

## Sulfonylanalogue Spirohydantoine

B. Unterhalt und A. Scheppan

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,  
Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

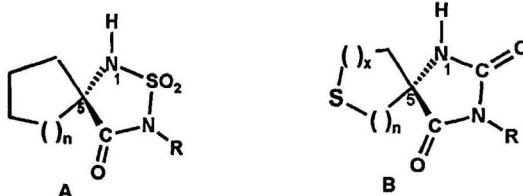
### Sulfonyl analogues of spirohydantoins

New thiasubstituted sulfonyl analogues of spirohydantoins were synthesized and tested for their anticonvulsant effects. In low concentrations they had no anticonvulsant activities, in higher ones they were neurotoxic.

(Keywords: Spirohydantoins, synthesis, tests for anticonvulsant effects)

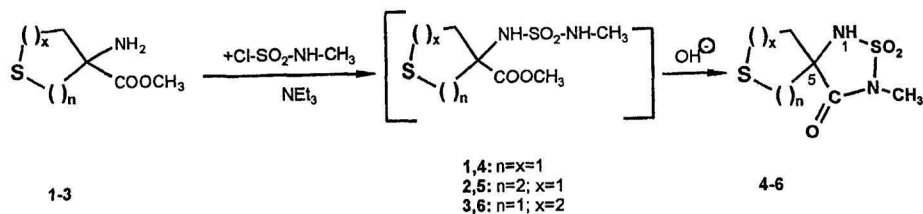
### Einleitung

Vor einiger Zeit gelang die Synthese von 3-Alkyl-2-thia-1,3-diazaspiro[4,n]alkan-4-on-2,2-dioxiden der allgemeinen Struktur A [1]. Die Untersuchung der thiasubstituierten Spirohydantoine B führte zu der Überlegung, auch deren Sulfonylanalogue aufzubauen [2].



### Ergebnisse und Diskussion

Edukte zur Gewinnung der angestrebten Verbindungen bildeten die zugehörigen 1-Amino-thiacyclohexan-1-carbonsäuremethylester-Hydrochloride 1-3, die mit Schwefelsäure-chlorid-methylamid zu den öligen Amidestern reagierten und im Alkalischen den Ring zu den kristallinen sulfonylanalogen Spirohydantoinen 4-6 schlossen.



Zur Prüfung auf antikonvulsive Eigenschaften der Verbindungen kamen der „maximal electroshock seizure“-Test [MES] und der „subcutaneous pentylentetrazole (Metrazol)“-Test [ScMet] an Mäusen zum Einsatz, die Neurotoxizität wurde mit dem Rotorod-Test bestimmt. Diese Verfahren sind als Modelle für grand mal- bzw. petit mal-Erkrankungen anzusehen [3]. Die Syntheseprodukte zeigten in Konzentrationen bis zu 10 mg/kg keine antikonvulsiven Wirkungen; nach der Gabe höherer Dosen stand deren starke Toxizität, insbesondere bei **6**, im Vordergrund, weswegen weitere Versuche unterlassen wurden [2].

### Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop Reichert (unkorr.).-  $^1\text{H-NMR}$ -und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: NMR-Spektrometer Gemini 200 Varian (200 bzw. 50,3 MHz).- Massenspektren: MAT 44S Finnigan.- Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin-Elmer.

#### *1-Amino-thiacycloalkan-1-carbonsäuremethylester-HCl 1-3*

Zu 100 ml absol. MeOH tropft man bei  $-20^\circ\text{C}$  6,0 g (0,05 mol)  $\text{SOCl}_2$  und gibt portionsweise 0,015 mol Carbonsäure hinzu. Man rührt 30 min lang, entfernt die Kühlung und rührt unter langsamem Erwärmen bis zur Lösung der Säure weiter. Nach 2-4 h Erwärmen auf  $40^\circ\text{C}$  entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert aus MeOH/EtOAc um.

