

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

I. СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(2-МЕТИЛ-4-АЛКОКСИБЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛ)-N'-АЛКИЛМОЧЕВИН

В. А. ШКУЛЕВ, С. Л. КОЧАРОВ, Н. О. СТЕПАНЯН,  
 Ж. М. БУНАТЯН и О. Л. МНДЖОЯН

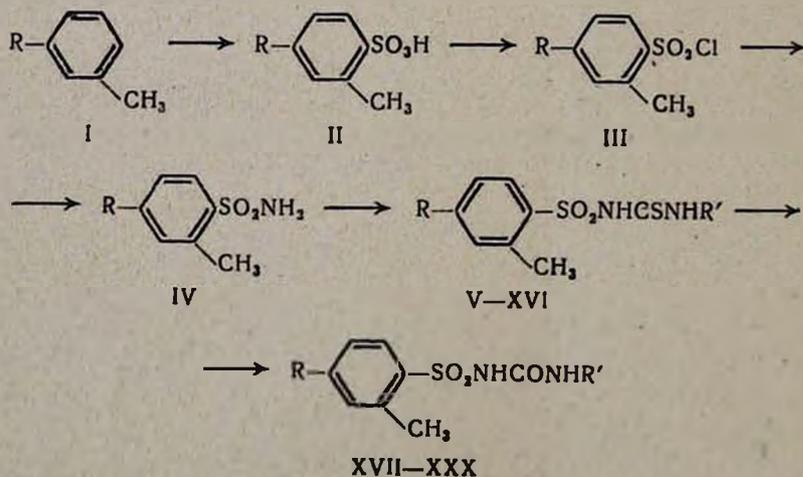
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 1 IX 1976

Синтезированы N-(2-метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилмочевины.  
 Табл. 2, библиограф. ссылок 12.

Открытие антидиабетических свойств карбутамида [1] вызвало значительный интерес к производным бензолсульфонилмочевины. К настоящему времени синтезировано и испытано на биологическую активность несколько сот соединений этого ряда. Исследования показали, что небольшие изменения в характере заместителей в различных положениях бензольного кольца или у атома азота мочевины могут привести к соединениям, проявляющим не только сильную гипогликемическую активность, но и гипергликемический эффект [2].

В поисках новых активных соединений этого ряда нами был осуществлен синтез N-(2-метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилмочевин по схеме



R = OCH<sub>3</sub>, ... OC<sub>2</sub>H<sub>11</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CONH; R = H, CH<sub>3</sub>, ... C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Алкиловые эфиры *m*-крезола I получали его алкилированием по общей методике алкилирования фенолов [3]. Полученные эфиры сульфировали хлорсульфоновой кислотой [4,5]. Образующиеся 3-алкокситолуол-6-сульфоокислоты II переводили в калиевые соли, из которых действием пятихлористого фосфора получали хлорангидриды III. Непосредственное сульфохлорирование *m*-метокситолуола двумя молями хлорсульфоновой кислоты привело к 3-метокситолуол-4,6-дисульфоокислоте. Затем из 5-алкокситолуол-6-сульфохлоридов III получали сульфамиды IV, образующие при взаимодействии с изотиоцианатами замещенные тиомочевины V—XVI [6]. Окисление последних перекисью водорода в щелочной среде привело к *N*-(2-метил-4-алкоксибензолсульфонил)-*N'*-алкилмочевинам XVII—XXX.

Строение замещенных бензолсульфонилтиомочевин и мочевины подтверждено данными ИК, УФ и масс-спектрографии. В ИК спектрах наблюдаются интенсивные полосы поглощения в областях 3360—3340, 3100—3120 (N-H), 1140, 1320  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). Для производных мочевины характерно также поглощение при 1660  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). УФ спектры замещенных тиомочевин имеют  $\lambda$  макс. 252 нм ( $\lg \epsilon$  4,3), а мочевины— $\lambda$  при 244 нм ( $\lg \epsilon$  4,1). В масс-спектрах для производных мочевины наблюдаются соответствующие молекулярные пики, а для тиомочевин—пики, обусловленные элиминированием  $\text{H}_2\text{S}$  группы.

Аналогично получили соединения XXIX и XXX (табл. 2), а также *N*-4-метокси-(XXXII) и *N*-2-метилбензолсульфонил-*N'*-бутилмочевины (XXXI). Синтез двух последних соединений [7] провели для сравнительной оценки антидиабетической активности.

Соединения XVII и XXIII получили непосредственной конденсацией соответствующих сульфамидов с мочевиной [8].

