

Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacylderivate von Hydroxy- und Oxo-cycloalkanen als potentielle Antidiabetica

8. Mitt.: 3-*endo*-Tosylureido-norcampher und *cis*-3-*endo*-Tosylureido-norborneol

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 29. Juli 1969)

Im Rahmen umfangreicherer Untersuchungen über (2)-Tosylureidoketone und -alkohole¹ wurden die Titelverbindungen auf dem aus der Formelübersicht ersichtlichen Wege hergestellt.

Arylsulfonylureido and Arylsulfonylamido Derivatives of Hydroxy- and Oxocycloalkanes as Potential Antidiabetics, VIII: 3-endo-Tosylureidonorcamphor and cis-3-endo-Tosylureidonorborneol

Reaction of 3-*endo*-aminonorcamphor(III) and of *cis*-3-*endo*-aminorborneol (IV, through an oxazolidon derivative, VII) with tosylisocyanate gave the title compounds VI and VIII, resp.

Norcampher (I) wurde mit Isoamylnitrit zum Isonitroso-norcampher (II) kondensiert (Vers. 1), der als Rohprodukt mit Zn und NaOH zum 3-*endo*-Amino-norcampher (III) reduziert wurde (Vers. 2). (III) wurde mit Tosylisocyanat in *DMF* zum 3-*endo*-Tosylureido-norcampher (VI) umgesetzt (Vers. 3) (über dessen sterische Zuordnung s. unten).

Der Isonitroso-norcampher (II) lieferte dagegen mit LiAlH₄ in Äther ein Gemisch der stereoisomeren 3-Amino-norborneole. Durch Kristallisation der Chlorhydrate aus Alkohol/Aceton wurde als einziges Reinprodukt das *cis*-3-*endo*-Amino-norborneol (IV) erhalten (27%, Vers. 4). Mit Phosgen in Gegenwart von Bleicarbonat wurde IV zum Oxazolidon V cyclisiert (Vers. 5), das mit Tosylisocyanat in Toluol in das N-Tosylamidocarbonyloxazolidon (VII) verwandelt wurde (Vers. 6). Der Oxazolidonring in VII wurde mit NaOH geöffnet (Vers. 7) und das

¹ Vorangehende Mitt.: H. Bretschneider et al., Mh. Chem. **100**, 2122—2141 (1969); l. c. **101**, 610 ff. (1970).

daraus resultierende *cis*-3-*endo*-Tosylureido-norborneol (VIII) mit Chromsäure zum 3-*endo*-Tosylureido-norcampfer (VI) oxydiert, der mit dem Produkt aus 3-Amino-norcampfer und Tosylisocyanat ident war (Vers. 8).

Die sterische Zuordnung der beschriebenen Verbindungen wurde auf Grund der Protonenresonanzspektren der Verbindungen V, VI, VII und VIII getroffen.

2,3-disubstituierte Norbornanderivate sind gut untersucht^{2, 3, 4}. Die Raumisomeren unterscheiden sich charakteristisch in den Kopplungskonstanten J der H-Atome an C-1, C-2, C-3 und C-4 (1, 2, 3, 4) und sind an Hand der beobachteten Werte identifizierbar (Tabelle).

| Die Angaben <i>exo</i> -, <i>endo</i> - in der Tabelle beziehen sich auf die jeweiligen H-Atome | Lit. ² | Lit. ³ | unsere Werte |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| $J_{1,2 \text{ } exo} = J_{4,3 \text{ } exo}$ | 3—5 | 2,9—4,3 | 4—4,6 |
| $J_{1,2 \text{ } endo} = J_{4,3 \text{ } endo}$ | 0 | 0 | |
| $J_{2 \text{ } exo, 3 \text{ } exo}$ | 8,9—11,4 | 9,3—9,5 | 10 |
| $J_{2 \text{ } endo, 3 \text{ } endo}$ | 5,8— 7,7 | 6,8—7,1 | |
| $J_{2 \text{ } exo, 3 \text{ } endo} = J_{2 \text{ } endo, 3 \text{ } exo}$ | 2,1— 5,8 | 2,6—2,9 | |

Aus den gefundenen Werten von $J_{1, 2}$ bzw. $J_{3, 4} = 4 - 4,6$ cps und $J_{2, 3} = 10$ cps ergibt sich eindeutig die *endo*-*cis*-Anordnung der Substituenten in 2,3-Stellung*.

