

## Quasi-Wittig-Reaktionen mit *N*-Sulfinylverbindungen

### III.\* Darstellung weiterer *N*-Sulfonylguanidine

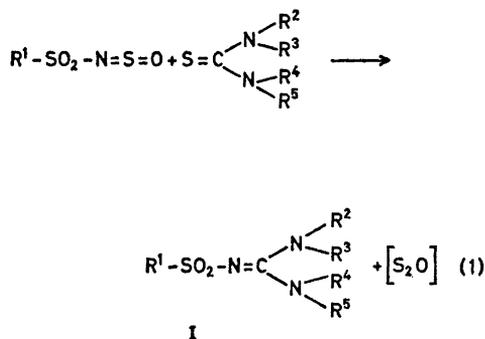
ALEXANDER SENNING

*Chemisches Institut der Universität Aarhus, Aarhus C, Dänemark*

Es wurden 25 neue *N*-Sulfonylguanidine dargestellt, teils mit Hilfe der Quasi-Wittig-Reaktion zwischen *N*-Sulfinylsulfonamiden und Thioharnstoffen, teils durch Umsetzung unsubstituierter Sulfonamide mit *S*-Methylisothioharnstoffen. Tautomerieprobleme wurden mit Hilfe der NMR-Spektroskopie gelöst.

Nachdem das bereits früher dargestellte *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*N''*-(*p*-toluolsulfonyl)-guanidin<sup>1</sup> im Mäuseversuch eine gewisse Schutzwirkung gegen lethale Dosen Röntgenstrahlen gezeigt hatte, nahmen wir uns vor, eine grössere Anzahl von *N*-Sulfonylguanidinen darzustellen und auf ihre biologischen Eigenschaften zu untersuchen.

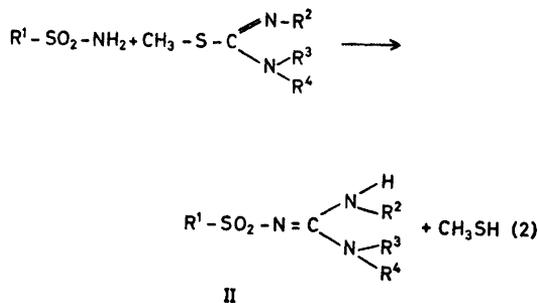
Wie wir bereits früher feststellen konnten,<sup>1</sup> sind die Ausbeuten der Quasi-Wittig-Reaktion (1) am günstigsten bei hochsubstituierten, insbesondere



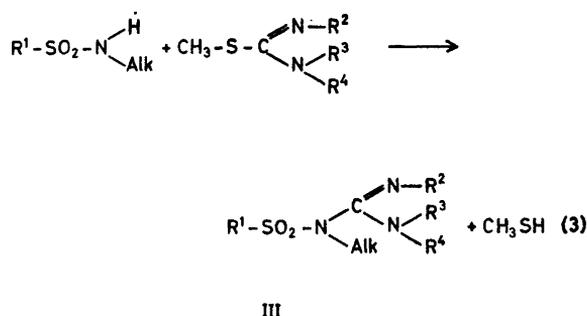
tetrasubstituierten Thioharnstoffen, während sie bei niedrigsubstituierten Thioharnstoffen zu wünschen übrig lassen. Aus diesem Grunde benutzten wir zur Darstellung niedrigsubstituierter *N*-Sulfonylguanidine ein zweites Verfahren, das unseres Wissens bisher nur mit Amin<sup>3</sup>, nicht aber mit Sulfonamiden durchgeführt worden war. Man überführt den Thioharnstoff mit

\* II. Mitteilung siehe Literaturzitat.<sup>2</sup>

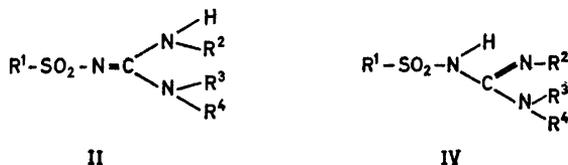
Dimethylsulfat und Base in den entsprechenden *S*-Methylisothioharnstoff und erhitzt diesen in einem geeigneten Lösungsmittel mit dem Sulfonamid. Dabei wird Methylmercaptan abgespalten und man erhält das *N*-Sulfonylguanidin *II*.



