

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 673–676 (1987)

Abbaureaktionen oraler Antidiabetika, 3. Mitt.¹⁾

Über Reaktionen von Arylsulfonylharnstoffen mit Carbodiimiden

Helmut Egg*, Ulla Gnauer und Brigitte Hambrusch

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck, Innrain 52a,
6020 Innsbruck

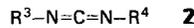
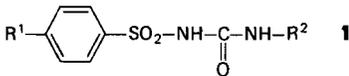
Eingegangen am 22. September 1986

Die Arylsulfonylharnstoffe **1a–e** reagieren mit den Carbodiimiden **2a–d** zu den trisubstituierten Guanidinen **3a–j**.

Degradation of Oral Antidiabetics, III: Reactions of Arylsulfonylureas with Carbodiimides

The arylsulfonylureas **1a–e** react with the carbodiimides **2a–d** to yield the trisubstituted guanidines **3a–j**.

In der 2. Mitt.¹⁾ berichteten wir von der Reaktion der Arylsulfonylharnstoffe **1** mit 4-Toluolsulfochlorid zu N-Alkyl-N',N''-diarylsulfonylguanidinen. Dabei wurden als nicht faßbare Intermediate N-Alkyl-N'-arylsulfonylcarbodiimide postuliert. In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob **1** auch mit anderen Carbodiimiden wie z. B. **2a–d** analog reagieren.



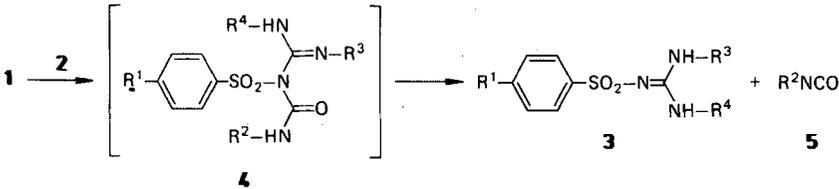
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	CH ₃ -	n-C ₄ H ₉ -		
b	Cl-	n-C ₃ H ₇ -	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-
c	CH ₃ -			
d				
e			(CH ₃) ₂ CH-	

0365-6233/87/0808-673 \$ 02.50/0

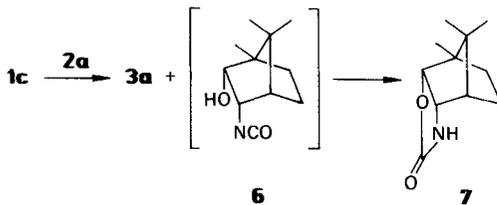
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

1a–e wurden mit 1 Äquiv. **2a–d** in absol. Pyridin 2 h am siedenden Wasserbad erwärmt, wobei tatsächlich die Guanidine **3a–j** resultierten.

Die Bildung von **3** kann folgendermaßen erklärt werden: die Addition von **1** an **2** führt zu den nicht faßbaren Amidinoharnstoffen **4**, die in **3** und die Isocyanate **5** zerfallen.



5 bzw. deren Folgeprodukte wurden bei einigen Versuchen nachgewiesen oder isoliert. Bei Tolbutamid (**1a**) wurde das zusammen mit dem Lösungsmittel abdestillierte *n*-Butylisocyanat IR-spektroskopisch ($\nu_{\text{NCO}} = 2260 \text{ cm}^{-1}$) und über die Bildung des 1-*n*-Butyl-3-phenylharnstoffes nachgewiesen; die Entstehung des Oxazolidinons **7** bei der Reaktion von Glibornurid (**1c**) mit **2a** ist ein weiterer Hinweis für das intermediäre Auftreten eines Isocyanates **6**, welches leicht zu **7** cyclisiert.