*1-Amino-3-thiacyclopentan-1-carbonsäuremethylester-HCl (1)*: Ausbeute: 57%, Schmp.: 169-171°C. <sup>1</sup>H-NMR (MeOD, 200 MHz): δ(ppm)= 2,58 (m<sub>c</sub>, 2H, H-5); 3,11 (m<sub>c</sub>, 3H, H-2, H-4); 3,69 (d, 1H, J= 12,62 Hz, H-2); 3,89 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (MeOD, 50,3 MHz): δ(ppm)= 29,86 (C-4); 39,69 (C-5); 39,98 (C-2); 54,50 (CH<sub>3</sub>); 69,02 (C-1); 170,68 (C=O). MS: m/z (%)= 161 (34, M<sup>+</sup>), 144 (16), 133 (8), 114 (20), 102 (100), 101 (20), 85 (24), 83 (13), 73 (8), 69 (9), 60 (8), 59 (7), 56 (19), 55 (20), 54 (18).

*1-Amino-4-thiacyclohexan-1-carbonsäuremethylester-HCl (2)*: Ausbeute: 67%, Schmp.: 225°C. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 200 MHz): δ(ppm)= 2,08 (ddd, 2H, J<sub>1</sub>= 3,82 Hz, J<sub>2</sub>= 8,82 Hz, J<sub>3</sub>= 13,93 Hz, H-2, H-6); 2,48 (ddd, 2H, J<sub>1</sub>= 3,60 Hz, J<sub>2</sub>= 7,43 Hz, J<sub>3</sub>= 14,12 Hz, H-2, H-6); 2,78 (ddd, 2H, J<sub>1</sub>= 3,83 Hz, J<sub>2</sub>= 7,46 Hz, J<sub>3</sub>= 14,43 Hz, H-3, H-5); 2,93 (ddd, 2H, J<sub>1</sub>= 3,58 Hz, J<sub>2</sub>= 8,82 Hz, J<sub>3</sub>= 14,40 Hz, H-3, H-5); 3,88 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 50,3 MHz): δ(ppm)= 25,35 (C-3, C-5); 35,13 (C-2, C-6); 56,70 (CH<sub>3</sub>); 61,23 (C-1); 174,25 (C=O). MS: m/z (%)= 175 (13, M<sup>+</sup>), 158 (3), 143 (2), 116 (100), 114 (6), 99 (19), 82 (12), 70 (13), 65 (3), 61 (3), 59 (4), 56 (7), 54 (9).

*1-Amino-3-thiacyclohexan-1-carbonsäuremethylester-HCl (3)*: Ausbeute: 73 %, Schmp.: 170-171°C. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 200 MHz): δ(ppm)= 2,06 (m<sub>c</sub>, 4H, H-5, H-6); 2,73 (m<sub>c</sub>, 3H, H-2, H-4); 3,39 (d, J= 14,69 Hz, H-2); 3,88 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, 50,3 MHz): δ(ppm)= 23,99 (C-5); 29,57 (C-4); 33,48 (C-6); 35,30 (C-2); 56,84 (CH<sub>3</sub>); 60,53 (C-1); 174,24 (C=O). MS: m/z (%)= 175 (19, M<sup>+</sup>), 127 (3), 116 (100), 114 (59), 101 (45), 99 (42), 88 (4), 82 (5), 74 (18), 71 (22), 70 (10), 69 (9), 68 (9), 65 (11), 54 (20).

### *3-Methyl-2,7(8)-dithia-1,3-diazaspiro [4,n]alkan-4-on-2,2-dioxide 4-6*

Zu einer Suspension von 0,1 mol 1-Amino-thiacycloalkan-1-carbonsäuremethylester-HCl in 50 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gibt man 20,0 g (0,2 mol) Et<sub>3</sub>N und läßt 5 min lang bei Raumtemp. rühren. Man tropft unter Eiskühlung 13,0 g (0,1 mol) Schwefelsäure-chlorid-methylamid in 5 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hinzu, rührt weitere 2 h lang und versetzt mit 50 ml 2 M HCl. Die untere Phase wird abgetrennt, nach dem Waschen mit H<sub>2</sub>O über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt.

0,02 mol des öligen Rohprodukts werden in 50 ml 1,4-Dioxan/H<sub>2</sub>O (9/1) gelöst und portionsweise mit 1 M NaOH bis zur schwach alkalischen Reaktion gegen Thymolphthalein versetzt. Man säuert vorsichtig mit 1 M HCl an, entfernt 1,4-Dioxan i. Vak. und versetzt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> engt man ein und kristallisiert aus verd. EtOH um.