Die entsprechende Reaktion (3) mit *N*-Alkylsulfonamiden ist stark erschwert und ebenso wie bei der analogen Aminreaktion<sup>4</sup> erhält man auch bei erhöhten Temperaturen und in Abwesenheit von Lösungsmitteln kein Produkt *III*.



Während die Lage der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung in den peralkylierten Verbindungen *I* ( $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 \neq H$ ) fixiert ist, hat man bei den niedriger substituierten Verbindungen, z.B. *I* ( $R^5 = H$ ) zwischen den Tautomeren *II* und *IV* zu unterscheiden. In den von uns untersuchten Fällen konnten wir feststellen, dass es sich einerseits nicht um Tautomerengemische, sondern um einheitliche Stoffe handelt und dass man, von einem bestimmten Sulfonamid ausgehend, z.B. nach (1) mit *N,N,N'*-Trimethylthioharnstoff und nach (2) mit *N,N,N',S*-Tetramethylisothioharnstoff dasselbe Produkt erhält. Bei früheren Gelegenheiten<sup>1</sup> haben wir andere Sulfonylguanidine ohne Beweis



intuitiv analog *II* formuliert. Die Richtigkeit dieser Annahme konnten wir jetzt anhand der NMR-Spektren nachprüfen. In den NMR-Spektren von

*I e* und *I i* (siehe Versuchsteil) beobachtet man die für *II* zu erwartende Aufspaltung der Signale der *N*-Methyl- bzw. *N*-Methylenprotonen auf Grund der Kopplung mit den *N*-H-Protonen.

Die biologische Prüfung der hier beschriebenen Verbindungen (die noch nicht ganz abgeschlossen ist) zeigte keine interessanten Wirkungen. Folgende Verbindungen zeigten immerhin schwache Wirkungen: *I a* (in hohen Dosen geringe Antialdosteronwirkung), *I e* (deutlich fungicid gegenüber *Fusarium culmorum*), *I j* (in hohen Dosen Diuresewirkung und geringe choleretische Wirkung), *I k* (schwache cytostatische Wirkung) und *I x* (in hohen Dosen geringe antihypertensive Wirkung).

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die nachstehend aufgeführten Sulfonylguanidine wurden zum Teil aus den entsprechenden Thioharnstoffen und *N*-Sulfinylsulfonamiden (Reaktion (1))<sup>1</sup> und zum Teil aus den entsprechenden *S*-Methylisothioharnstoffen und Sulfonamiden (Reaktion (2)) dargestellt.

Zu Reaktion (1): Äquimolare Mengen des substituierten Thioharnstoffs und des *N*-Sulfinylsulfonamids werden in Benzol am Rückfluss erhitzt, bis die kräftige Schwefeldioxidentwicklung aufhört. Nach Abdestillieren des Benzols wird mit 2 N Natronlauge digeriert und anschliessend umkristallisiert. Bei den Acylderivaten *I c*, *I m* und *I q* unterbleibt die Behandlung mit Base, da sonst die Acylgruppen hydrolysieren.

Zu Reaktion (2): Äquimolare Mengen des substituierten *S*-Methylisothioharnstoffs und des Sulfonamids werden in siedendem Xylol bis zur Beendigung der Methylmercaptanentwicklung erhitzt. Nach Abdestillieren des Xylols wird mit 2 N Natronlauge digeriert und anschliessend umkristallisiert.

*I a*:  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Methode (1), Ausbeute 33 %, F: 130,5–132° (aus Toluol/Äther). (Gef. C 34,04; H 7,00. Ber. für  $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 33,51; H 7,31).

*I b*:  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$ , Methode (1), Ausbeute 44 %, F: 112–114° (aus Äthanol). (Gef. C 38,08; H 7,76; N 21,82; S 16,65. Ber. für  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 37,28; H 7,82; N 21,74; S 16,59).

*I c*:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{CO}$ ,  $R^3 = R^4 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $R^5 = \text{CH}_2\text{CO}$ , Methode (1), Ausbeute 4 %, F: 118,5–119,5° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 40,02; H 5,10. Ber. für  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C 38,86; H 5,30).

