

Neue N₁-substituierte Sulfonamide¹

V. Mitteilung: 4-Amino- bzw. 4-Methyl-N₁(N-butryryl-glycyl)-benzolsulfonamide

Von

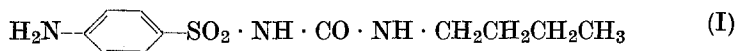
H. Bretschneider und A. Campidell

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

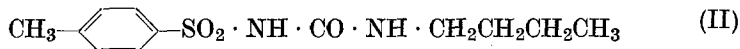
(Eingegangen am 17. März 1958)

Es wird die Herstellung des N₁-(n)-Butyrylsulfanilamid (III) und des N-(n)-Butyryl-glycyltoluolsulfonamid (IV) beschrieben. Keine der Verbindungen zeigte eine blutzuckersenkende Wirkung.

Die Erkenntnis², daß einfachen Sulfonamiden vom Sulfoharnstofftyp, wie dem N'-sulfanilyl-N''-n-butylharnstoff I (BZ 55, Nadisan [WZ])



sowie dem einfach zugänglichen N'-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N''-n-butylharnstoff (D 860, Rastinon [WZ])

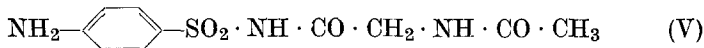
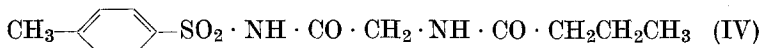
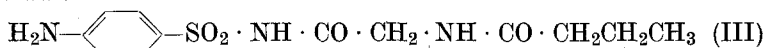


eine therapeutische Bedeutung zufolge ihrer blutzuckersenkenden Wirkung zukomme, veranlaßte diese Studie. Es sollten als zu (I) und (II) entfernt ähnliche Typen, die N₁-(N-Butyryl-glycyl)-sulfonamide (III) bzw. (IV), dargestellt werden, zu deren Gewinnung bei der Darstellung des

¹ IV. Mitt., Mh. Chem. **87**, 313 (1956).

² H. Franke und J. Fuchs, Dtsch. mediz. Wochschr. **80**, 1449 (1955); G. Ehrhardt, Naturwiss. **43**, 93 (1956). Bezüglich historischer Entwicklung und Pharmakologie vgl. W. Weis, Subsid. med. [Wien] **8**, 50 (1956); F. Hoff, Triangel **1957**, 135.

N₁-(N-Acetylglycyl)-sulfanilamides (V)³ methodische Vorarbeit geleistet worden war.



Ein Grund mehr war dazu die zu erwartende, für ein Antidiabetikum nur erwünschte chemotherapeutische (antibakterielle) Inaktivität von (III), da (V) sich als praktisch inert in dieser Hinsicht erwiesen hatte.

Der zur Darstellung von (III) und (IV) nötige N-Butyrylglycinäthylester⁴ wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Curtius⁵ für die Herstellung von Acetursäure-äthylester durch Umsatz von n-Butyrylchlorid mit Glycinesterchlorhydrat in Benzol in 81% Ausbeute gewonnen (Vers. 1).

Die Darstellung von (III) erfolgte durch Umsatz annähernd molarer Mengen des Butyrylglycinesters und des Na-Salzes des Sulfanilamids in alkoholischer Lösung (Vers. 2).

Bei der nicht quantitativ vorgenommenen Aufarbeitung wurden 19% Sulfanilamid, 6% einer hochschmelzenden (245°), nicht basischen Verbindung, in welcher ein N₁-N₄-Diacylprodukt vermutet wird, abgetrennt und 39% an gesuchtem, bei 148° schmelzendem (III) erhalten.

Mit wesentlich besseren Ausbeuten (84% d. Th.) wurde analog aus p-Toluolsulfonamid das entsprechende (IV) vom Schmp. 178° erhalten (Vers. 3).