Ein weiterer denkbarer Bildungsweg von **3** – Dissoziation von **1** in Sulfonamid und **5**, Addition des Sulfonamids an **2** – ist unwahrscheinlich: **1a–e** sind thermisch stabil, eine Dissoziation beim Erwärmen in Pyridin wurde nicht beobachtet. Außerdem ist bekannt, daß Sulfonamide im Gegensatz zu den stärker sauren Acylsulfonamiden nicht oder nur äußerst langsam mit Carbodiimiden reagieren; eine Reaktion erfolgt in der Regel erst in Gegenwart starker Basen wie NaOH, NaH oder NaOEt^{2, 3)}.

Wir danken für die Bereitstellung der Ausgangssubstanzen: Bayer-Pharma Ges.m.b.H.; Bender & Co., Ges.m.b.H.; Boehringer Mannheim GMBH Wien; Hoechst Austria AG; Hoffmann-La Roche Wien Ges.m.b.H.; Pfizer Corporation Austria, Ges.m.b.H.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler Heizmikroskop Firma Reichert, nicht corr. – ¹H-NMR-Spektren: Jeol JMN-PMX 60, TMS inn. Stand. – IR-Spektren: Beckman Acculab 2.

Folgende Derivate von **3** wurden dargestellt (R¹, R³ und R⁴ folgen aus **1** und **2**):

N,N'-Dicyclohexyl-*N''*-(4-toluolsulfonyl)guanidin

1.35 g (5 mmol) **1a** und 1.03 g (5 mmol) **2a** werden in 10 ml absol. Pyridin unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h am siedenden Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 100 ml Essigester in der Wärme digeriert. Nach Abkühlen wird vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat 3 × mit je 10 ml 2N-HCl und 2N-NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und

i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus wäbrigem EtOH gereinigt: 0.82 g **3a** (43 % d. Th.). Schmp.: 157–158° (Lit.⁴⁾: 161°). – IR (KBr): 3345 (NH), 1580 cm⁻¹ (C=N).

N,N'-Dicyclohexyl-*N''*-(4-chlorphenylsulfonyl)guanidin

Darstellung analog **3a** aus 1.38 g (5 mmol) **1b** und 1.03 g (5 mmol) **2a**: 0.48 g **3b** (24 % d. Th.). Schmp.: 186–188° (EtOH). C₁₉H₂₈ClN₃O₂S (397.9) Ber. C 57.3 H 7.09 N 10.6 Gef. C 57.1 H 7.04 N 10.7. – IR (KBr): 3360 (NH), 1570 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 7.7–7.4 (m; 4H, arom.), 6.81 (d; 2H, NH, J = 8 Hz), 3.8–3.3 (m; 2H, N-CH), 2.0–0.8 (m; 20 H, Cyclohexyl).

N,N'-Dicyclohexyl-*N''*-(4-toluolsulfonyl)guanidin und 1*R*,2*R*,6*S*,1,10,10-Trimethyl-3-oxa-5-aza-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-on (**7**)

1 g (2.73 mmol) **1c** und 0.56 g (2.73 mmol) **2a** werden analog **1a** umgesetzt. Das ölige Gemisch aus **3a** und **7** wird aus EtOH/Wasser (2:1) umkristallisiert: 0.53 g **3a** (51 % d. Th.). Die Mutterlauge wird i. Vak. eingedampft, der feste Rückstand im Kugelrohr bei 240°/0.2 Torr destilliert und aus Ether/Petrolether umkristallisiert: 0.22 g **7** (41 % d. Th.). Schmp.: 164–166° (Lit.⁵): 168°. – IR (KBr): 3300 (NH), 1755 und 1710 cm⁻¹ (Oxazolidinon).

N,N'-Dicyclohexyl-*N''*-[4-[2-(5-methyl-3-isoxazolcarboxamido)ethyl]benzolsulfonyl]guanidin

