (4c) begann bei Raumtemperatur; (3c) wurde nicht isoliert, jedoch im Reaktionsgemisch nachgewiesen.

min, Ausb. 70–80%) wandert jedoch die Carbonsäureestergruppe an das Alkyl-substituierte Stickstoffatom unter Bildung von (3). In wäßrigem Alkali (1–2 *N* NaOH, 50–90 °C, Ausb. 20–40%, je nach Substituent) cyclisiert (3) zu den Thiatriazinonen (4) (Tabelle 1).

Die überraschende Umlagerung von (2) zu (3) ließ sich durch Röntgen-Strukturanalysen^[5] von (2a) und (3a) bestätigen (Abb. 1).

(2a) und (3a) liegen hiernach in der cyclisierungsfähigen *syn*-Konfiguration vor (bezogen auf N1—S2). Hinweise für die Cyclisierungsselektivität von (3) geben die Strukturdaten. Auffällig unterscheiden sich (2a) und (3a) in den N2-S2-N3-Bindungslängen (166 und 160 pm bzw. 161 und 169 pm); den deutlichen Doppelbindungscharakter der

N1-C7-Bindung bei (3a) gegenüber (2a) zeigt die Verkürzung von 142 auf 134 pm. Die unterschiedliche Carbonsäureester-Position hat eine Verschiebung der Bindungselektronendichte bei (3a) zur Folge, die im Molekülabschnitt N1 bis N3 die Bindungen alternierend länger und kürzer werden läßt. Dies beeinflusst die Nucleophilie und erhöht die Acidität an N1. Außerdem spielt die Thermolabilität des Isomers (2) in den erforderlichen basischen Medien sicherlich eine wesentliche Rolle: Die Zersetzung von (2) kann bereits um 40 °C beginnen.

Mit der Molekülgeometrie von (2) und (3) sind die ¹H-NMR-Spektren im Einklang. Wir fanden eine deutliche Tieffeldverschiebung der *N*-Alkylprotonen von (3) gegenüber denen von (2); ein gleichsinniger, aber schwächerer Effekt wird bei den *S*-Alkylprotonen beobachtet^[6].

Die Strukturzuordnung der Thiatriazinone (4) stützt sich neben den NMR-Daten (signifikante Tieffeldverschiebung der *N*-Alkylprotonen (Tabelle 1), vergleichbar der in bereits bekannten Thiatriazinonen^[7]) auf den IR-Befund (u. a. Fehlen einer NH-Absorption) und das Massenspektrum.

[*] Dr. R.-D. Acker [†], Dr. G. Hamprecht
BASF Aktiengesellschaft, Hauptlaboratorium, D-ZHP, B1
D-6700 Ludwigshafen
Dr. E. Hädicke
BASF-Ammoniaklaboratorium

[†] Korrespondenzautor.

Eingegangen am 8. April 1981 [Z 882]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 79101-85-2 / (1c): 79101-86-3 / (1e): 79101-87-4 / (2a): 79101-88-5 / (2b): 79101-89-6 / (2c): 79101-90-9 / (2d): 79101-91-0 / (2e): 79101-92-1 / (3a): 79101-93-2 / (3b): 79101-94-3 / (3c): 79101-95-4 / (3d): 79101-96-5 / (3e): 79101-97-6 / (4a): 79101-98-7 / (4b): 79101-99-8 / (4c): 79107-00-4 / (4d): 79102-01-5 / (4e): 79102-02-6 / N-Methylsulfamidsäure: 4112-03-2 / N-Ethylsulfamidsäure: 4626-94-2 / N-Benzylsulfamidsäure: 46119-69-1.

