

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

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

В. А. ШКУЛЕВ, Л. С. АБОВЯН, Н. О. СТЕПАНЯН, Л. Г. САПОНДЖЯН
 и О. Л. МНДЖОЯН

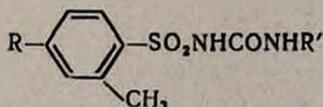
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 11 I 1977

Синтезирован ряд производных N-(2-метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилмочевин и изучена их гипогликемическая активность.

Табл. 3, библиографических ссылок 10.

В продолжение ранее начатой работы по изучению зависимости гипогликемической активности от строения N-(2-метил-4-замещенных бензолсульфонил)-N'-алкилмочевин [1] нами синтезирован ряд соединений с общей формулой



где $R = \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}, \text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}, \text{изо-C}_3\text{H}_7\text{O}, \dots \text{изо-C}_5\text{H}_{11}\text{O}, \text{C}_4\text{H}_9\text{NHCONHSO}_2,$

$R' = \text{изо-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5$

Исходными соединениями для синтеза N-(2-метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилмочевин явились 3-алкокситолуол-6-сульфокислоты [1], получаемые сульфированием хлорсульфоново́й кислоты 3-алкокситолуолов. Однако в случае 3-изопропокситолуола ожидаемая 3-изопропокситолуол-6-сульфокислота была получена с низким выходом (10—15%). Основными же продуктами реакции явились сульфосоединения, образующиеся в результате перегруппировки изопропильной группы и ее отщепления. Наблюдаемая перегруппировка аналогична происходящей при действии хлористого алюминия на 3-изопропокситолуол [2]. Снятый ПМР спектр (δ) реакционной смеси после выделения калиевой соли 3-изопропокситолуол-6-сульфокислоты в области 6,4—7,8 м. д. представляет собой довольно сложную картину, отвечающую резонансным сигналам ароматических протонов, которой можно выделить два наиболее интенсивных синглета при 6,70 и 7,66 м. д. В более сильном поле наблюдается квинтет резонансных сигналов метинового протона изопропильной группы при 3,2 м. д. (в изопропокси группе при 4,9 м. д.)

и дублет протонов метильных групп изопропильной группы при 1,33 м. д., $J=7$ гц (в изопропоксигруппе при 1,4 м. д.). Протоны метильной группы дают ряд сигналов при 2,5—2,7 и 2,6 м. д. в зависимости от положения сульфонильной группы. ТСХ реакционной смеси с использованием в качестве свидетелей предполагаемых продуктов реакции и сопоставление ПМР спектров позволили идентифицировать следующие соединения: *m*-толилсерную кислоту, *m*-крезол-6-сульфо кислоту, 3-окси-4-изопропилтолуол-6-сульфо кислоту, а также сульфатированное производное тимола.

Калиевая соль 3-изопропокситолуол-6-сульфо кислоты была получена нами алкилированием калиевой соли *m*-крезол-6-сульфо кислоты [3] изопропилбромидом.

3-Алкокситолуол-7-сульфамиды

Таблица 1

| R | Выход, % | Т. пл., °C | Найдено, % | | | | Вычислено, % | | | | R_f |
|--------------------------|----------|------------|------------|------|------|-------|--------------|------|------|-------|-------|
| | | | C | H | N | S | C | H | N | S | |
| C_8H_{13} | 86,8 | 74—75 | 57,84 | 7,50 | 5,38 | 11,69 | 57,54 | 7,80 | 5,16 | 11,81 | 0,67 |
| C_7H_{13} | 87,0 | 72—73 | 59,05 | 8,12 | 5,26 | 11,50 | 58,92 | 8,12 | 4,91 | 11,23 | 0,68 |
| <i>изо</i> - C_3H_7 | 76,6 | 76—77 | 51,90 | 6,50 | 6,44 | 13,60 | 52,38 | 6,59 | 6,11 | 13,98 | 0,63 |
| <i>изо</i> - C_4H_9 | 82,4 | 72—73 | 54,13 | 7,00 | 5,47 | 13,02 | 54,30 | 7,04 | 5,76 | 13,18 | 0,64 |
| <i>изо</i> - C_5H_{11} | 85,4 | 68—69 | 56,20 | 7,52 | 5,51 | 12,81 | 56,01 | 7,44 | 5,44 | 12,46 | 0,65 |

Полученные 3-алкокситолуол-6-сульфо кислоты по ранее описанной схеме и методикам [1] были переведены в соответствующие 3-алкокситолуол-6-сульфамиды (табл. 1) и далее в замещенные бензолсульфонилтиомочевины (табл. 2). Окисление последних перекисью водорода в щелочной среде привело к *N*-(2-метил-4-алкоксибензолсульфонил)-*N'*-алкилмочевинам (табл. 3).

