



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 672 A1

4(51) C 07 C 143/78

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 C / 252 368 7	(22)	27.06.83	(44)	15.07.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, DD
(72)	Unverferth, Klaus, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Günther, Waltraud, Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Kretzschmar, Egon, Dr. Dipl.-Chem.; Cassebaum, Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Lücke, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Jaßmann, Edgar, Dr. Dipl.-Chem.; Hilger, Herma; Runge, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylestern
------	--

(57) 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylester der allgemeinen Formel I können leicht und in sehr guten Ausbeuten dadurch hergestellt werden, daß man einen Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II mit Alkali- oder Erdalkalialkanolaten oder Alkalihydroxiden in einem Lösungsmittel bei niederen Temperaturen umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Methylierungsmittel bei niederen Temperaturen behandelt.



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 672 A1

4(51) C 07 C 143/78

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 C / 252 368 7	(22)	27.06.83	(44)	15.07.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB Arzneimittelwerk Dresden, 8122 Radebeul, DD
(72)	Unverferth, Klaus, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Günther, Waltraud, Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Kretzschmar, Egon, Dr. Dipl.-Chem.; Cassebaum, Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Lücke, Lothar, Dr. Dipl.-Chem.; Jaßmann, Edgar, Dr. Dipl.-Chem.; Hilger, Herma; Runge, Hans-Joachim, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylestern
------	--

(57) 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylester der allgemeinen Formel I können leicht und in sehr guten Ausbeuten dadurch hergestellt werden, daß man einen Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II mit Alkali- oder Erdalkalialkanolaten oder Alkalihydroxiden in einem Lösungsmittel bei niederen Temperaturen umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Methylierungsmittel bei niederen Temperaturen behandelt.

Zur PS Nr. ...~~247.672~~....

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylestern der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein und einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeuten können, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen Saccharin-2-essigsäureester der allgemeinen Formel II, worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einem Alkali- oder Erdalkalialkanolat oder Alkalihydroxid bei niederen Temperaturen umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Methylierungsmittel bei niederen Temperaturen behandelt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel ein Alkanol eingesetzt wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein solches Alkanol als Lösungsmittel verwendet wird, welches dem Alkanolrest des Saccharin-2-essigsäurealkylesters der allgemeinen Formel II entspricht.
5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein solches Alkali- oder Erdalkalialkanolat verwendet wird, bei welchem der Alkanolteil mit dem des Saccharin-2-essigsäurealkylesters der allgemeinen Formel II übereinstimmt.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung des Saccharin-2-essigsäurealkylesters der allgemeinen Formel II mit Alkali- oder Erdalkalialkanolat oder Alkalihydroxid bei Temperaturen von 0 bis 30°C durchgeführt wird.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Methylierung bei Temperaturen von 0 bis 40°C durchgeführt wird.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reste R^1 und R^2 gleich sind.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Methylierungsmittel ein Methylhalogenid oder Dimethylsulfat eingesetzt wird.
10. Verfahren nach den Punkten 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionspartner Alkali- oder Erdalkalialkanolat oder Alkalihydroxid und das Methylierungsmittel gegenüber dem Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II im mindestens äquimolaren Verhältnis zur Reaktion gebracht werden.
11. Verfahren nach den Punkten 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit den Alkali- oder Erdalkanolaten oder Alkalihydroxiden erhaltenen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III, worin R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung besitzen, isoliert und anschließend mit einem Methylierungsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.
12. Verfahren nach den Punkten 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man dem Reaktionsgemisch von Anfang an das Methylierungsmittel zusetzt.
13. Verfahren nach den Punkten 1 bis 10 und 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II und das Methylierungsmittel in einem Alkanol vorlegt und die alkanolische Alkali- oder Erdalkalialkanolatlösung oder Alkalihydroxidlösung zutropft.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylestern der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein und einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeuten können. Derartige Verbindungen stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Pharmaka, wie z. B. entzündungshemmende Mittel dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bisher wurde lediglich die Bildung des 2-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylesters ($\triangleq$ Formel I, $R^1 = R^2 = CH_3$) nach einem Mehrstufenverfahren von K. Abe, Y. Tsukamoto und A. Ishimure (J. Pharm. Soc. Japan **73**, 1319-1322 [1953] beschrieben. Dabei wird Saccharin-2-essigsäureethylester ($\triangleq$ Formel II, $R^1 = C_2H_5$) verseift und hydrolytisch zur 2-(N-Carboxymethyl-sulfamoyl)-benzoesäure ($\triangleq$ Formel III, $R^1 = R^2 = H$) gespalten.

