

Über N₁-Alkylsulfonyl-N₂-butylharnstoffe

Von

M. Pantlitschko und F. Salvenmoser

Aus dem Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 26. Februar 1958)

Es wird die Darstellung verschiedener N₁-Alkylsulfonyl-N₂-butylharnstoffe beschrieben. Diese Substanzen besitzen keine bakteriostatische Wirkung, sind aber ebenso wie die verschiedenen in der Literatur beschriebenen N₁-Arylsulfonyl-N₂-butylharnstoffe blutzuckersenkend.

Die Darstellung von Arylsulfonylharnstoffen und ihrer an beiden N-Atomen substituierten Derivate ist in zahlreichen Patenten und Veröffentlichungen beschrieben¹, da diese Verbindungen eine gute bakteriostatische Wirkung besitzen. Verbindungen des Typus N₁-Alkylsulfonyl-N₂-alkylcarbamid, die in Hinblick auf die kürzlich bekannt gewordene

¹ *Hoffmann-La Roche*, D. R. P. 666 431, 1936/38, Chem. Zbl. **1939**, I, 2249. *Heydn, E. Haack*, D. R. P. 741 533, 1939/43, Chem. Zbl. **1944**, I, 952; F. P. 869 935, 1941/42, D. Prior. 1939 und 1940, Chem. Zbl. **1942**, II, 195; F. P. 869 964, 1941/42, D. Prior. 1939, Chem. Zbl. **1942**, II, 195; F. P. 877 129, 1941/42, D. Prior. 1940, Chem. Zbl. **1943**, I, 1945; Schwz. P. 220 595, 1940/42, D. Prior. 1939, Chem. Zbl. **1943**, I, 1107; *E. Haack*, D. P. (DDR) 4255, 1940/53, Schwz. P. 227 035, 1941/43, D. Prior. 1940, Chem. Zbl. **1944**, I, 962.

Geigy, F. P. 868 325, 1940/41, Schwz. Prior. 1939, Chem. Zbl. **1942**, I, 2680; *H. Martin, R. Hirt* und *A. Staub*, A. P. 2 411 661, 1945/46, Schwz. Prior. 1939, Chem. Zbl. **1947**, 1034; Schwz. P. 215 241, 1939/41, Chem. Zbl. **1942**, I, 1660; Ö. P. 162 955, 1947/49, Schwz. Prior. 1939, Chem. Zbl. **1949**, E 100.

C. Migliardi und *G. Tappi*, Arch. Sci. biol. **27**, 164 (1941), Chem. Zbl. **1941**, II, 3055.

E. H. Cox, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2225 (1942).

Wirkung der Arylsulfonylharnstoffe auf den Blutzucker² interessant erscheinen, sind u. W. bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Die Synthese erfolgte nach *Petersen*³ durch Kondensation von Butylisocyanat mit den Na-Salzen der einzelnen Alkylsulfonamide in wäßrig-acetonischer Lösung. Die Darstellung der aliphatischen Sulfonamide ging von den entsprechenden Alkylbromiden bzw. den Alkylsulfaten aus, die durch Umsetzung mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_3$ unter guter Durchmischung bei Siedetemperatur in guter Ausbeute die Ammoniumsalze der Alkylsulfonsäuren lieferten. Durch Umsetzung der Salze mit Phosphorpentachlorid erhielten wir die Alkylsulfonsäurechloride, die in ätherischer Lösung mit Ammoniak die Alkylsulfonsäureamide ergaben. Die Darstellung der Säurechloride über die freien Alkylsulfonsäuren ergab wegen der schlechten Trennbarkeit des Ammoniumbromides von den Ammoniumsalzen der Alkylsulfonsäuren schlechte Ausbeuten. In der folgenden Tabelle sind die Siedepunkte der freien Säuren und der Chloride sowie die Schmelzpunkte der Säureamide und der Butylsulfonylharnstoffe zusammengefaßt.

	Sulfonsäure Sdep. °C (mm)	Sulfonsäure- chlorid Sdep. °C (mm)	Sulfonsäure- amid Schmp. °C	Sulfonylbutyl- harnstoff Schmp. °C
Methyl-	168 (12)	57 (12)	92	109—110
Äthyl-	—	62 (12)	62	108
Propyl-	147 (0,05)	92 (12)	56—58	109
n-Butyl-	151 (0,05)	98 (13)	48	103
i-Amyl-	134 (0,05)	97 (12)	~ 10	89

Die dargestellten N_1 -Alkylsulfonyl- N_2 -butylharnstoffe zeigen keine bakteriostatische Wirkung. Die höheren Alkylverbindungen besitzen ebenso wie das N_1 -Sulfanilyl- N_2 -n-butylcarbamid und das N_1 -Toluylyl- N_2 -n-butylcarbamid eine blutzuckersenkende Wirkung. Über diese Versuche soll an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

Wir bringen hier nur die Versuchsanordnung zur *Darstellung des Butylsulfonylbutylharnstoffes*. Die anderen Substanzen wurden nach derselben Vorschrift dargestellt.