- [1] a) Übersicht: A. Lawson, R. B. Tinkler, Chem. Rev. 70, 593 (1970); b) H. Teufel, US-Pat. 3041 366 (1962); Chem. Abstr. 62, 14705 g (1965); c) W. J. Houlihan, US-Pat. 3 278 532 (1964); Chem. Abstr. 65, P 20154 c (1965).
- [2] G. Hamprecht, K. H. König, G. Stubenrauch, Angew. Chem. 93, 151 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, 151 (1981).
- [3] Die Verbindungen (1) wurden durch Umsetzung der entsprechenden S-Alkyl-N-phenylisothioharnstoffe mit Chlorameisensäure-methylester und 1 Äquiv. 10 N NaOH in CH_2Cl_2 hergestellt.
- [4] Alle beschriebenen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen und passende IR- und ^1H -NMR-Spektren.
- [5] (2a): P_2/c , $a = 1044.2(2)$, $b = 803.7(2)$, $c = 2055.7(4)$ pm, $\beta = 91.24(2)^\circ$, $Z = 4$, Syntex-P $_2$ -Diffraktometer, $\text{Cu}_{K\alpha}$ -Strahlung, 1853 beobachtete ($I > 2\sigma_I$), nicht absorptionskorrigierte Reflexe, $2\theta < 115^\circ$, $R = 0.043$; (3a): $\text{P}1$, $a = 894.4(3)$, $b = 1066.1(3)$, $c = 1106.8(4)$ pm, $\alpha = 94.22(3)$, $\beta = 92.02(3)$, $\gamma = 128.98(3)^\circ$, $Z = 2$, Syntex-P $_2$ -Diffraktometer, $\text{Cu}_{K\alpha}$ -Strahlung, 2040 beobachtete ($I > 2\sigma_I$), absorptionskorrigierte, bei -60°C vermessene Reflexe, $2\theta < 115^\circ$, $R = 0.047$.
- [6] Beispiele: (2e): $\delta = 1.20$ (d, 6H), 3.70 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 7.25 (m, 10H); (3e): $\delta = 1.32$ (d, 6H), 4.57 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 7.40 (m, 10H). Wir danken Dr. H. Bremser für die NMR-Spektren.
- [7] J. A. Kloek, K. Leschinsky, J. Org. Chem. 43, 3824 (1978); T. Bartholomew, I. T. Kay, J. Chem. Res. 1977, 2813.

Synthese von Glycopeptiden: Selektive Carboxydeblockierung an vollständig geschützten Glucosylserin-Derivaten^[**]

Von Horst Kunz und Michael Buchholz^[*]

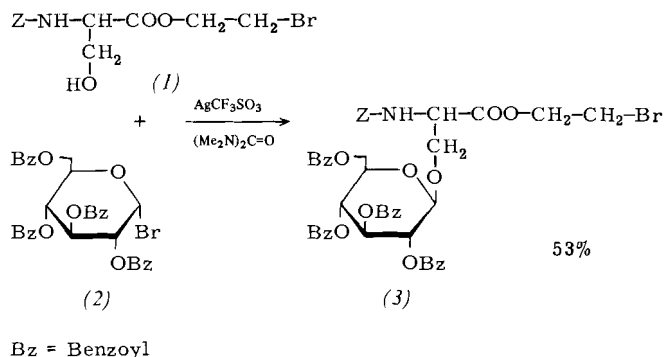
Professor Leopold Horner zum 70. Geburtstag gewidmet

In Glycoproteinen des Bindegewebes und der Schleimstoffe^[1a] wie auch in anderen physiologisch wichtigen Glycoproteinen, z. B. in blutgruppenaktiven Sialoglycopeptiden aus menschlichen Erythrocyten^[1b], ist der Kohlenhydrat- mit dem Proteinteil O-glycosidisch verknüpft. In manchen Globulinen, z. B. in Immunglobulinen des Kaninchens^[2], ist die O-glycosidische Bindung zum Serin und zum Threonin neben der häufigeren N-Acetylglucosamin-Asparagin-Verknüpfung zu finden. Die O-glycosidisch gebundenen Serin- und Threoninbausteine sind nicht nur säureempfindlich, sondern sie zeigen auch eine charakteristische Alkalilabilität: Es tritt leicht β -Eliminierung des Zuckeranteils^[3] ein, wobei ungesättigte Aminosäure-Derivate gebildet werden^[1a, 4].