Diese Verbindung wird dann anschließend N-methyliert und verestert, wobei I ($R^1 = R^2 = CH_3$) entstehen soll. Die Ausbeute sowie analytische und physikalische Daten wurden nicht angegeben.

Die Nacharbeitung lieferte nur ein Öl, das, auch nachdem die Verbindung erfindungsgemäß zugänglich war, beim Animpfen nicht kristallisierte.

Die Umsetzung dieses Öls nach der gleichzeitig hinterlegten DDR-Patentanmeldung WP C 07D/252 3695 („Verfahren zur Herstellung von 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxiden“) lieferte in nur 20%iger Ausbeute das 2-Methyl-3-methoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid. Dies zeigt, daß das gemäß K. Abe et al. als Öl zugängliche vermeintliche I ($R^1 = R^2 = CH_3$) nur ein Substanzgemisch darstellt.

Von den in Frage kommenden verwandten Verbindungen sind nur die durch Umsetzung von 2-Chlorsulfonylbenzoesäureestern mit N-Methylglycinamiden erhältlichen N-substituierten 2-[N-Methyl-N-(carbomoylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäureester bekannt (DD-PS 111 079; J. Heterocycl. Chem. **13**, 333 [1976]).

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung wird es möglich, die 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylester der allgemeinen Formel I in einfacher Weise, hoher Reinheit und sehr guten Ausbeuten aus leicht zugänglichen Ausgangsprodukten herzustellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich ferner durch einfache technologische Operationen und geringe Anforderungen an die Apparatechnik aus.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 2-[N-Methyl-N-(alkoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäurealkylester der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung besitzen, in einfacher Weise, hoher Reinheit und sehr guten Ausbeuten herzustellen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man einen Saccharin-2-essigsäureester der allgemeinen Formel II, worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt, in einem Lösungsmittel mit Alkali- oder Erdalkalialkanolaten oder Alkalihydroxiden bei niederen Temperaturen, vorzugsweise von 0–30°C, umsetzt und das erhaltene Reaktionsgemisch mit einem Methylierungsmittel bei Temperaturen von 0–40°C behandelt.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist es zwar prinzipiell auch möglich, die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit den Alkali- oder Erdalkalialkanolaten oder Alkalihydroxiden auch bei Temperaturen oberhalb 30°C durchzuführen, wobei jedoch mit steigenden Temperaturen in zunehmenden Maße eine Cyclisierungsreaktion zu 2-Methyl-3-alkoxycarbonyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxiden abläuft, wodurch Gemische aus Verbindungen der allgemeinen Formel I mit den vorgenannten Verbindung entstehen.

Bei weiterer Temperaturerhöhung, etwa ab 50°C, findet nur eine Cyclisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zu den vorgenannten Verbindungen statt, die Gegenstand der gleichzeitig hinterlegten Patentanmeldung WP C 07 D/252 364 6 ist.

Als Lösungsmittel kann zum Beispiel ein Alkanol verwendet werden, wobei es vorteilhaft ist, dasjenige Alkanol zu verwenden, welches dem Alkanolrest des Saccharin-2-essigsäurealkylesters der allgemeinen Formel II entspricht.

Auch bei den Alkali- und Erdalkalialkanolaten ist es zweckmäßig, ein solches zu verwenden, bei welchem der Alkanolteil mit dem des Saccharin-2-essigsäurealkylesters übereinstimmt.

Als Alkalihydroxide eignen sich insbesondere Kalium- oder Natriumhydroxid.

Als Methylierungsmittel eignen sich z. B. Methylhalogenide und Dimethylsulfat. Ein besonders bevorzugtes Methylierungsmittel ist Dimethylsulfat.

Sowohl das Alkali- und Erdalkalialkanolat bzw. Alkalihydroxid als auch das Methylierungsmittel werden mindestens äquimolar zum Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II in die Reaktion eingesetzt.

Die Reaktionszeit hängt von dem Fachmann bekannten Einflüssen, wie beispielsweise der Reaktionstemperatur, ab. Sie beträgt gewöhnlich 1 bis 4 Stunden.