Der Firma Hoffmann-LaRoche AG, Wien und Basel, sei auch an dieser Stelle verbindlich für ihr förderndes Interesse gedankt.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Isonitroso-norcampfer* (II)

Zu einer Aufschlammung von 24 g 50proz. NaH-Suspension in 100 ml Benzol wurde unter Umschütteln eine Mischung von 150 ml tert. Butyl-

* Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian HR 100 (100 MHz) in $CDCl_3$ oder $CDCl_3$ -*DMSO* aufgenommen. Die eindeutige Zuordnung der Signale für H_1 , H_2 , H_3 und H_4 erfolgte neben den Werten für die chemische Verschiebung durch Doppelresonanz. In V und VIII wurde zusätzlich durch Doppelresonanz mit dem NH-Signal bzw. Tripelresonanz dessen Kopplung mit H_3 aufgehoben. Wir danken Herrn Dr. G. Englert der Fa. Hoffmann-LaRoche, Basel, herzlich für Aufnahme und Interpretation der Spektren.

² P. Laszlo und P. v. R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1171 (1964).

³ P. M. Subramanian, M. T. Emerson und N. A. LeBel, J. Org. Chem. **30**, 2624 (1965).

⁴ Vgl. entsprechende Daten in der Campherreihe: F. A. L. Anet, Canad. J. Chem. **39**, 789 (1961).

alkohol und 100 ml Benzol gefügt. Nach 24 Stdn. (bei 20°) wurde am Rotavapor bei 80° Badtemp. bis zum konstanten Gewicht eingedampft.

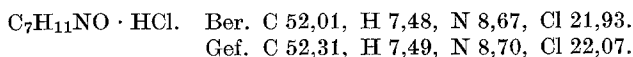
Eine Lösung von 27,5 g Norcampher und 32,5 g Isoamylnitrit in 150 ml Benzol + 50 ml absol. Äther wurde in einem Dreihalskolben mit Rührer und Thermometer durch äußere Kühlung (Eis—Kochsalz) auf — 10° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde das Na-*t*-butylat portionsweise eingetragen, wobei die Zugabegeschwindigkeit derart geregelt wurde, daß die Temperatur im Kolben nicht über — 8° anstieg. Nach Beendigung der *t*-Butylatzugabe wurde noch 1 Stde. bei — 10° weitergerührt und dann bei — 5° über Nacht stehengelassen.

Am nächsten Morgen wurde in 500 ml Eiswasser eingerührt, die wäßr. Phase 2mal mit je 300 ml Äther gewaschen und mit eiskalter verd. HCl angesäuert. Der ölig ausgefallene Isonitrosonorcampher wurde durch 2maliges Ausschütteln in Äther übergeführt, die vereinigten Ätherextrakte mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft (27,8 g zähes, gelbliches Öl).

Vers. 2: *endo-3-Amino-norcampher* · HCl (III)

5,05 g roher Isonitrosonorcampher wurden in verd. NaOH aus 10 g NaOH und 60 ml Wasser gelöst. Unter Rühren und äußerer Kühlung mit Eiswasser wurden innerhalb 5 Min. 15 g Zinkstaub eingetragen. Nach weiteren 15 Min. wurden 150 ml Äther zugegeben und noch 10 Min. weitergerührt. Der Äther wurde abdekantiert und die basischen Bestandteile mit Äther/HCl gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Alkohol/Aceton kristallisiert; 0,8 g eines bei 205—210° unter Zersetzung schmelzenden Chlorhydrates. Dieses reagiert in wäßr. oder alkoh. Lösung stark sauer.

Es wurde filtriert, die Mutterlauge mit Äther knapp bis zur beginnenden Trübung versetzt und bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach 2 Tagen wurde das Kristallisat abfiltriert und aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. 1,1 g, Schmp. 171—174°.



Carbonylbande: 5,72 cm⁻¹ (KBr).