Большинство полученных тиомочевин и все мочевины испытали на гипогликемическую активность. Действие соединений на уровень глюкозы в крови у крыс определяли посредством набора Био-Ла-Тест-Глюкоза [11].

Фармакологические исследования показали, что определенную гипогликемическую активность проявляют соединения XXX (в дозе 100 мг/кг) и XVI (в дозе 70 мг/кг). Эти препараты понижают содержание глюкозы в крови соответственно на 20- и 17%. При увеличении дозы XVI до 100 мг/кг наступает гибель большинства животных. Достоверную гипогликемию вызывает также соединение IX.

Таким образом, наиболее активным оказалось соединение XXX с радикалами  $\text{R}=\text{CH}_3$  (а не с алкоксигруппой) и  $\text{R}'=\text{C}_4\text{H}_9$  (XXX), однако оно менее активно, чем орабет и соединение XXXI. Уменьшение радикала  $\text{R}'$  приводит к исчезновению действия, за исключением соединения XVIII, проявляющего достоверный гипергликемический эффект. Замещение кислорода в сульфонилмочевинах на серу для активности соединения значения не имеет.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. УФ спектры—на спектрофотометре СФ-4а в этаноле, масс-спектры—на МХ-1303. ТСХ проведена на пластинках «Силуфол UV-254». Подвижная фаза—бутанол-водный аммиак (7:3).

*Калиевые соли 3-алкокситолуол-6-сульфокислот (II)*. К раствору 0,2 моля *m*-алкокситолуола в 200 мл дихлорэтана, охлажденному до  $-15-20^{\circ}$ , прибавляют 23,3 г (0,2 моля) хлорсульфоновой кислоты. Смесь выдерживают при этой температуре 30 мин. и нагревают до комнатной температуры, отгоняют при пониженном давлении дихлорэтан и к полученной густой массе добавляют 30% раствор едкого кали до pH 7—7,5. Выпавший при стоянии раствора осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 83—87%.  $R_f$  0,22—0,28. Вещества обнаруживаются в УФ свете.

*3-Алкокситолуол-6-сульфохлориды (III)* получены взаимодействием 0,5 моля II с 130 г (0,625 моля) пятихлористого фосфора по [9]. Более чистые хлорангидриды можно получить перегонкой в форвакууме. 3-Пропокситолуол-6-сульфохлорид, выход 74,6%, т. кип.  $121-122^{\circ}/10^{-3}$  мм,  $d_4^{20}$  1,2568,  $n_D^{20}$  1,5525,  $MR_D$  63,28, выч. 60,72. Найдено %: S 12,65; Cl 14,41.  $C_{10}H_{13}O_3SCl$ . Вычислено %: S 12,89; Cl 13,49. 3-Бутокситолуол-6-сульфохлорид, выход 76,0%; т. кип.  $130-131^{\circ}/10^{-3}$  мм,  $d_4^{21}$  1,2296,  $n_D^{21}$  1,5412,  $MR_D$  67,17, выч. 65,34. Найдено %: S 12,56; Cl 13,27.  $C_{11}H_{15}O_3SCl$ . Вычислено %: S 12,20; Cl 13,49. 3-Амилокситолуол-6-сульфохлорид, выход 75,4%; т. кип.  $142-143^{\circ}/10^{-3}$  мм,  $d_4^{21}$  1,2062,  $n_D^{21}$  1,5402,  $MR_D$  72,01, выч. 69,96. Найдено %: S 11,23; Cl 13,12.  $C_{12}H_{17}O_3SCl$ . Вычислено %: S 11,58; Cl 12,81.

*3-Алкокситолуол-6-сульфамиды (IV)*. Получены взаимодействием 0,2 моля III со 100 мл водного аммиака ( $d$  0,9) [4]. 3-Пропокситолуол-6-сульфамид, выход 85,7%; т. пл.  $84-85^{\circ}$ ,  $R_f$  0,64. Найдено %: C 52,70; H 6,68; N 6,30; S 13,63.  $C_{10}H_{13}NO_3S$ . Вычислено %: C 52,38; H 6,59; N 6,11; S 13,98. 3-Бутокситолуол-6-сульфамид, выход 87,1%; т. пл.  $77-78^{\circ}$ ,  $R_f$  0,65. Найдено %: C 54,11; H 6,93; N 5,74; S 13,01.  $C_{11}H_{17}NO_3S$ . Вычислено %: C 54,27; H 7,04; N 5,76; S 13,18. 3-Амилокситолуол-6-сульфамид, выход 87,3%; т. пл.  $75-76^{\circ}$ ,  $R_f$  0,66. Найдено %: C 56,01; H 7,44; N 5,74; S 12,46.  $C_{12}H_{19}NO_3S$ . Вычислено %: C 55,87; H 7,65; N 5,44; S 12,44. Так же получены остальные сульфамиды, ранее описанные в литературе [10].