Darstellung analog **3a** aus 0.9 g (2 mmol) **1d** und 0.41 g (2 mmol) **2a**. **3c** wird sc (SiO₂, Essigester) und durch Umkristallisation aus Aceton/Petrolether gereinigt: 0.38 g **3c** (37 % d. Th.). Schmp.: 95–97°. C₂₆H₃₇N₅O₄S (515.6) Ber. C 60.6 H 7.23 N 13.6 Gef. C 61.0 H 6.62 N 13.7. – IR (KBr): 3340 (NH), 1580 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 8.6 (t; 1H, NH, J = 4 Hz), 7.57 und 7.27 (2d; 4H, arom.), 6.73 (d; 2H, NH, J = 8 Hz), 6.40 (s; 1H, H-Isox.), 3.8–3.1 (m; 4H, N-CH₂ und N-CH), 2.87 (t; 2H, Ph-CH₂, J = 6 Hz), 2.42 (s; 3H, CH₃), 2.0–0.8 (m; 20 H, Cyclohexyl).

N,N'-Dicyclohexyl-*N''*-[4-[2-(5-methyl-2-pyrazincarboxamido)ethyl]benzolsulfonyl]guanidin

Darstellung analog **3a** aus 0.89 g (2 mmol) **1e** und 0.41 g (2 mmol) **2a**: 0.55 g **3d** (52 % d. Th.). Schmp.: 86–87° (Essigester). C₂₇H₃₈N₆O₃S (526.7) Ber. C 61.6 H 7.27 N 16.0 Gef. C 61.4 H 7.61 N 16.2. – IR (KBr): 3320 (NH), 1585 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 8.97 (s; 1H, H-3 in Pip.), 8.77 (t; 1H, NH, J = 5 Hz), 8.53 (s; 1H, H-6 in Pip.), 7.57 und 7.28 (2d; 4H, arom.), 6.73 (d; 2H, NH, J = 8 Hz), 3.8–3.2 (m; 4H, N-CH₂ und N-CH), 2.91 (t; 2H, Ph-CH₂, J = 6 Hz), 2.46 (s; 3H, CH₃), 1.9–0.8 (m; 20 H, Cyclohexyl).

N,N'-Diisopropyl-*N''*-(4-toluolsulfonyl)guanidin

Darstellung analog **3a** aus 1.35 g (5 mmol) **1a** und 0.63 g (5 mmol) **2b**: 0.15 g **3e** (10 % d. Th.). Schmp.: 118–119° (EtOH/Wasser). C₁₄H₂₃N₃O₂S (297.4) Ber. C 56.5 H 7.80 N 14.1 Gef. C 56.5 H 7.84 N 14.1. – IR (KBr): 3340 (NH), 1580 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.61 und 7.09 (2d; 4H, arom.), 6.0–5.4 (breit, 2H, NH), 4.1–3.4 (m; 2H, N-CH), 2.34 (s; 3H, CH₃-Ph), 1.11 (d; 12H, CH₃ von Isoprop., J = 6 Hz).

N,N'-Diisopropyl-*N''*-(4-chlorphenylsulfonyl)guanidin

Darstellung analog **3a** aus 1.38 g (5 mmol) **1b** und 0.63 g (5 mmol) **2b**: 0.55 g **3f** (35 % d. Th.). Schmp.: 159–161° (EtOH/Wasser). C₁₃H₂₀ClN₃O₂S (317.8) Ber. C 49.1 H 6.34 N 11.2 Gef. C 49.1 H 6.37 N 11.2. – IR (KBr): 3335 (NH), 1580 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 und 7.31 (2d; 4H, arom.), 6.0–5.4 (breit, 2H, NH), 4.1–3.4 (m; 2H, N-CH), 1.15 (d; 12H, CH₃ von Isoprop., J = 6 Hz).

N,N'-Diisopropyl-*N''*-[4-[2-(5-methyl-3-isoxazolcarboxamido)ethyl]benzolsulfonyl]guanidin

Darstellung analog **3a** aus 0.9 g (2 mmol) **1d** und 0.25 g (2 mmol) **2b**: 0.14 g **3g** (16 % d. Th.). Schmp.: 171–172° (EtOH/Wasser). C₂₀H₂₉N₅O₄S (435.5) Ber. C 55.2 H 6.71 N 16.1 Gef. C 55.3 H 6.96 N 15.8. – IR (KBr): 3320 (NH), 1580 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 und 7.15 (2d; 4H, arom.), 7.1–6.6 (breit, 1H, CO–NH), 6.34 (s; 1H, H-Isox.), 6.0–5.5 (breit, 2H, NH), 4.0–3.4 (m; 4H, N–CH₂ und N–CH), 2.92 (t; 2H, Ph–CH₂, J = 6 Hz), 2.41 (s; 3H, CH₃-Isox.), 1.12 (d; 12H, CH₃ von Isoprop., J = 6 Hz).