Zweckmäßigerweise wird das Verfahren so durchgeführt, daß man zunächst das Alkanol, das Alkanolat bzw. Alkalihydroxid und den Saccharin-2-essigsäurealkylester zusammengibt und reagieren läßt bis eine vollständige Lösung des Esters eingetreten ist und anschließend das Methylierungsmittel zu dem Reaktionsgemisch zugibt.

Natürlich ist es entsprechend der vorliegenden Erfindung auch möglich, das bei der Umsetzung des Saccharin-2-essigsäurealkylesters der allgemeinen Formel II mit Alkanolat oder Alkalihydroxid erhaltene Zwischenprodukt der allgemeinen Formel III, worin R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung besitzen, z. B. durch Ansäuern zu isolieren und erst dann die Methylierung durchzuführen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß man das Methylierungsmittel gleich von Anfang an dem Reaktionsgemisch zugibt. Beispielsweise kann das so erfolgen, daß man den Saccharin-2-essigsäurealkylester der allgemeinen Formel II und das Methylierungsmittel in einem Alkanol vorlegt und die alkanolische Alkali- oder Erdalkalialkanolatlösung oder Alkalihydroxidlösung zutropft.

Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II sind nach Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 1265 (1897) und **56**, 1810 (1923) herstellbar.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

In einen 2-l-Dreihalskolben trägt man unter Rühren und Kühlung 250 ml Methanol, 256 ml methanolische Natriummethylatlösung ($c = 4,3 \text{ Mol/l}$; $\triangleq 1,1 \text{ Mol Natriummethylat}$) und 255,2 g (1 Mol) Saccharin-2-essigsäuremethylester ein. Die Suspension wird bis zur praktisch vollständigen Auflösung des Esters bei 18°C bis 25°C gerührt (ca. 15 Minuten). Anschließend kühlt man auf etwa 15°C und tropft unter Rühren bis zu einer Innentemperatur von 30°C während 30 bis 45 Minuten 126,1 g (1 Mol) Dimethylsulfat zu. Man rührt noch 2 Stunden bei Raumtemperatur nach, kühlt das Reaktionsgemisch auf ca. 15°C ab und läßt innerhalb von 30 Minuten bis zu einer Innentemperatur von 25°C 1250 ml Wasser unter Kühlung und Rühren langsam zulaufen. Nach einer Nachrührzeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur saugt man ab und wäscht das Produkt mit Wasser neutral. Es wird mit Isopropanol gewaschen und anschließend abgesaugt bzw. zentrifugiert. Nach dem Trocknen erhält man 255 g 2-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester ($\triangleq 84,7\%$ der Theorie). Fp: 62–64°C.

Analyse für $C_{12}H_{15}O_6NS$

MM = 301,32

	C	H	N	S
berechnet:	47,84 %	4,98 %	4,65 %	10,63 %
gefunden:	47,96 %	5,00 %	4,65 %	10,36 %
	47,79 %	5,07 %	4,75 %	10,57 %

Dünnschichtchromatographie:

 R_F 0,48 (Fließmittel Toluol / Methanol 90:10; Alufolie GF₂₅₄Merck)NMR (in Aceton — d_6):

7.47–8.03	(m)	= CH — aromat.
2.98	(s)	N — CH ₃
3.60	(s)	— CH ₂ — C $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{CH}_3 \end{matrix}$
3.86	(s)	— C $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{CH}_3 \end{matrix}$
4.13	(s)	— CH ₂ —

IR: $\nu_{C=O}$ 1630 und 1650 cm^{-1} **Beispiel 2**

Zu einer Lösung von 4,4 g Natriumhydroxid in 125 ml Methanol gibt man unter Kühlung 25,5 g Saccharin-2-essigsäuremethylester und rührt bis zur fast völligen Auflösung des Esters bei 18–25°C (Dauer ca. 5–10 Minuten). Anschließend tropft man unter Rühren und Kühlung bis zu einer Innentemperatur von 30°C während ca. 5 Minuten 14,9 g Dimethylsulfat zu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach, kühlt das Reaktionsgemisch auf 15–20°C ab und läßt innerhalb von etwa 5–10 Minuten unter Kühlung und kräftigem Rühren 225 ml kaltes Leitungswasser langsam zulaufen. Nach einer Nachrührzeit von 30 Minuten saugt man ab und wäscht das Produkt mit 70 ml Wasser neutral und anschließend mit 35 ml Isopropanol wasserfrei. Nach der Trocknung erhält man 25 g 2-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester ($\triangleq$ 83% der Theorie) vom Fp 61–64°C.

