

Vom CTC wurden untersucht Chlortetracyclinhydrochlorid der Firmen: Tarchominski Zaklady Farmaceutyczne (Chlorocyklina „Polfa“), VR Polen; Sawod sa antibiotizi, Rasgrad (Biomycin), VR Bulgarien.

2.4. Versuche zur Epimerisierung von ADOTC und ADCT

Jeweils 1 mg der Substanzen ADOTC, ADTC, ADOTC-freies OTC (erhalten nach 1.) und TC wurden in 1 ml der Systeme a bis c gelöst und 20 Std. bei 25° aufbewahrt.

System a: Methanol — 1 m NaH_2PO_4 , 2 : 1 (v/v).

System b: Tetrahydrofuran — Dimethylformamid — 1 m NaH_2PO_4 , 1 : 1 : 1 (v/v/v).

System c: Eisessig, 96proz.

Danach wurden die Ansätze dc (1) untersucht. Abb. 1, Probe d, zeigt OTC nach der Behandlung (Epimerisierung) im System c.

Anschrift: Dr. habil. R. Hüttenrauch, Jena, VEB Jenapharm;
Prof. Dr. Dr. h. c. W. Poethke, Jena, Neugasse 24.

[Ph 435]

D. Karba

Syntheseversuche von Sulfonylthioharnstoffen

1. Mitt.: Reaktionen zwischen Sulfonamiden und Thioharnstoffen bzw. Rhodaniden und Isothiocyanaten

Aus dem Laboratorium für Pharmazeutische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 6. April / 2. Mai 1967)

Es wurden substituierte Sulfonylthioharnstoffe durch Reaktion des p-Toluolsulfonamids mit N-substituierten Thioharnstoffen hergestellt.

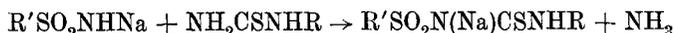
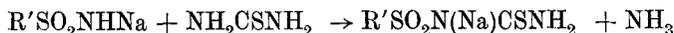
Die Reaktion zwischen 4-Acetylamino-benzolsulfonamid und Kaliumthiocyanat in Anwesenheit von verdünnter Salzsäure gelang nur mit Peroxybenzoesäure als Katalysator.

Einige Sulfonylthioharnstoffe wurden durch die Reaktion von Sulfonamiden und den entsprechenden Isothiocyanaten hergestellt.

Einige N-substituierte Arylsulfonylharnstoffe sind gute Antidiabetika. Im Gegensatz dazu sind ähnliche N-substituierte Arylsulfonylthioharnstoffe bezüglich der Blutzuckersenkung wenig aktiv. Das hat zur Folge, daß die Verfahren zu ihrer Herstellung weniger bearbeitet wurden und daß im ganzen etwa 240 Verbindungen dieser Reihe beschrieben worden sind. Darum haben wir die Anwendbarkeit einiger Verfahren, die zur Herstellung der Sulfonylharnstoffe mehr oder weniger erfolgreich waren, auf die Darstellung von Sulfonylthioharnstoffen geprüft.

¹⁾ F. Kurzer, Chem. Reviews 50, 1 (1952).

I. Wir prüften zuerst die Reaktion der Sulfonamidnatriumsalze mit Thioharnstoff bzw. Thioharnstoffderivaten:



*Kurzer*¹⁾ betonte nachdrücklich, daß es keine Angaben über die Bereitung von Sulfonylthioharnstoffen auf diesem Wege gibt. Auch wir fanden keine solche Angaben.

Zunächst erhitzen wir 1 bis 4 Std. p-Toluolsulfonamid und Phenylthioharnstoff ohne bzw. in Gegenwart von Natriumcarbonat. Die Versuche blieben erfolglos. Wurde aber die Mischung von Toluolsulfonamid und einem N-substituierten Thioharnstoff in wäßriger Natriumcarbonatlösung unter Rückfluß 8 bis 12 Std. erhitzt, so wurden Sulfonylthioharnstoffe in geringen Ausbeuten gewonnen. Die Ausbeute hängt von der Menge des zugesetzten Natriumcarbonats ab.

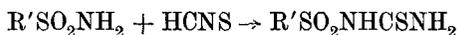
Besser waren die Ausbeuten, überstiegen aber nicht 20%, wenn p-Toluolsulfonamid und N-acetyl-N'-substituierte Thioharnstoffe in Gegenwart einer wäßrigen Natriumcarbonatlösung umgesetzt wurden.