Для оценки влияния остатка сульфониалкилмочевины на гипогликемическую активность аналогично были получены соединения XVI и толуол-2,4-дисульфонил-*N*-бутилмочевина (XVII) [10].

Исходный амид для XVII был получен согласно [4], а для XVI—диазотированием по Меервейну [5] 6-амино-*m*-толуолсульфо кислоты [6]. Полученная толуол-2,5-дисульфо кислота через дихлорангидрид была переведена в соответствующий диамид.

Соединение IX было получено взаимодействием 3-метокситолуол-6-сульфамид с фенилизоцианатом [7].

Полученные бензолсульфонилтиомочевины и мочевины были испытаны на гипогликемическую активность. Оказалось, что II и XI не обладают гипогликемической активностью, а III и XII обладают слабым гипогликемическим действием в дозе 250 мг/кг. Увеличение величины алкоксильного радикала приводит к исчезновению гипогликемического и проявлению гипергликемического эффекта (соединения V, VI, XV).

Таблица 2

N-(2-Метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилглюкоцины

| Соединение | R | R' | Выход, % | Т. пл., °C | Найдено, % | | | | Вычислено, % | | | | R _f |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|------------|------------|------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|----------------|
| | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S | |
| I | CH ₃ | <i>н</i> зо-C ₃ H ₇ | 75,3 | 142—144 | 47,48 | 6,03 | 9,41 | 21,01 | 47,66 | 5,99 | 9,26 | 21,20 | 0,41 |
| II | <i>н</i> зо-C ₃ H ₇ | C ₄ H ₉ | 75,1 | 102—103 | 52,64 | 7,28 | 8,47 | 18,40 | 52,30 | 7,02 | 8,13 | 18,61 | 0,42 |
| III | <i>н</i> зо-C ₄ H ₉ | C ₄ H ₉ | 74,2 | 69—71 | 53,04 | 7,56 | 7,90 | 17,55 | 53,60 | 7,31 | 7,81 | 17,89 | 0,46 |
| IV | <i>н</i> зо-C ₆ H ₁₁ | C ₄ H ₉ | 76,9 | 84—86 | 54,72 | 7,60 | 7,57 | 17,50 | 54,81 | 7,57 | 7,52 | 17,21 | 0,48 |
| VI | C ₆ H ₁₃ | C ₄ H ₉ | 76,4 | 55—56 | 55,92 | 7,86 | 7,38 | 16,51 | 56,26 | 7,82 | 7,24 | 16,59 | 0,46 |
| V | C ₇ H ₁₅ | C ₄ H ₉ | 75,8 | 41—42 | 56,96 | 8,24 | 7,13 | 15,89 | 57,64 | 8,05 | 6,99 | 16,01 | 0,47 |
| VII | H ₄ H ₉ NHCSNH ₂ | C ₄ H ₉ | 69,1 | 160—162 | 42,64 | 5,81 | 11,31 | 26,39 | 42,48 | 5,81 | 11,65 | 26,65 | 0,28 |
| VIII | 2,4-(C ₄ H ₉ NHCSNH ₂) ₂ C ₄ H ₃ CH ₃ | | 62,5 | 124—126 | 42,31 | 5,96 | 11,38 | 26,31 | 42,48 | 5,81 | 11,65 | 26,65 | 0,24 |