*3-Methyl-2,7-dithia-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-4-on-2,2-dioxid (4)*: Ausbeute: 45%, Schmp.: 120-122°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ(ppm)= 2,43 (m<sub>c</sub>, 2H, H-9); 3,07 (m<sub>c</sub>, 2H, H-8); 3,02 (d, 1H, J= 11,82 Hz, H-6); 3,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,46 (d, 1H, J= 11,82 Hz, H-6); 5,48 (bs, H-1). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50,3 MHz): δ(ppm)= 25,98 (CH<sub>3</sub>); 29,37 (C-8); 40,38 (C-9); 40,60 (C-6); 74,81 (C-5); 168,30 (C=O). MS: m/z (%)= 222 (58, M<sup>+</sup>), 175 (7), 163 (23), 143 (100), 142 (74), 125 (3), 112 (22), 101 (12), 94 (3), 84 (10), 73 (20), 61 (28), 60 (32), 54 (37). C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (222,29): Ber.: C 32,42 H 4,53 N 12,60; Gef.: C 32,53 H 4,55 N 12,60.

*3-Methyl-2,8-dithia-1,3-diazaspiro[4,5]decan-4-on-2,2-dioxid (5)*: Ausbeute: 57%, Schmp.: 157-158°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ(ppm)= 2,11 (m<sub>c</sub>, 2H, H-6, H-10); 2,31 (m<sub>c</sub>, 2H, H-6, H-10); 2,67 (m<sub>c</sub>, 2H, H-7, H-9); 2,89 (m<sub>c</sub>, 2H, H-7, H-9); 3,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,0 (bs, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50,3 MHz): δ(ppm)= 23,18 (C-7, C-9); 25,79 (CH<sub>3</sub>); 33,62 (C-6, C-10); 66,26 (C-5); 170,53 (C=O). MS: m/z (%)= 236 (34), 157 (100), 139 (10), 126 (16), 114 (19), 96 (40), 87 (30), 74 (16), 73 (21), 59 (10), 54 (19). C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (236,32): Ber.: C 35,58 H 5,12 N 11,86; Gef.: C 35,75 H 4,98 N 11,82.

*3-Methyl-2,7-dithia-1,3-diazaspiro[4,5]decan-4-on-2,2-dioxid (6)*: Ausbeute: 67%, Schmp.: 135-138°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ(ppm)= 2,01 (m<sub>c</sub>, 4H, H-9, H-10); 2,64 (m<sub>c</sub>, 3H, H-6, H-8); 3,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,25 (d, 1H, J= 13,79 Hz, H-6); 6,02 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50,3 MHz): δ(ppm)= 22,22 (C-9), 25,43 (CH<sub>3</sub>); 27,33 (C-8); 32,71 (C-10); 35,19 (C-6); 64,62 (C-5); 169,21 (C=O). MS: m/z (%)= 236 (11, M<sup>+</sup>), 157 (13), 126 (12), 115 (5), 97 (8), 87 (4), 85 (2), 74 (100), 68 (15), 61 (36), 58 (7), 54 (12). C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (236,32): Ber.: C 35,58 H 5,12 N 11,86; Gef.: C 35,62 H 4,78 N 11,85.

### Literatur

- 1 Hanewacker, G.-A., Mester, Z., Unterhalt, B. (1993), Arch. Pharm.(Weinheim) **326**, 497.
- 2 Scheppan, A. (2000), Diss. Univ. Münster.
- 3 Testung im Antiepileptic Drug Development (ADD) Programm, NIH, Bethesda (Maryland) nach Standardmethoden: s. Porter, R. J., Cereghino, J. J., Gladding, G. D., Hessie, B. J., Kupferberg, H. J., Scoville, B., White, B. G. (1984), Cleveland Clin. Q **51**, 293, sowie Çalis, Ü., Köksal, M. (2001), Arzneim.-Forsch./Drug Res. **51**, 523.

Eingelangt am 16. Juli 2001  
Angenommen am 24. August 2001