Es wurden folgende Verbindungen hergestellt:



| | I | II | III | IV | V | VI |
|----|---------|------------|------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| R' | Methyl- | Methyl- | Methyl- | Methyl- | Methyl- | Methyl- |
| R | Phenyl- | o-Toluyll- | m-Toluyll- | 3,4-Dimethyl-phenyl- | 2,5-Dimethyl-phenyl- | 2,4-Dimethyl-phenyl- |

II. Es interessierte weiter die Reaktion der Sulfonamide mit Thiocyanäure:



Entsprechende Versuche waren anfangs nicht erfolgreich²⁾. 1942 wurde ein solches Verfahren patentiert³⁾, später in der Literatur beschrieben⁴⁾.

Wir setzten ein Gemisch aus 4-Acetylaminobenzolsulfonamid, Kaliumthiocyanat, n HCl und Wasser um. Die Versuche waren erfolglos. Darum wurde dem angegebenen Reaktionsgemisch als Katalysator Peroxybenzoesäure zugegeben. So gewann man 4-Acetylaminobenzolsulfonylthioharnstoff und aus ihm den 4-Aminobenzolsulfonylthioharnstoff. Sehr gute Ergebnisse erreichten wir auch mit der Peroxyessigsäure als Katalysator.

²⁾ L. C. Leitch, B. E. Baker und L. Brickman, Can. J. Research 23 B, 139 (1945).

³⁾ Swiss pat. 230069; ref. C. A. 43, 3034 (1949).

⁴⁾ A. Silberg, D. Bedeleanu, D. Tefas und S. Trapor, Studii certar stiint. 3, 52 (1952); ref. C. A. 50, 16702 (1956).

III. Zum Vergleich wurden N'-substituierte Sulfonylthioharnstoffe durch Reaktion des Sulfonamids mit entsprechenden Isothiocyanaten hergestellt. Dieses Verfahren wurde auch in der Literatur oft beschrieben.

Es wurden folgende neue Verbindungen hergestellt:



| VII | VIII | IX |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| R' Methyl- | Methyl- | p-Acetylamino- |
| R 2,3-Dimethylphenyl- | 3,4-Dimethylphenyl- | o-Toluyll- |
| X | XI | XII |
| R' p-Amino- | p-Acetylamino- | p-Amino- |
| R o-Toluyll- | 3,4-Dimethylphenyl- | 3,4-Dimethylphenyl- |

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden mit Kofler-Heiztisch-Mikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Die Messung der UV-Spektren wurde mit dem Beckman-DB-Spektrophotometer ausgeführt.

Herstellung der N-substituierten Thioharnstoffe

Durch 2stdg. Erhitzen der entsprechenden Arylisothiocyanate und Ammoniak im Ölbad⁵⁾ am Rückfluß wurden folgende schon bekannte Substanzen hergestellt (Schmp.):

N-Phenylthioharnstoff (154°); N-(o-Toluyll)-thioharnstoff (175—177°); N-(m-Toluyll)-thioharnstoff (84—85°); N-(p-Bromphenyl)thioharnstoff (186°); N-(3,4-Dimethylphenyl)-thioharnstoff (173—175°); N-(2,5-Dimethylphenyl)thioharnstoff (145°); N-(2,4-Dimethylphenyl)thioharnstoff (188—190°).

Herstellung der N-Acetyl-N'-substituierten Thioharnstoffe

Durch 5 Min. Erhitzen des N-substituierten Thioharnstoffs mit Acetanhydrid bei 120° am Rückfluß wurden die N-Acetyl-N'-substituierten Thioharnstoffe hergestellt:

N-Acetyl-N'-phenylthioharnstoff (171°); N-Acetyl-N'-(o-toluyll)thioharnstoff (190°); N-Acetyl-N'-(m-toluyll)thioharnstoff (119—120°).

Herstellung der N-Sulfonyl-N'-substituierten Thioharnstoffe

1. Reaktion zwischen Sulfonamid und N-substituiertem Thioharnstoff

Ein Gemisch von 1,7 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfonamid, 1,5 g (0,01 Mol) N-Phenylthioharnstoff, 1,6 g (etwa 0,01 Mol + 30%) Natriumcarbonat-monohydrat und 15 ml Wasser wurde von 8 bis 10 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich das Gemisch abgekühlt hat, wurde die feste Substanz abgenutscht und mit einer 15proz. Lösung von Natriumhydroxid im Verhältnis 1 : 40 versetzt. Die Suspension wurde 10 Min. gerührt. Die Ausgangssubstanzen lösen sich. Das entsprechende N-sulfonyl-N'-substituierte Thioharnstoffsalz bleibt ungelöst, wird abgenutscht, in Wasser gelöst und die Lösung angesäuert. Ausbeute an I 7,5% d. Th. Schmp. 144—145°.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{14}H_{14}N_2O_2S_2$ (306,3) | Ber.: C 54,90 | H 4,61 | N 9,15 | S 20,90 |
| | Gef.: C 55,33 | H 4,95 | N 8,62 | S 20,15 |

⁵⁾ Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, G. Thieme Verlag 1955, Bd. IX, S. 881.