*N-(2-Метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилтиомочевины (V—XVI)*. 0,04 моля IV растворяют в смеси 70 мл ацетона и 10 мл 16% раствора едкого натра. К раствору добавляют 0,044 моля соответствующего изотиоцианата, кипятят 6 час., отгоняют ацетон и оставшуюся сиропообразную массу растворяют в 100 мл воды. Раствор подкисляют соляной кислотой до pH 2—3. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70% этанола (табл. 1). Проявитель хроматограмм—реактив Грота.

Таблица 1

## N-(2-Метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилтиомочевины

Соединение	R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				R <sub>f</sub>
					C	H	N	S	C	H	N	S	
V	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	80,3	122—123	43,80	5,23	10,62	23,34	43,78	5,14	10,21	23,37	0,35
VI	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	76,9	115—116	45,38	5,93	9,94	22,56	45,81	5,59	9,71	22,84	0,36
VII	CH <sub>3</sub> O	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	73,3	105—106	47,96	6,03	9,41	20,98	47,66	5,99	9,26	21,20	0,38
VIII	CH <sub>3</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	69,1	73—74	49,14	6,43	9,21	19,86	49,31	6,37	8,87	20,26	0,40
IX	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	45,6	138—139	54,98	5,61	8,21	18,63	54,84	5,28	7,99	13,30	0,44
X	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	77,9	78—79	50,48	6,41	8,62	19,24	50,88	6,71	8,48	19,40	0,42
XI	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67,3	68—69	52,08	6,81	7,98	18,84	52,30	7,02	8,13	18,61	0,44
XII	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH <sub>3</sub>	78,5	94—95	49,56	6,66	9,11	19,94	49,31	6,37	8,87	20,26	0,36
XIII	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64,5	70—71	53,69	7,03	7,98	17,54	53,60	7,31	7,81	17,80	0,46
XIV	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	55,9	83—84	54,76	7,38	7,88	17,00	54,81	7,57	7,52	17,21	0,50
XV	CH <sub>3</sub> CONH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	74,1	142—144	48,99	6,43	12,10	18,31	48,96	6,16	12,34	18,67	0,32
XVI	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	65,3	110—112	51,89	6,63	9,00	21,53	51,97	6,71	9,32	21,34	0,32

Таблица 2

## N-(2-Метил-4-алкоксибензолсульфенил)-N'-алкилмочевины

Соединение	R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %				Вычислено, %				R <sub>f</sub>
					C	H	N	S	C	H	N	S	
XVII	CH <sub>3</sub> O	H	68,8	190—191	44,38	5,10	11,33	13,40	44,25	4,95	11,47	13,13	0,24
XVIII	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	87,6	188—189	46,52	5,57	10,67	12,39	46,50	5,46	10,84	12,41	0,26
XIX	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	86,9	176—177	48,66	6,00	10,95	11,36	48,52	5,92	10,27	11,77	0,27
XX	CH <sub>3</sub> O	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	83,9	182—183	50,60	6,60	10,02	—	50,33	6,34	9,78	—	0,32
XXI*	CH <sub>3</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	84,4	164—165	51,88	6,50	9,02	10,84	51,98	6,71	9,33	10,67	0,34
XXII	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	71,4	177—178	57,41	5,40	8,38	9,89	57,47	5,42	8,59	9,85	0,40
XXIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	67,0	184—185	46,52	5,46	11,12	12,31	46,50	5,77	11,32	11,89	0,25
XXIV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	82,4	153—154	53,52	7,26	8,76	10,21	53,48	7,05	8,91	10,19	0,38
XXV	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	81,6	156—157	54,74	7,69	8,67	—	54,86	7,36	8,53	—	0,40
XXVI	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	CH <sub>3</sub>	85,3	156—157	51,80	6,43	9,11	10,41	51,98	6,71	9,33	10,67	0,32
XVVII	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	81,0	161—162	56,46	7,83	8,18	9,53	56,12	7,67	8,18	9,36	0,41
XXVIII	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	84,1	167—168	57,69	7,80	8,66	8,69	57,28	7,91	7,86	8,99	0,46
XXIX	CH <sub>3</sub> CONH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	75,1	188—189	50,97	6,80	12,56	—	51,36	6,46	12,63	—	0,29
XXX	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70,4	156—157	55,18	7,36	9,96	10,93	54,91	7,09	9,85	11,27	0,27

\* По [12], т. пл. 173—165°.

