

Nitraminanalogue Suosan-Derivate als potentielle Süßstoffe

B. Unterhalt, T. Adam, H. Bagherzadeh
Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,
Hittorfstr. 58-62, D-48149 Münster, Bundesrepublik Deutschland

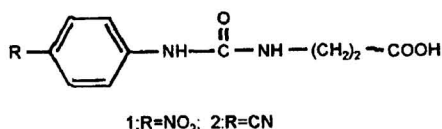
Nitroamines related to suosan as potential sweeteners

Substituted phenylaminocarbonylaziridines are reacted with N-nitro-ethylcarbamate and then with ammonia to give N-aryl-N'-nitroaminoethyl-ureas **5-11** after acidification. **5** and **6** have a sweet taste, **7** is bitter.

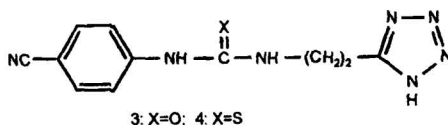
(Keywords: Arylamino-carbonylaziridines, N-aryl- N'-nitroaminoethyl-ureas)

Einleitung

Der nur kurzfristig in der Bundesrepublik gehandelte Süßstoff Suosan (**1**) [1] erfährt durch den Austausch der Nitro- gegen die Nitrilfunktion (**2**) keinen wesentlichen Süßkraftverlust [2]. Beim Ersatz der Carboxylgruppe in **1** durch den Sulfonsäurerest jedoch geht die Süßkraft verloren, die Verkürzung des Sulfonats um eine Methylengruppe liefert sogar einen Antagonisten [3].



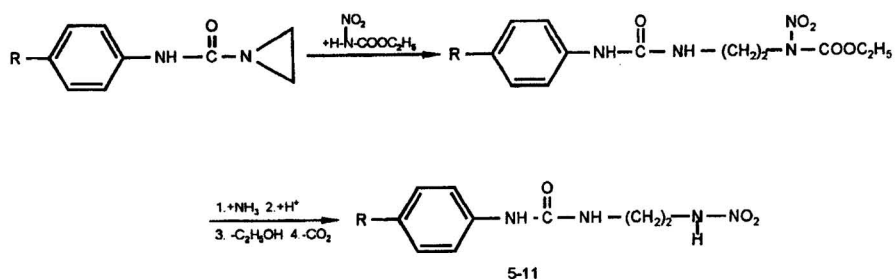
Ersetzt man die Carboxylgruppe in **2** durch den Tetrazolring (**3**), so beträgt der Süßungsgrad (SG) 30; wird der Carbonyl-Sauerstoff gegen Schwefel ausgetauscht (**4**), ist der SG auf das Zehnfache erhöht [4].



Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen unserer Untersuchungen auf dem Süßstoffgebiet war **2** bereits variiert worden, indem die süß schmeckende sulfonylanaloge Verbindung aufgebaut wurde [5]. Ein weiterer Schritt der Molekülveränderung besteht darin, an die Stelle der Carboxylgruppe in **1** und **2**

nicht den Tetrazolring, sondern die Nitraminfunktion zu setzen, wobei Acidität und Raumerfüllung vergleichbar sein sollten. Die Zielverbindungen **5** und **6** wurden nach der im Schema angegebenen Reaktionsfolge hergestellt, die sensorische Prüfung ergab süßen Geschmack, gefolgt von bitterem bzw. metallischem Nachgeschmack. So beträgt beispielsweise der SG von **6** 80-100. Weitere Analoge (**7-11**) verhielten sich geschmacksneutral (Tab.).



Tab.: Hergestellte N-Aryl-N'-2-nitraminoethyl-harnstoffe

Nr.	R	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	Summenf. (Molm).	Analyse
5	4-NO ₂	175	57	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₅ (269,23)	Ber.: C 40,15 H 4,12 N 26,02 Gef.: 40,29 4,28 26,10
6	4-CN	160	48	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₃ (249,24)	Ber.: C 48,19 H 4,45 N 28,10 Gef.: 48,08 4,56 27,40
7	3-Cl	157-159	45	C ₉ H ₁₁ ClN ₄ O ₃ (258,68)	Ber.: C 41,79 4,29 N 21,66 Gef.: 41,64 4,51 20,88
8	3-F	150-152	31	C ₉ H ₁₁ FN ₄ O ₃ (242,22)	Ber.: C 44,63 H 4,58 N 23,13 Gef.: 44,41 4,43 22,99
9	4-F	167-168	29	C ₉ H ₁₁ FN ₄ O ₃ (242,22)	Ber.: C 44,63 H 4,58 N 23,13 Gef.: 44,75 4,65 22,75
10	3-CF ₃	146	21	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₃ (292,23)	Ber.: C 41,10 H 3,79 N 19,17 Gef.: 40,88 3,72 18,56
11	4-CF ₃	141-142	36	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₃ (292,23)	Ber.: C 41,10 H 3,79 N 19,17 Gef.: 41,45 3,71 18,54

Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler Heiztischmikroskop Reichert (unkorr.).- IR-Spektren: Spektrometer 298 Perkin Elmer u. 470 Shimadzu.- ^1H -NMR-Spektren: NMR- Spektrometer T 60 u. Gemini 200 Varian. ^{13}C -NMR-Spektren: Gemini 200 Varian (50,3 MHz). Massenspektren: MAT 44 S Finnigan.- Elementaranalysen: CHN-Analyser 240 Perkin Elmer u. C,H,N,O-Rapid Heraeus.