Wenn das Reaktionsgemisch nur mit der halben Menge Natriumcarbonat versetzt wurde waren die Ausbeuten geringer (etwa 5,8% d. Th.), bei doppelter Menge Natriumcarbonat einige Prozent höher.

Auf ähnliche Weise stellten wir her:

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(o-toluy)thioharnstoff (II). Schmp. 155—156°. Ausbeute 10% d. Th.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{15}H_{16}N_2O_2S_2$ (320,3) | Ber.: C 56,25 | H 5,04 | N 8,75 | S 19,98 |
| | Gef.: C 56,56 | H 4,98 | N 8,94 | S 20,39 |

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(m-toluy)thioharnstoff (III). Schmp. 128—130°. Ausbeute 15% d. Th.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{15}H_{16}N_2O_2S_2$ (320,3) | Ber.: C 56,25 | H 5,04 | N 8,75 | S 19,98 |
| | Gef.: C 55,83 | H 4,93 | N 8,73 | S 20,00 |

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(3,4-dimethylphenyl)thioharnstoff (IV). Schmp. 186—188°. Ausbeute 12% d. Th.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{16}H_{18}N_2O_2S_2$ (334,3) | Ber.: C 57,48 | H 5,43 | N 8,38 | S 19,14 |
| | Gef.: C 57,12 | H 5,75 | N 8,52 | S 18,79 |

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(2,5-dimethylphenyl)thioharnstoff (V). Schmp. 157—159°. Ausbeute 9% d. Th.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{16}H_{18}N_2O_2S_2$ (334,3) | Ber.: C 57,48 | H 5,43 | N 8,38 | S 19,14 |
| | Gef.: C 57,35 | H 5,37 | N 8,50 | S 19,09 |

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(2,4-dimethylphenyl)thioharnstoff (VI). Schmp. 143—145°. Ausbeute 11% d. Th.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{16}H_{18}N_2O_2S_2$ (334,3) | Ber.: C 57,48 | H 5,43 | N 8,38 | S 19,14 |
| | Gef.: C 57,96 | H 5,92 | N 8,73 | S 18,88 |

2. Reaktion zwischen Sulfonamid und N-acetyl-N'-substituiertem Thioharnstoff

Ein Gemisch von 1,7 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfonamid, 1,9 g (0,01 Mol) N-Acetyl-N'-phenylthioharnstoff, 1,6 g (etwa 0,01 Mol + 30%) Natriumcarbonat-monohydrat und 15 ml Wasser wurde 8 bis 10 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nachdem sich das Gemisch abgekühlt hat, verfahren wir ebenso, wie bei der Reaktion zwischen Sulfonamid und N-substituiertem Thioharnstoff. Auf diese Weise gewannen wir I in einer Ausbeute von 19% d. Th.

Auf gleiche Weise stellten wir her:

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(o-toluy)thioharnstoff (II). Ausbeute 13% d. Th.

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(m-toluy)thioharnstoff (III). Ausbeute 15% d. Th.

Herstellung des p-Aminobenzolsulfonylthioharnstoffs aus 4-Acetylamino-benzolsulfonamid und Thiocyanäure

5 g 4-Acetylamino-benzolsulfonamid wurden in einer Lösung von 2,5 g Kaliumthiocyanat in 75 ml Wasser suspendiert und unter Rühren dann 35 ml n HCl zugegeben. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbad erhitzt und zweimal mit je 100 mg Peroxybenzoesäure versetzt. Nach Verringerung des Vol. auf dem Wasserbade ließ man bei Raumtemperatur stehen. Der entstandene Niederschlag wurde mit Natriumhydroxidlösung behandelt und so das desacetylierte Produkt erhalten, das mit Essigsäure ausgefällt wurde. Der hergestellte

4-Aminobenzolsulfonylthioharnstoff wurde aus einem Aceton-Äthanolgemisch (1 : 2) kristallisiert. Schmp. 197—198°. Literatur: 174—175°⁶⁾; 198—200°⁷⁾; 200—203°⁸⁾.