Sowohl (III) wie (IV), die beide eine sehr niedrige Toxizität besitzen (DL₅₀ Maus oral > 5000 mg/kg), erwiesen sich bei der Prüfung auf blutzuckersenkende Wirkung an Ratten in der enorm hohen Dosis von 3400 mg/kg per os als unwirksam, im Gegensatz zu (I) (Nadisan) und (II) (Rastinon), die in gleicher Anordnung schon bei 100 mg/kg gut wirksam waren.

Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Basel, sei für die pharmakologische Prüfung und Übermittlung der Befunde sowie für das fördernde Interesse an dieser Arbeit der Dank ausgesprochen.

Experimenteller Teil

Versuch 1: Darstellung des n-Butyrylglycin-äthylesters:

21,2 g (0,2 Mol) n-Butyrylchlorid (Darstellung nach Gilman, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 147) wurden in 180 ml absol. Benzol gelöst und 32,6 g (0,2 Mol) trockenes Glycinesterhydrochlorid (Darstellung nach C. Harries, Ann. Chem. **327**, 365 [1903]) zugesetzt. Die Suspension wurde 8—9 Stdn.

³ H. Bretschneider und W. Klötzer, I. Mitt. dieser Arbeitsreihe, Mh. Chem. **87**, 47 (1956).

⁴ Vgl. auch R. Wiley und L. Bennet, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2949 (1949).

⁵ Th. Curtius, J. prakt. Chemie **94**, 116 (1916).

am Wasserbad rückflußgekocht, wobei langsam HCl frei wurde. Die Lösung wurde dabei etwas dunkel gefärbt und es blieb wenig ungelöste Substanz zurück. Diese wurde durch Filtration der heißen Lösung entfernt und als nicht umgesetztes Glycinerhydrochlorid identifiziert (5,5 g = 17%).

Die klare Lösung wurde anschließend einer fraktionierten Destillation unterworfen. Aufgefangen wurde die Fraktion von 115—117° bei 0,5 mm Hg⁶. Sie besitzt eine schwach gelbliche Farbe und einen etwas unangenehmen Geruch (Ausb. 28,2 g = 81,5% d. Th.). Bei der Destillation über eine Widmer-spirale kann die Substanz als völlig farbloses Öl gewonnen werden.

Versuch 2: Darstellung des N₁-n-Butyrylglycyl-sulfanilamids (III):

Zu einer Lösung von 5,7 g (0,25 Mol) Na in 100 ml absol. Methanol wurden nacheinander 21,2 g (0,12 Mol) Sulfanilamid und 25,5 g (0,15 Mol) Butyrylglyciner gegeben. Der Ansatz wurde unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei bereits nach 5 Min. vollständige Lösung eintrat. Nach ca. 4stdg. Kochdauer setzte langsam Kristallisation ein. Der darauf hergestellte Vakuumindampfst (100°) wurde in möglichst wenig Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, wobei ein dicker, weißer Niederschlag ausfiel. Das ganze Gemisch wurde dann mit Kaliumbicarbonat digeriert, bis keine CO₂-Entwicklung mehr zu beobachten war, und die Lösung einige Stdn. im Eisbad stengelassen. Die Lösung wurde dann vom nicht umgesetzten Sulfanilamid (4 g = 19%) abgenutscht und mit verd. Salzsäure auf pH 6—7 angesäuert. Hierbei fiel ein schmieriger Niederschlag aus, der nach Umlösen aus Alkohol bei 245° schmelzende Kristalle ergab, die auch an anderer Stelle beobachtet wurden (s. u.).