N,N'-Diisopropyl-*N''*-[4-[2-(5-methyl-2-pyrazincarboxamido)ethyl]benzolsulfonyl]guanidin

Darstellung analog **3a** aus 0.89 g (2 mmol) **1e** und 0.25 g (2 mmol) **2b**: 0.19 g **3h** (21 % d. Th.). Schmp.: 156–158° (Essigester). C₂₁H₃₀N₆O₃S (446.5) Ber. C 56.5 H 6.77 N 18.8 Gef. C 56.4 H 6.82 N 18.5. – IR (KBr): 3360 (NH), 1580 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.22 (s; 1H, H-3 in Pip.), 8.32 (s; 1H, H-6 in Pip.), 7.78 und 7.25 (2d; 4H, arom.), 6.0–5.5 (breit, 2H, NH), 4.0–3.5 (m; 4H, N–CH₂ und N–CH), 2.96 (t; 2H, Ph–CH₂, J = 7 Hz), 2.61 (s; 3H, CH₃-Pip.), 1.14 (d; 12H, CH₃ von Isoprop., J = 6 Hz).

N-Cyclohexyl-*N'*-phenyl-*N''*-(4-toluolsulfonyl)guanidin

Darstellung analog **3a** aus 1.35 g (5 mmol) **1a** und 1.0 g (5 mmol) **2c**: 1.56 g **3i** (84 % d. Th.). Schmp.: 131–132° (EtOH/Wasser). C₂₀H₂₅N₃O₂S (371.5) Ber. C 64.7 H 6.78 N 11.3 Gef. C 64.3 H 6.76 N 11.4. – IR (KBr): 3340 (NH), 1620 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.73 (s; 1H, NH), 7.9–6.9 (m; 9H, arom.), 4.85–4.5 (breit, 1H, NH), 3.9–3.4 (m; 1H, N–CH), 2.37 (s; 3H, CH₃), 2.1–0.7 (m; 10 H, Cyclohexyl).

N-Isopropyl-*N'*-phenyl-*N''*-(4-toluolsulfonyl)guanidin

Darstellung analog **3a** aus 1.35 g (5 mmol) **1a** und 0.8 g (5 mmol) **2d**. Die Reinigung erfolgt sc (SiO₂/Ether) und durch Umkristallisation aus EtOH/Wasser: 0.28 g **3j** (17 % d. Th.). Schmp.: 104–106°. C₁₇H₂₁N₃O₂S (331.4) Ber. C 61.6 H 6.39 N 12.7 Gef. C 61.3 H 6.42 N 12.5. – IR (KBr): 3340 (NH), 1600 cm⁻¹ (C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.71 (s; 1H, NH), 7.8–6.9 (m; 9H, arom.), 4.9–4.5 (breit, 1H, NH), 4.35–3.7 (m; 1H, N–CH), 2.34 (s; 3H, CH₃-Ph), 1.05 (d; 6H, CH₃ von Isoprop., J = 6 Hz).

Literatur

2. Mitt.: H. Egg, H. Leibetseder, A. Patzak und L. Steinkellner, Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 253 (1987).
- U. Lerch und J. G. Moffat, J. Org. Chem. **36**, 3686 (1971).
- A. Lawson und R. B. Tinkler, J. Chem. Soc. C **1970**, 1429.
- W. V. Farrar, J. Chem. Soc. **1965**, 856.
- H. Bretschneider, K. Hohenlohe-Oehringen und K. Graßmayr, Monatsh. Chem. **103**, 1523 (1972).