Таблица 3

N-(2-Метил-4-алкоксибензолсульфонил)-N'-алкилмочевины

| Соединение | R | R' | Выход, % | Т. пл., °C | Найдено, % | | | | Вычислено, % | | | | R _f |
|------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|------------|------------|-----------------|-------------------------------|-------|--------------|-------|-------|-------|----------------|
| | | | | | C | H | N | S | C | H | N | S | |
| | | | | | IX | CH ₃ | C ₈ H ₉ | 64,1 | 146—148 | 56,41 | 5,12 | 8,64 | |
| X | CH ₃ | <i>изо</i> -C ₃ H ₇ | 76,3 | 159—161 | 50,08 | 6,55 | 10,03 | 11,16 | 50,33 | 6,34 | 9,78 | 11,07 | 0,32 |
| XI | <i>изо</i> -C ₃ H ₇ | C ₄ H ₉ | 78,2 | 147—148 | 54,78 | 7,12 | 8,67 | 9,61 | 54,86 | 7,36 | 8,53 | 9,76 | 0,36 |
| XII | <i>изо</i> -C ₄ H ₉ | C ₄ H ₉ | 75,4 | 174—175 | 56,48 | 7,71 | 8,40 | 9,32 | 56,12 | 7,65 | 8,18 | 9,36 | 0,38 |
| XIII | <i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ | C ₄ H ₉ | 76,1 | 169—170 | 56,96 | 7,92 | 7,80 | 9,09 | 57,28 | 7,91 | 7,85 | 8,99 | 0,41 |
| XIV | C ₆ H ₁₃ | C ₄ H ₉ | 75,8 | 179—180 | 58,29 | 8,11 | 7,72 | 8,92 | 58,35 | 8,16 | 7,56 | 8,65 | 0,42 |
| XV | C ₇ H ₁₅ | C ₄ H ₉ | 78,3 | 177—178 | 59,69 | 8,21 | 7,55 | 8,63 | 59,35 | 8,36 | 7,28 | 8,34 | 0,44 |
| XVI | C ₄ H ₉ NHCONHSO ₂ | C ₄ H ₉ | 65,1 | 216—218 | 45,39 | 6,35 | 12,56 | 14,55 | 45,54 | 6,29 | 12,49 | 14,32 | 0,21 |

Исключение составляет соединение XIV, не обладающее гипергликемическим действием.

Соединения XVI и XVII также не проявляют заметного гипергликемического действия.

Указанные соединения также проявляют мутагенную активность, о чем будет сообщено дополнительно.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на аппарате «Varian A-60» в D₂O. ТСХ проведена на пластинках «Силуфол UV-254», подвижная фаза для калиевых солей сульфокислот—бутанол-этанол-аммиак-вода (30 : 10 : 2 : 8), а для амидов, бензолсульфонилтиомочевин и мочевины—бутанол-аммиак (7:3).

3-Изопропокситолуол-6-сульфонат калия. К суспензии алкоголята *m*-крезол-6-сульфоната калия, полученной из 113,08 г (0,5 моля) *m*-крезол-6-сульфоната калия и 28,05 г (0,5 моля) КОН в 1 л абс. спирта, прикапывают при нагревании на водяной бане и перемешивании 76,87 г (0,625 моля) изопропилбромид. Смесь кипятят еще 5 час., отгоняют спирт и непрореагировавший изопропилбромид. Сырой остаток растворяют в 200 мл горячей воды. Выделившийся 3-изопропокси-6-сульфонат калия отфильтровывают и высушивают на воздухе. Выход 56,5%. R_f 0,54, проявитель—бромкрезоловый зеленый.

Толуол-2,5-дисульфонат калия. Растворяют 18,7 г (0,1 моля) 6-амино-*m*-толуолсульфокислоты в 100 мл 1 *n* раствора соды и добавляют 100 мл 1 *n* раствора нитрита натрия. Полученный раствор приливают к смеси 125 мл 2 *n* соляной кислоты и 100 г льда. Выпавший осадок отфильтровывают и переносят в 90 мл конц. соляной кислоты. Полученную суспензию прибавляют к смеси 2 г CuCl в 150 мл 30% раствора SO₂ в ледяной уксусной кислоте и поддерживают при 40°. По окончании выделения азота (около 4 час.) реакционную смесь выпаривают в вакууме досуха и растворяют в 30% горячем растворе КОН. Выделившиеся кристаллы толуол-2,5-дисульфоната калия отфильтровывают и сушат при 100°. Выход 72,4%, R_f 0,42, проявитель—бромкрезоловый зеленый.

m-Толлилсерная кислота получена согласно [8], R_f 0,40. Аналогично осуществлено сульфатирование тимола, R_f 0,48. Подвижная фаза—бутанол-аммиак (7 : 3).