*I d*:  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $R^4 = R^5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ , Methode (1), Ausbeute 69 %, F: 184–186° (aus Acetonitril). (Gef. C 43,56; H 6,68. Ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C 43,31; H 6,90).

*I e*:  $R^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Methode (2), Ausbeute 50 %, F: 125–126° (aus Äther/Äthanol). (Gef. C 28,56; H 5,55. Ber. für  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 28,10; H 5,66).

*I f*:  $R^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$ , Methode (1), Ausbeute 44 %, F: 99,5–100,5° (aus Äther/Äthanol). (Gef. C 33,78; H 6,34. Ber. für  $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 31,64; H 6,20).

*I g*:  $R^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Methode (2), Ausbeute 76 %, F: 151–152° (aus 80 % Äthanol). (Gef. C 25,60; H 4,21. Ber. für  $\text{C}_4\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 24,31; H 4,08).

*I h*:  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$ , Methode (1), Ausbeute 19 %, F: 86–87° (aus Äthanol/Äther). (Gef. C 41,30; H 7,68. Ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 40,56; H 8,27).

*I i*:  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Methode (2), Ausbeute 73 %, F: 153–154° (aus Äthanol/Benzol). (Gef. C 52,42; H 6,66. Ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 51,74; H 6,71).

*I j*:  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = n-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = n-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Methode (2), Ausbeute 7 %, F: 70–72° (aus abs. Äthanol/Äther). (Gef. C 57,86; H 7,97. Ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 57,85; H 8,09).

*I k*:  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$ , Methode (1), Ausbeute 54 %, F: 98,5–100,5° (aus Toluol). (Gef. C 52,24; H 6,33. Ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : C 51,74; H 6,71).

*I l*:  $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Methode (1), Ausbeute

10 %, F: 185° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 48,21; H 4,84. Ber. für  $C_9H_{11}N_3O_2S$ : C 47,98; H 4,92).

*I m*:  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = CH_3CO$ ,  $R^3 = R^4 = -CH_2CH_2-$ ,  $R^5 = CH_3CO$ , Methode (1), Ausbeute 9 %, F: 149–150,5° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 50,58; H 4,68. Ber. für  $C_{13}H_{15}N_3O_2S$ : C 50,48; H 4,89).

*I n*:  $R^1 = p-CH_3C_6H_4$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = C_2H_5$ ,  $R^5 = H$ , Methode (2), Ausbeute 60 %, F: 138–140° (aus Äthanol/Äther). (Gef. C 53,67; H 6,71. Ber. für  $C_{14}H_{19}N_3O_2S$ : C 53,74; H 6,76).

*I o*:  $R^1 = p-CH_3C_6H_4$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$ ,  $R^5 = H$ , Methode (1), Ausbeute 12 %, F: 111–113,5° (aus Äthanol/Äther). (Gef. C 51,65; H 6,48. Ber. für  $C_{11}H_{17}N_3O_2S$ : C 51,74; H 6,71).

*I p*:  $R^1 = p-CH_3C_6H_4$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = -CH_2CH_2-$ ,  $R^5 = H$ , Methode (1), Ausbeute 11 %, F: 233–236° (aus Acetonitril). (Gef. N 17,52; S 13,32. Ber. für  $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ : N 17,56; S 13,40).

*I q*:  $R^1 = p-CH_3C_6H_4$ ,  $R^2 = CH_3CO$ ,  $R^3 = R^4 = -CH_2CH_2-$ ,  $R^5 = CH_3CO$ , Methode (1), Ausbeute 17 %, F: 140–144° (aus Toluol). (Gef. C 51,74; H 5,28. Ber. für  $C_{14}H_{17}N_3O_2S$ : C 52,01; H 5,30).

*I r*:  $R^1 = p-CH_3C_6H_4$ ,  $R^2 = R^3 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $R^4 = R^5 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , Methode (1), Ausbeute 19 %, F: 119–120° (aus Äther/Äthanol). (Gef. C 62,57; H 7,80. Ber. für  $C_{18}H_{27}N_3O_2S$ : C 61,86; H 7,79).