Bei Verwendung von Peroxyessigsäure (13% in Essigsäure) als Katalysator stieg die Ausbeute des Aminobenzolsulfonylthioharnstoffs auf 41% d. Th. an, wenn die beschriebene Mischung viermal mit je 1 ml Peroxyessigsäure versetzt und weiter bis auf 52% d. Th. bei Zusatz der ganzen Menge von Peroxyessigsäure gleich bei Beginn der Erwärmung.

Herstellung der N-Sulfonyl-N'-substituierten Thioharnstoffe aus Sulfonamid und Isothiocyanat in Aceton

3,8 g p-Toluolsulfonamid wurde in 20 ml 4,4proz. NaOH-Lösung gelöst. Die Lösung wurde mit 0,02 Mol Isothiocyanat in 35 ml Aceton versetzt. Das Gemisch wurde 12 bis 16 Std. unter Rückfluß erhitzt und schließlich das Aceton i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure angesäuert, wobei der entsprechende N-(p-toluolsulfonyl)-N'-substituierte Thioharnstoff ausfiel. Kristallisation aus Äthanol unter Zusatz von Wasser, in einigen Fällen jedoch aus Aceton unter Zusatz von Wasser.

Auf diese Weise wurden noch folgende Substanzen hergestellt:

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(2,3-dimethylphenyl)thioharnstoff (VII). Schmp. 184—186°. UV-Spektrum (Äthanol): λ_{\max} 228 nm ($\epsilon = 17600$); λ_{\max} 254 nm ($\epsilon = 14420$).

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{16}H_{18}N_2O_2S_2$ (334,3) | Ber.: C 57,48 | H 5,43 | N 8,38 | S 19,14 |
| | Gef.: C 57,73 | H 5,62 | N 9,24 | S 19,04 |

N-(p-Toluolsulfonyl)-N'-(m-chlorphenyl)thioharnstoff (VIII). Schmp. 151—153°. UV-Spektrum (Äthanol): λ_{\max} 252 nm ($\epsilon = 19600$); λ_{\max} 230 nm ($\epsilon = 17900$).

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{14}H_{13}N_2O_2S_2$ (340,7) | Ber.: C 49,35 | H 3,84 | N 8,22 | S 18,78 |
| | Gef.: C 49,71 | H 3,96 | N 8,59 | S 18,64 |

N-(p-Acetylaminobenzolsulfonyl)-N'-(o-toluy)lthioharnstoff (IX). Schmp. 176—177°. UV-Spektrum (Äthanol): λ_{\max} 270 nm ($\epsilon = 26400$).

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $C_{16}H_{17}N_3O_3S_2$ (363,3) | Ber.: C 52,89 | H 4,72 | N 11,57 | S 17,70 |
| | Gef.: C 52,81 | H 4,91 | N 10,61 | S 17,74 |

N-(p-Aminobenzolsulfonyl)-N'-(o-toluy)lthioharnstoff (X). Schmp. 178°.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $C_{14}H_{15}N_3O_2S_2$ (321,3) | Ber.: C 52,34 | H 4,71 | N 13,08 | S 19,92 |
| | Gef.: C 52,24 | H 4,65 | | |

N-(p-Acetylaminobenzolsulfonyl)-N'-(3,4-dimethylphenyl)thioharnstoff (XI). Schmp. 167—168°. UV-Spektrum (Äthanol): λ_{\max} 250 nm ($\epsilon = 24250$); λ_{\max} 270 nm ($\epsilon = 27300$).

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $C_{17}H_{19}N_3O_3S_2$ (377,4) | Ber.: C 54,11 | H 5,08 | N 11,14 | S 16,96 |
| | Gef.: C 54,54 | H 5,14 | N 10,65 | S 17,05 |

N-(p-Aminobenzolsulfonyl)-N'-(3,4-dimethylphenyl)thioharnstoff (XII). Schmp. 165°.

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------|---------|---------|
| $C_{15}H_{17}N_3O_2S_2$ (335,3) | Ber.: C 53,73 | H 5,11 | N 12,53 | S 19,08 |
| | Gef.: C 53,50 | H 5,12 | | |

⁶⁾ Z. Buděšinsky und M. Protěva, Synthetische Arzneimittel, Akademie-Verlag 1961, S. 554.

⁷⁾ P. Lebeau und M. M. Janot, Traité de Pharmacie Chimique, Masson (1955—1956), S. 1697.

⁸⁾ Mayer, Rev. Médicale France 1941, XI/XII, 3.