Allgemeine Herstellungsvorschrift:

A. Arylaminocarbonylaziridine

Zu einer Lösung von 3,0 ml (58 mmol) Aziridin ($d = 0,83 \text{ g/ml}$) in 50 ml abs. Et_2O werden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 50 mmol subst. Phenylisocyanat in 50 ml abs. Et_2O oder THF hinzuge tropft. Nach 30 min. Rühren saugt man den Kristallbrei ab, wäscht mit Et_2O und trocknet. Sollte sich das Produkt nicht abscheiden, wird noch 24 h lang gerührt und i. Vak. eingeengt. Die Ausbeuten liegen $> 90\%$ (4- CN- Derivat: 82%).

1-(3- Fluorphenylaminocarbonyl)-aziridin: Schmp.: 79°C . $\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$ (180,18) Ber.: C 59,99 H 5,03 N 15,55; Gef.: C 60,00 H 4,70 N 15,23. Die übrigen Aziridide sind literaturbekannt [6].

B. N-Aryl-N'-2-nitraminoethyl-harnstoffe (5-11)

15 mmol Arylaminocarbonylaziridin werden mit 2,0 g (15 mmol) N-Nitro-ethylurethan [7] in 50 ml EtOH (bei 6 Aceton, bei 8 EtOAc) 2 h lang bei 50°C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man in CH_2Cl_2 auf, filtriert, engt i. Vak. ein und löst in 50 ml abs. CH_2Cl_2 . Unter Eiskühlung und Rühren wird so lange trockenes NH_3 -Gas eingeleitet, bis keine Ausfällung mehr zu beobachten ist. Man saugt das Salz ab, wäscht mit Et_2O , trocknet i. Vak., löst in 50 ml H_2O und säuert mit 2 M HCl an. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 20 ml Et_2O trocknet man über CaCl_2 , engt ein und kristallisiert aus verd. EtOH um.—

Neben N-(4-Fluorphenyl)-N'-2-nitraminoethyl-harnstoff (9) ist N-(4-Fluorphenyl)- N'-2-ethoxyethyl-harnstoff vom Schmp.: 111°C (CH_2Cl_2) entstanden. Die Abtrennung von 9 erfolgte durch DC mit dem Fließmittelsystem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ (226,26) Ber.: C 58,39 H 6,68 N 12,38; Gef.: C 58,21 H 6,91 N 12,26 [6].

IR (KBr, cm^{-1}): 1638-1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1538-1568 ($\text{N}-\text{NO}_2$ asymm.), 1249-1273 ($\text{N}-\text{NO}_2$ symm.). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 3,30\text{-}3,34$ (t, 5,8 Hz, 2H); bei 6-8 (q, 5,8 Hz, 2H); 3,52-3,54 (t, 5,8 Hz, 2H); 6,23-6,58 (t, 5,8 Hz, NH); 8,65-8,85 (7-9), 9,03-9,06 (10,11), 9,18 (6), 9,44 (5); ArNH ; 12,03-12,29 (s, 1H); bei 9 u. 11 11,58 u. 11,59; die Signale der Aromatenprotonen liegen im erwarteten Bereich. ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 50,3 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 36,55\text{-}36,67$ (CH_2); 44,97-45,36 ($-\text{CH}_2\text{-NH-NO}_2$); 154,53-155,37 ($\text{C}=\text{O}$); die Signale von C_α liegen im erwarteten Bereich.

MS: m/z (%) für **5**: 269 (5, M⁺), 207 (14), 164 (57), 138 (100), 108 (26), 90 (59), 65 (63); für **6**: 249 (1, M⁺), 187 (13), 144 (70), 129 (8), 118 (100), 91 (17); für **7**: 260 (9, M⁺, ³⁷Cl), 258 (27, M⁺, ³⁵Cl), 196 (4), 183 (8), 155 (9), 153 (35), 129 (29), 127 (100), 111 (5), 92 (10), 90 (12); für **8**: 242 (9, M⁺), 167 (5), 137 (15), 111 (100); für **9**: 242 (4, M⁺), 180 (2), 167 (3), 137 (13), 111 (100), 95 (9), 91 (7), 83 (25); für **10**: 292 (6, M⁺), 217 (5), 187 (14), 161 (100), 145 (7); für **11**: 292 (4, M⁺), 217 (4), 187 (10), 161 (100), 145 (9), 142 (13), 111 (13).

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. H. Stamm, Heidelberg, für die Überlassung des Aziridins.

Literatur

- 1 Petersen, S., Müller, E. (1948), Ber. Dtsch. Chem. Ges. **81**, 31.
- 2 Tinti, J. M., Durozard, D., Nofre, C. (1980), Naturwissenschaften **67**, 193.
- 3 Muller, G. W. u. 7 Mitarb. (1992), J. Med. Chem. **35**, 1747.
- 4 Owens, W. H. (1990), J. Pharm. Sci. **79**, 826.
- 5 Unterhalt, B., Hanewacker, G.-A. (1989), Arch. Pharm. (Weinheim) **322**, 389.
- 6 Adam, T. (1997), Diss., Univ. Münster; dort weitere Literaturhinweise.
- 7 Lachman, A., Thiele, J. (1894), Ber. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 1519; s. auch Holstead, C., Lamberton, A. H. (1953), J. Chem. Soc., 3349.

*Eingelangt am 20. März 2001
Angenommen am 18. April 2001*