3-Окси-4-изопропилтолуол-6-сульфонат калия получен по [9]. R_f 0,61.

N-(2-Метил-4-метоксибензолсульфонил)-*N*-фенилмочевина (IX). К раствору 10 г (0,05 моля) 3-метокситолуол-6-сульфамида в 50 мл ацетона при перемешивании медленно прикапывают 5,95 г (0,05 моля) фенилизотиоцианата и раствор 2 г (0,05 моля) КОН в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 часа, удаляют ацетон при пониженном давлении и остаток растворяют в 50 мл воды. Раствор фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 2,5—3. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта (табл. 3).

ԲԵՆԶՈՒՍՈՒԼՖՈՆԻԼՄԻՋԱՆՑՈՒԹՅՐԻ ԱՍԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

11. N-2-ՄԵԹԻԼ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՒՍՈՒԼՖՈՆԻԼ-N'-ԱԿԻԼՄԻՋԱՆՑՈՒԹՅՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՀԻՊՊԳԼԻԿԵՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Վ. Ա. ՇԿՈՒԼՅՈՎ, Լ. Ս. ԱՐՈՎՅԱՆ, Ե. Ս. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Լ. Գ. ՍԱՊՈՆՋՅԱՆ և Հ. Լ. ՄՆՋՅԱՆ

Յ- Ալկոքսիտոլուոլ-6-սուլֆոնիլամիդների և համապատասխան իզոթիոցիանատների փոխադրմամբ ստացված են բենզոլսուլֆոնիլթիոմիդանյութեր: Վերջիններս ջրածնի պերօքսիդով օքսիդացված են N-(2-մեթիլ-4-ալկոքսիբենզոլսուլֆոնիլ)-N'-արկիլմիդանյութերի: Ուսումնասիրված են 3-ալկոքսիտոլուոլի սուլֆուրացման ժամանակ ընթացող վերախմբավորման արգասիքները:

Ուսումնասիրված է ստացված միացությունների հիպոգլիկեմիկ ակտիվությունը:

BENZENESULPHONYLUREA DERIVATIVES

II. SYNTHESIS AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY INVESTIGATION OF N-(2-METHYL-4-ALKOXYBENZENESULPHONYL)-N'-ALKYLUREAS

V. A. SHKULYOV, L. S. ABOVIAN, N. O. STEPANIAN, L. G. SAPONJIAN
and H. L. MNJOYAN

Benzenesulphonylthioureas have been synthesized by the interaction of 3-alkoxytoluene-6-sulphonamides and the corresponding isothiocyanates. Further they have been oxidized to N-(2-methyl-4-alkoxybenzenesulphonyl)-N'-alkylurea with hydrogen peroxide.

A study of the rearrangement products obtained during sulphonation of 3-alkoxytoluene has been conducted.

The hypoglycemic activity of the obtained compounds has been investigated.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. А. Шкулев, С. Л. Кочаров, Н. О. Степанян, Ж. М. Бунатян, О. Л. Мнджоян, Арм. хмы. ж., 31, 614 (1978).
2. R. A. Smith, J. Am. Chem. Soc., 55, 849 (1933).
3. Ad. Claus, J. Krause, Ber., 20, 3089 (1887).
4. W. P. Wynne, J. Bruce, J. Chem. Soc., 73, 731 (1898).
5. H. Meerwein, G. Dittmar, K. Gollner, K. Hafner, F. Mensh, O. Steinfurt, Ber., 90, 841 (1957).
6. Свят. орг. преп., ИЛ, М., сб. 4, 1953, стр. 477.
7. S. Peterson, Ber., 83, 551 (1950).
8. R. D. Haworth. A. Lapworth, J. Chem. Soc., 125, 1303 (1924).
9. Ad. Claus, J. Krause, J. Prakt. Chem., (2), 43, 345 (1891).
10. H. Rusching, G. Korger, W. Aumüller, H. Wagner, R. Weger, A. Bänder und J. Scholz, Arzneimittel-Forsch., 8, 448 (1958).