Vers. 3: *endo-3-Tosylureido-norcampher* (VI)

1,1 g 3-Amino-norcampher · HCl wurden in 5 ml DMF gelöst und 1,4 g Tosylisocyanat in 3 ml DMF zugefügt. Durch Kühlen unter der Wasserleitung wurde ein Ansteigen der Temperatur auf mehr als etwa 40° verhindert. Nach 3 Stdn. bei 20° wurde auf Eis gegossen, 20 ml 1*n*-NaOH wurden zugefügt und 2mal ausgeäthert. Die wäßr. Phase wurde mit verd. Essigsäure angesäuert und VI durch Anreiben kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert. 0,6 g Schmp. und Mischschmp. mit dem nach Vers. 8 erhaltenen *endo-3-Tosylureidonorcampher*: 202°. Das Infrarotspektrum war ident mit dem des nach Vers. 8 erhaltenen VI.

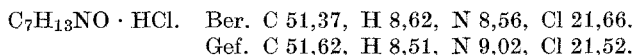
Vers. 4: *endo-cis-3-Amino-norborneol* · HCl (IV)

27,5 g rohes Oximinoketon II wurden in 100 ml absol. Äther gelöst und zur gerührten Suspension von 15 g LiAlH₄ in 400 ml Äther getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 4 Stdn. gekocht.

Durch tropfenweise Zugabe von Wasser in das kochende Reaktionsgemisch wurde zersetzt, anschließend wurde verd. KOH zugegeben, bis sich die äther. Lösung glatt vom Salzniederschlag dekantieren ließ.

Mit Äther/HCl wurden die basischen Bestandteile als Chlorhydrate gefällt, filtriert und aus Alkohol (70 ml) + Aceton (150 ml) kristallisiert: 8,5 g, Schmp. 230—250° (u. Zers.).

Zur Analyse wurde nochmals aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert; Schmp. 255—260° (u. Zers.).



Die durch Zerlegen des Hydrochlorides mit K_2CO_3 -Lösung und Extraktion mit Äther gewonnene Base ist in Wasser leicht, in Äther mittelgut löslich. Die äther. Lösung trübt sich bald bei Luftzutritt durch Carbonatbildung.

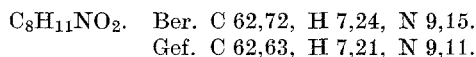
Das Aminonorborneol kristallisiert aus Äther in wachsartigen Schuppen. Schmp. 160°, wobei starke Sublimation schon ab 80° beobachtet wurde.

Vers. 5: 3-Oxa-5-aza-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]decan-4-on („Oxazolidon“, V)

6 g 3-Aminonorborneol · HCl wurden in 20 ml Wasser gelöst, mit 30proz. NaOH alkalisch gemacht und die freigesetzte Base in Benzol aufgenommen. Das Benzol wurde im Vak. entfernt, der Rückstand in 40 ml Toluol gelöst, 19 g PbCO_3 wurden zugefügt und 30 ml einer 20proz. Lösung von COCl_2 in Toluol tropfenweise innerhalb 45 Min. in die gerührte Suspension eingetragen, wobei ein Temperaturanstieg auf etwa 50° beobachtet wurde.

Anschließend wurde noch 2 Stdn. bei 20° gerührt, filtriert, der Niederschlag 2mal mit je 70 ml Essigester ausgekocht und die vereinigten Filtrate im Vak. eingengt, bis Kristallisation einsetzte. Es wurde auf 0° gekühlt, filtriert, erst mit Toluol und dann mit Petroläther (PÄ) gewaschen; Ausb. 4,2 g.

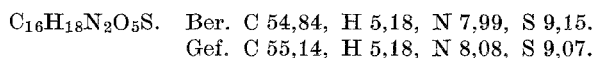
Zur Analyse wurde 2mal aus Aceton/PÄ umkristallisiert; Schmp. 137 bis 139°.



NMR (CDCl_3): $\delta = 2,38$ br (H_4); 2,55 br (H_1); 3,88 2 Doublette (H_3), DR mit H_4 gibt 1 Doublett mit $J = 10$ Hz, DR mit H_2 gibt 1 Doublett mit $J = 4,6$ Hz; 4,73 2 Doublette (H_2) DR mit H_1 gibt 1 Doublett mit $J = 10$ Hz.

Vers. 6: Tosylamid der 4-Oxo-3-oxa-5-aza-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]decan-5-carbonsäure (VII)

3 g VI wurden mit 4,3 g Tosylisocyanat (20% Überschuß) in 30 ml Toluol 3 Stdn. gekocht. Der Vakuumindampfstrest wurde aus Äther/PÄ kristallisiert; Ausb. 5,2 g. Zur Reinigung wurde aus Aceton—Äther umkristallisiert. 4,2 g, Schmp. 140—142°.