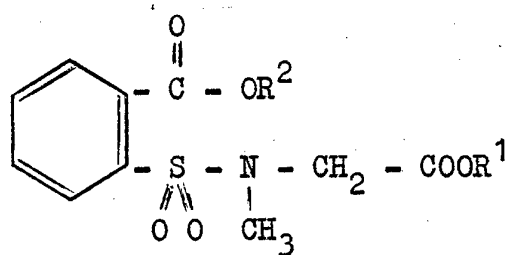
Ein ähnliches Ergebnis erhält man, wenn man den Saccharin-2-essigsäuremethylester und Dimethylsulfat in Methanol vorlegt und die methanolische Alkalihydroxid-Lösung zutropft.

Beispiel 3

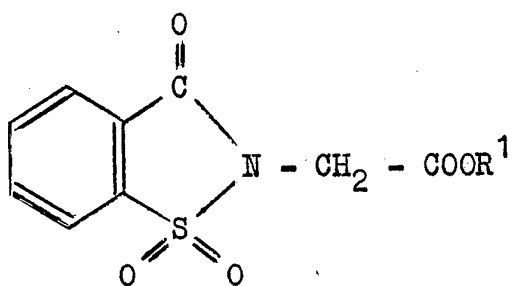
- a) Zu einer Suspension von 25,5 g (0,1 Mol) Saccharin-2-essigsäuremethylester in 75 ml Methanol tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 6,15 g (0,11 Mol) Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol und läßt 15 Minuten reagieren. Anschließend wird mit verdünnter HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 25,8 g (90% der Theorie) 2-(N-Methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl)-benzoesäuremethylester vom Fp 99–100°C.
- b) In eine Lösung von 26,2 ml Natriumbutylatlösung (4,2 molar) und 50 ml Methanol gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur 25,5 g Saccharin-2-essigsäuremethylester. Die Suspension wird bis zur fast vollständigen Auflösung des Esters bei 25–30°C gerührt (15–30 Minuten). Anschließend wird unter Kühlung mit verdünnter HCl angesäuert, ca. 2 Stunden nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser und Äthanol gewaschen. Nach Trocknung erhält man 12 g (41,8% der Theorie) 2-(N-Methylcarbonylmethyl-sulfamoyl)-benzoesäuremethylester vom Fp 97–102°C.

Beispiel 4

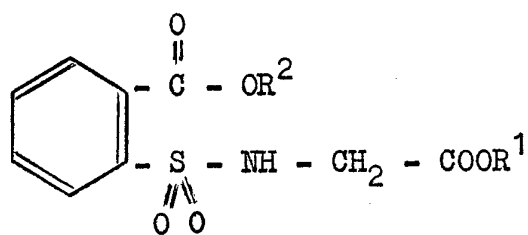
- a) Zu einer Lösung von 4,4 g Natriumhydroxid in 60 ml Methanol gibt man unter Kühlung 28,7 g eines nach Beispiel 3 erhaltenen 2-(N-Methoxycarbonylmethyl-sulfamoyl)-benzoesäuremethylesters und rührt bis zur Auflösung des Esters bei 20–30°C (Dauer ca. 15 Minuten). Anschließend tropft man unter Rühren und Kühlung bis zu einer Innentemperatur von 30°C während ca. 5 Minuten 15 g Dimethylsulfat zu. Man rührt noch 2 Stunden bei Raumtemperatur nach, kühlt das Reaktionsgemisch auf etwa 20°C ab und läßt unter Kühlung und kräftigem Rühren innerhalb von 5–10 Minuten 125 ml kaltes Wasser zulaufen. Nach einer Nachrührzeit von 30 Minuten wird abgesaugt, das Produkt mit Wasser neutral und anschließend mit Isopropanol wasserfrei gewaschen. Nach der Trocknung erhält man 25 g 2-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester ($\triangleq$ 83% der Theorie) vom Fp 60–65°C.
- b) Bei Verwendung von 106 ml 1 N wäßriger Natronlauge in Methanol anstelle von Ätznatron und bei ansonsten analoger Verfahrensweise erhält man 14,7 g 2-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-sulfamoyl]-benzoesäure-methylester ($\triangleq$ 49% der Theorie) vom Fp 61–65°C.



I



II



III