Die Mutterlauge des Niederschlages wurde einige Stdn. im Eisbad abgekühlt, wobei eine weiße, kristalline Substanz ausfiel. Bei kleineren Ansätzen kann diese Verbindung erst nach 10—12stdg. Stehen ausfallen. Die Ausbeute an noch unreinem Produkt betrug 15 g (40,5%). Dieses wurde in ca. 700 ml 10%igem Alkohol in der Hitze gelöst und über Nacht stengelassen. Es fiel zunächst eine weiße, kristalline Substanz aus, die jedoch nicht das gewünschte N₁-n-Butyrylglycyl-sulfanilamid (III) sein konnte. Sie ist löslich in verd. Kalilauge, langsam löslich in Kaliumbicarbonat, jedoch unlöslich in verd. Salzsäure und läßt sich nicht diazotieren. Sie schmilzt bei 245° und ist identisch mit obenerwähnter Verbindung gleichen Schmelzpunktes. Es handelt sich vermutlich um das diacylierte Produkt, da es einerseits in Kaliumbicarbonat löslich ist, was bei einem am N₁ nicht acylierten Sulfonamid nicht der Fall wäre, andererseits keine freie aromatische Aminogruppe mehr besitzt. Es fiel in einer Gesamtausbeute von ca. 3,5 g an.

Die Mutterlauge der Verbindung vom Schmp. 245° wurde auf ein Drittel eingeeengt, wobei das erwünschte N₁-n-Butyrylglycylsulfanilamid (III) in einer Ausbeute von 5,7 g in reiner Form ausfiel. Beide Mutterlaugen wurden vereinigt und wieder auf ein Drittel eingeeengt, wobei weitere 8,7 g in reiner Form erhältlich waren. Gesamtausbeute 39% d. Th. Die Analysensubstanz wurde durch mehrmalige Umkristallisation aus Wasser hergestellt. Schmp. 148°.

C₁₂H₁₁N₃O₄S (299,34). Ber. S 10,71, N 14,04. Gef. S 10,71, N 13,90.

Der Nachweis der freien Aminogruppe erfolgte durch Diazotierung und Kupplung.

⁶ Vgl. R. Wiley und L. Bennet⁴, welche den Ester durch Veresterung des N-Butyrylglycin erhielten und als Kp.₅ 136° angaben.

Versuch 3: Darstellung des N-n-Butyrylglycyl-p-toluolsulfonamids (IV):

Zu einer Lösung von 4,6 g (0,2 Mol) Na in 100 ml absol. Methanol wurden nacheinander 17,1 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfonamid und 20 g (0,12 Mol) Butyrylglycinester gegeben. Der Ansatz wurde dann unter Feuchtigkeitsausschluß am Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei alsbald vollständige Lösung eintrat. Nach 5stdg. Kochdauer wurde die Lösung, aus der sich ein amorpher, nicht abnutzbarer Niederschlag abgesetzt hatte, am Wasserbad im Vak. eingengt, der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen und die wäßrige, klare Lösung schwach angesäuert. Der dabei gebildete Niederschlag, der aus einem Gemisch an nicht umgesetztem p-Toluolsulfonamid und (IV) bestand, wurde daraufhin abgenutscht und so lange mit einer gesättigten Kaliumbicarbonatlösung digeriert, bis beim Ansäuern des Auszuges kein Niederschlag mehr zu beobachten war. Der Rückstand bestand aus 1,5 g = 8,9% nicht umgesetztem p-Toluolsulfonamid.

Der Bicarbonatauszug wurde dann scharf abgekühlt, klar filtriert und das Filtrat auf pH 5—6 angesäuert, wobei das N₁-n-Butyryl-p-toluolsulfonamid (IV) als weiße, kristalline Substanz ausfiel. Ausbeute an Rohprodukt, welches schon sehr rein war: 25 g (84% d. Th.).

Die Substanz läßt sich sowohl aus wenig Alkohol als auch aus viel Wasser umkristallisieren und fällt aus Wasser in Form großer, weißer Nadeln an. Diese sind nur langsam löslich in Kaliumbicarbonat, unlöslich in verd. Salzsäure, verhältnismäßig leicht löslich in kaltem Alkohol. Die Analysensubstanz wurde durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser gewonnen. Schmp. 178°.

C₁₃H₁₈N₂O₄S (298,35). Ber. N 9,39, S 10,75. Gef. N 9,20, S 10,67.