*N*-(2-Метил-4-алкоксибензолсульфонил)-*N'*-алкилмочевины (XVIII—XXII, XXIV—XXX). К раствору 0,02 моля V—XVI в 100 мл 0,5 *n* раствора едкого натра при перемешивании и 40—50° прикапывают 16 мл перекиси водорода (30%). Раствор выдерживают при этой температуре 30 мин. и подкисляют соляной кислотой до pH 2—2,5. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70% этанола (табл. 2). Вещества на хроматограммах обнаруживаются в УФ свете.

*N*-2-Метил-4-алкоксибензолсульфонилмочевины (XVII, XXIII). Смесь 0,1 моля натриевой соли соответствующего сульфамида и 6 г (0,1 моля) мочевины в хлорбензоле нагревают 20 час. при 110—115°. Отгоняют при пониженном давлении хлорбензол, осадок растворяют в 200 мл воды, к раствору добавляют активированный уголь и кипятят 15—20 мин. Затем раствор отфильтровывают и подкисляют соляной кислотой до pH 3,5—4. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

### ԲԵՆՉՈՒՍՈՒԼՖՈՆԻԼՄԻՉԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱՄԱՆՅՅԱԼՆԵՐ

I. *N*-(ՄԵԹԻԼ-4-ԱԿՕՔՍԻԲԵՆՉՈՒՍՈՒԼՖՈՆԻԼ)-*N'*-ԱԿԻԼՄԻՉԱՆՅՈՒԹԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ Ե ՉԻՊՈԳԼԻԿԵՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՌԵՍՈՒՄԵԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Վ. Ա. ՇԿՈՒԼՅՈՎ, Ս. Լ. ԳՈՉԱՐՈՎ, Ն. Օ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,  
Ժ. Մ. ԲՈՒՆԻԱՏՅԱՆ Ե Զ. Լ. ՄՆՉՈՅԱՆ

3-Ալկօքսիտոլուոլ-6-սուլֆոնիլամիդների և համապատասխան իզոթիոցիանատների փոխազդմամբ ստացված են ֆենոլսուլֆոնիլթիոմիզանյութերի վերջիններս ջրածնի պերօքսիդով օքսիդացնելիս վեր են ածվում *N*-(2-մեթիլ-4-ալկօքսիբենզոլսուլֆոնիլ)-*N'*-ալկիլմիզանյութերի:

Ուսումնասիրված են ստացված միացությունների հիպոգլիկեմիկ հատկությունները:

### BENZENESULPHONYLUREA DERIVATIVES

#### I. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL INVESTIGATION OF *N*-(2-METHYL-4-ALKOXYBENZENESULPHONYL)-*N'*-ALKYLUREAS

V. A. SHKULYOV, S. L. KOCHAROV, N. O. STEPANIAN,  
Zh. M. BUNIATIAN and H. L. MNJOYAN

Benzenesulphonylthioureas have been obtained by the interaction of 3-alkoxytoluene-6-sulphonamides and the corresponding isothiocyanates. These compounds were converted into *N*-(2-methyl-4-alkoxybenzenesulphonyl)-*N'*-alkylureas by oxidation with hydrogen peroxide. The hypoglycemic properties of the obtained compounds have been investigated.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *H. Franke, J. Fuchs*, Dtsch. Med. Wschr., 80, 1449 (1955).
2. *T. P. Gandhi, M. N. Jindal*, Arzneimittel-Forsch., 7, 968 (1971).
3. Общий практикум по орг. химии, Изд. «Мир», М., 1965, стр. 182.
4. *E. H. Huntress, F. H. Carlen*, J. Am. Chem. Soc., 62, 603 (1940).
5. *R. Howorth, A. Lapworth*, J. Am. Chem. Soc., 125, 1299 (1924).
6. *S. Petersen*, Ber., 83, 551 (1950).
7. *Brzozowski, Zdrislaw*, Roczn. Chem., 43 (9), 1761 (1969); [С. А., 72, 21434w (1970)].
8. *В. А. Засосов, Г. Н. Акифьева, Т. А. Веселитская*, Мед. пром. СССР, 1970. 7.
9. Общий практикум по орг. химии, Изд. «Мир», М., 1965, стр. 542.
10. *Ч. Сьютер*, Химия органических соединений серы, ИЛ, М., 1951, ч. II, стр. 291.
11. *М. А. Самохвалова, А. А. Роменский, Г. С. Жуковский, Л. И. Васенев*, Клиническая эндокринология, 20, 7 (1974).
12. *F. J. Marchall, Max. V. Sigal*, J. Org. Chem., 23, 927 (1958).