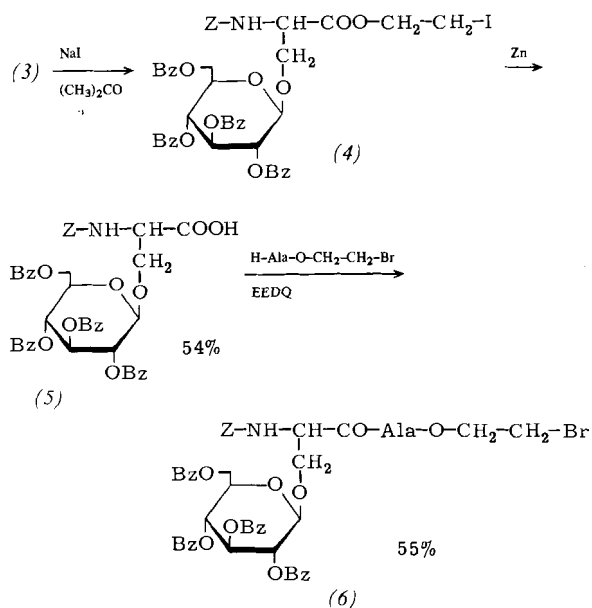
Modellverbindungen aus Benzyloxycarbonyl(Z)- oder Dinitrophenyl(Dnp)-Serin- und -Threoninmethyl- oder -benzylestern^[5], die für das Studium der β -Eliminierung hergestellt wurden, sind für eine gezielte Glycopeptid-Synthese wenig geeignet, da die selektive Abspaltung der N- und C-terminalen Schutzgruppen an ihnen nicht gelingt. Nach Garg und Jeanloz^[6] wird bei der acidolytischen Abspaltung der Z-Gruppe an Glycosyl-Z-serin-methylestern weitgehend die O-Glycosidbindung gespalten; auch die alkalische Verseifung gelingt nicht, unter β -Eliminierung wird vielmehr das Glycosid zerstört.

Wir berichten über die selektive C-terminale Deblockierung an Glucosyl-Z-serinestern unter Verwendung der 2-Bromethylester-Schutzgruppe^[7]. Grundlegend für diesen

Syntheseweg ist der Befund, daß der Z-Serin-2-bromethylester (1) nach der „Triflat-Methode“^[8] mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosyl-bromid (2) zum voll geschützten β -Glucosyl-Z-serin-2-bromethylester (3)^[9] reagiert.



Der 2-Bromethylester wird unter diesen Bedingungen vom $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ nicht angegriffen. Störend und ausbeutemindernd ist nur die teilweise Hydrolyse des 1-Bromzuckers (2). Sowohl nach den klassischen Koenigs-Knorr-Verfahren mit Ag_2CO_3 oder Ag_2O als auch nach neueren Varianten, z. B. mit Silbersalicylat^[10] oder mit Quecksilbersalzen, verzeichneten wir bei analogen Umsetzungen der Acetobromglucose mit (1) geringere Ausbeuten und mehrere Nebenprodukte, unter denen häufig der entsprechende Orthoester den größten Anteil stellte. Lage und Aufspaltung des Signals des anomeren Protons im ^1H -NMR-Spektrum ($\delta = 4.83$, $J_{1,2} = 8$ Hz) und das ^{13}C -NMR-Signal für C-1 ($\delta = 101.2$)^[11] beweisen die β -Konfiguration des Glucosids (3). Der C-terminale Schutz des Serin-glucosids (3) wird selektiv aufgehoben, indem zunächst mit Natriumiodid in Aceton (60 min, Raumtemperatur) der Iodethylester (4) hergestellt wird, der dann im Eintopfverfahren (48 h, 40 – 50°C) mit Zink reaktiv zu (5) fragmentiert wird.



Zur Identifizierung kann der Iodethylester (4) isoliert werden. Bei der heterogenen Fragmentierung ist in Abhängigkeit von der Qualität des Zinks nach 48 h noch Edukt (4) in der Mischung zu finden. Die N-terminale Schutzgruppe Z wird nicht angegriffen und auch die Glucosidbindung wird nicht gespalten, so daß mit diesem unter neutralen Bedingungen ablaufenden Prozeß die selektive

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. M. Buchholz
Institut für Organische Chemie der Universität
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.