² *J. D. Achelis, E. Haack und K. Hardebeck*, Vortrag auf dem 22. Deutschen Pharmakologen-Kongreß in Graz am 6. 9. 1955.

J. D. Achelis und K. Hardebeck, Dtsch. med. Wschr. **80**, 1452 (1955)

A. Beringer und A. Lindner, Wr. Klin. Wschr. **68**, 316 (1956).

F. Bertram, E. Bendfeldt und H. Otto, Dtsch. med. Wschr. **80**, 1544 (1955).

H. Ferner, Arzneimittelforsch. **6**, 256 (1956).

H. Franke und J. Fuchs, Dtsch. med. Wschr. **80**, 1449 (1955).

F. Steigerwaldt, Medizinische Monatsschrift **9**, 793 (1955).

³ *S. Petersen*, Chem. Ber. **83**, 551 (1950).

131 g Butylbromid (1 Mol) wurden mit 360 ccm 35%iger Ammoniumsulfatlösung unter gutem Rühren (Vibrator) zum Sieden unter Rückfluß erhitzt, bis keine getrennten Phasen vorhanden waren (4—5 Stdn.). Anschließend wurde im Vak. zur Trockene verdampft, der Rückstand mit der berechneten Menge (177 g) Phosphorpentachlorid versetzt, gut gemischt und 3 Stdn. auf 40—50° erwärmt. Das verflüssigte Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, die ölige Phase mit Äther aufgenommen und der Äther mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde fraktioniert destilliert, wobei das Butansulfonsäurechlorid bei 12 mm und 97—98° C überging. Die Ausbeute betrug 121 g, d. s. 81% d. Th. Bei den anderen Sulfonsäurechloriden bewegte sich die Ausbeute zwischen 70 und 80%.

Zur Darstellung des *Methan- und Äthansulfonsäurechlorides* verwendeten wir an Stelle der Alkylbromide die Alkylsulfate. Es wurden z. B. 1 Mol Diäthylsulfat und 2 Mol Ammoniumsulfid, wie oben beschrieben, zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet.

Darstellung der freien Alkylsulfonsäuren: Das Ammoniumsalz der Alkylsulfonsäuren ist in Alkohol recht gut löslich. Eine Trennung von dem aus der Reaktion entstandenen Ammoniumbromid ist wegen der guten Löslichkeit des letzteren in Alkohol jedoch schwierig. Der alkoholische Extrakt wurde zur Trockene verdampft, nochmals mit Alkohol ausgezogen und wieder zur Trockene verdampft. Das Ammoniumsalz wurde mit einem geringen Überschuß an Schwefelsäuremonohydrat versetzt und die freie Alkylschwefelsäure im Vak. (besser als 0,1 mm) abdestilliert. Da die Trennung vom Ammoniumbromid nicht vollständig war, kam es bei der Erhitzung mit Schwefelsäure zur Bildung von freiem Brom, so daß auf Grund von Sekundärreaktionen die Ausbeute an freier Butansulfonsäure durchschnittlich nur 50% betrug. Aus der freien Alkylsulfonsäure kann auf dem üblichen Wege mit Thionylchlorid bzw. Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid das Säurechlorid dargestellt werden. Es ist zu bemerken, daß die Umsetzung mit Phosphorpentachlorid nahezu quantitative Ausbeuten liefert. Bei der Umsetzung mit Thionylchlorid und mit Phosphoroxychlorid konnten wir nie mehr als 70% an Säurechlorid erhalten.

Darstellung der Sulfonamide: 121 g Butansulfonsäurechlorid wurden in 1,5 l wasserfreiem Äther gelöst und ein Strom von trockenem Ammoniak unter Rückflußkühlung eingeleitet. Besondere Kühlung des Reaktionsgemisches ist nicht notwendig. Nach Sättigung mit Ammoniak läßt man 2—3 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und leitet dann nochmals Ammoniak bis zur Sättigung ein. Das gebildete Ammonchlorid wird abgesaugt, mit Äther (bzw. mit Benzol bei der Darstellung des Methansulfonsäureamides) gewaschen, mit Tierkohle entfärbt und der Äther abgedampft. Nach dem Abkühlen kristallisiert das Butansulfonsäureamid aus. Die Ausbeute betrug 93 g, d. s. 90% d. Th.

Darstellung der N₁-Alkylsulfonyl-N₂-n-Butylharnstoffe: 0,1 Mol Alkylsulfonamid und 0,1 Mol NaOH werden in Wasser gelöst und mit Aceton versetzt, so daß eine etwa 20%ige Acetonlösung entsteht, dann läßt man 0,11 Mol n-Butylisocyanat unter Kühlung und guter Durchmischung zu tropfen. Die Temperatur soll nicht über + 10° steigen. Man läßt dann bei Zimmertemperatur stehen, bis der Geruch von Isocyanat verschwunden ist. Nach dem Verdünnen mit Wasser filtriert man von dem entstandenen symmetrischen Butylharnstoff ab und bringt die Lösung durch Zusatz von Essigsäure auf pH 3,5—4,5. Der Niederschlag wird aus wäßrigem Methyl- oder Äthylalkohol umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen im allgemeinen 75—80% d. Th.