*I s*:  $R^1 = p-ClC_6H_4$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$ , Methode (1), Ausbeute 36 %, F: 105–106,5° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 46,70; H 5,69. Ber. für  $C_{11}H_{16}ClN_3O_2S$ : C 45,58; H 5,57).

*I t*:  $R^1 = p-ClC_6H_4$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = -CH_2CH_2-$ ,  $R^5 = H$ , Methode (1), Ausbeute 17 %, F: 212–214° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 41,87; H 3,80. Ber. für  $C_9H_{10}ClN_3O_2S$ : C 41,62; H 3,88).

*I u*:  $R^1 = p-CH_3OC_6H_4$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = C_2H_5$ ,  $R^5 = H$ , Methode (2), Ausbeute 53 %, F: 111–112° (aus abs. Äthanol/Äther). (Gef. C 51,03; H 6,73. Ber. für  $C_{14}H_{19}N_3O_2S$ : C 50,52; H 6,71).

*I v*:  $R^1 = p-CH_3OC_6H_4$ ,  $R^2 = n-C_4H_9$ ,  $R^3 = H$ ,  $R^4 = n-C_4H_9$ ,  $R^5 = H$ , Methode (1), Ausbeute 24 %, F: 106–107° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 55,28; H 7,31. Ber. für  $C_{16}H_{27}N_3O_2S$ : C 56,28; H 7,97).

*I w*:  $R^1 = p-CH_3OC_6H_4$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$ ,  $R^5 = H$ , Methode (2), Ausbeute 73 %, F: 120–121° (aus abs. Äthanol/Äther). (Gef. C 49,09; H 6,15. Ber. für  $C_{11}H_{17}N_3O_2S$ : C 48,68; H 6,32).

*I x*:  $R^1 = p-CH_3OC_6H_4$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = -CH_2CH_2-$ ,  $R^5 = H$ , Methode (1), Ausbeute 31 %, F: 195,5–196,5° (aus abs. Äthanol). (Gef. C 47,20; H 4,99. Ber. für  $C_{10}H_{13}N_3O_2S$ : C 47,04; H 5,13).

*I y*:  $R^1 = p-CH_3CONHC_6H_4$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$ ,  $R^5 = H$ , Methode (2), Ausbeute 19 %, F: 171–173° (aus Acetonitril). (Gef. C 48,84; H 6,05. Ber. für  $C_{12}H_{16}N_4O_2S$ : C 48,30; H 6,08).

NMR-Spektren (gemessen in  $CDCl_3$  mit einem Varian A 60-Spektrographen):

*I e*:  $-NHCH_3$ -Gruppe: Dublett bei 7,05  $\tau$ ;  $J_{CH_3,NH}$  5,2 Hz.

*I i*:  $-NHCH_2CH_3$ -Gruppe: Quintett bei 6,80  $\tau$  (statt des zu erwartenden Oktetts wegen der Ähnlichkeit der Kopplungskonstanten);  $J_{CH_3,NH}$  5,4 Hz (gemessen mit Spinentkopplung);  $J_{CH_2,CH}$  7,2 Hz (gemessen mit Spinentkopplung).

Die Integrale und übrigen chemischen Verschiebungen hatten die erwarteten Werte.

Ich danke dem Institutsvorstand, Herrn Professor Dr. Hakon Lund, für die Bereitstellung von Institutsmitteln. Den Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen (Deutschland), bin ich für pharmakologische Untersuchungen sowie dem Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C. (Vereinigte Staaten), für die Prüfung auf Strahlenschutz- und Antimalariawirkung zu Dank verpflichtet. Herr Hans I. Spanggaard und Fräulein Tove Willum Jensen nahmen mit Geschick und Interesse an der Ausführung der Versuche teil.

#### LITERATUR

1. Senning, A. *Acta Chem. Scand.* **18** (1964) 1958.
2. Senning, A. *Acta Chem. Scand.* **19** (1965) 1755.
3. Rathke, B. *Ber.* **14** (1881) 1774.
4. Lecher, H. und Graf, F. *Ber.* **56** (1923) 1326.

Eingegangen am 19. Dezember 1966.