Die Verbindung zeigt nur 1 Carbonylbande bei 5,75 (KBr).

NMR (CDCl_3): $\delta = 2,64$ (H_1); $2,73$ (H_4); $4,22$ 2 Doublette $J = 4,6$ Hz (H_3), bei DR mit H_4 1 Doublett mit $J = 10$ Hz; $4,72$ 2 Doublette mit $J = 4,6$ Hz (H_2) bei DR mit H_1 1 Doublett mit $J = 10$ Hz.

Vers. 7: *endo-cis-3-Tosylureido-norborneol* (VIII)

3,5 g VII wurden in 70 ml *n*-NaOH 3 Stdn. am Wasserbad gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit verd. Essigsäure angesäuert und der Niederschlag aus 150 ml Essigester kristallisiert; 1 g. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert, Schmp. $196-198^\circ$.

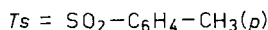
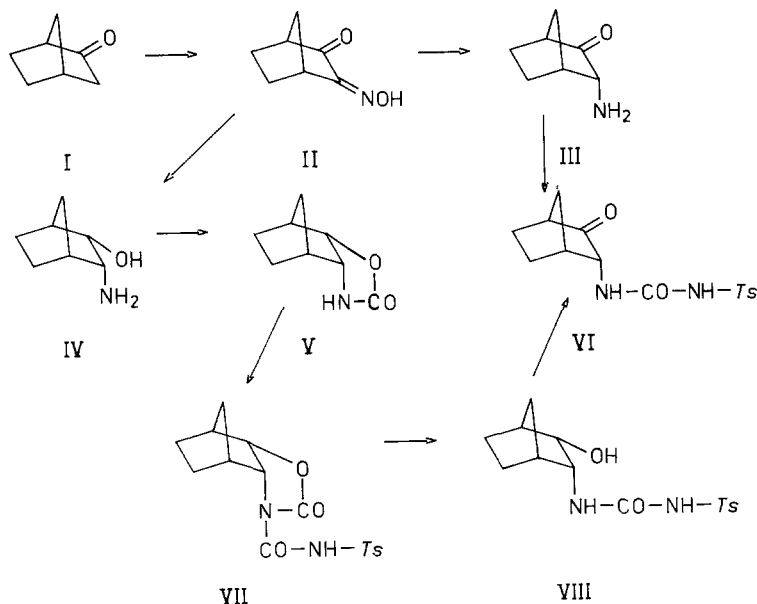
$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 55,52, H 6,21, N 8,64, S 9,89.

Gef. C 55,68, H 6,21, N 8,61, S 9,83.

Carbonylbande $5,95$ (KBr).

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$): H_1 und H_4 erscheinen nicht aufgelöst bei $\delta = 2,3$. H_3 : Multipllett $3,58$, DR mit dem NH-Signal (Doublett) bei $6,66$ gibt 2 Doublette mit $J = 4$ Hz.

TR mit $\text{H}_1 + \text{H}_4$ und NH-Signal gibt 1 Doublett mit $J = 10$ Hz. $4,00$ Multipllett (H_2) DR mit $\text{H}_1 + \text{H}_4$ -Signal gibt Doublett mit $J = 10$ Hz.



Vers. 8: *endo-3-Tosylureido-norcampher* (VI)

0,5 g Tosylureidonorborneol wurden in 30 ml Aceton bei 20° tropfenweise mit Chromsäurelösung (50 g CrO_3 , 46 ml H_2SO_4 , 80 ml Wasser und mit Wasser auf 200 ml aufgefüllt) versetzt, bis nach einigen Min. die Chromatfarbe erhalten blieb. Es wurde vom Chromhydroxyniederschlag abdekantiert, mit Wasser versetzt, das Aceton im Vak. teilweise entfernt, der Rück-

stand mit NaCl gesättigt und mit Essigester extrahiert. Der Rückstand des Essigesterextraktes wurde aus Aceton/*PÄ* kristallisiert; 0,35 g.

Zur Analyse wurde aus Aceton—*PÄ* umkristallisiert, Schmp. 202°.

$C_{15}H_{18}N_2O_4S$. Ber. C 55,88, H 5,63, N 8,69, S 9,95.

Gef. C 56,13, H 5,61, N 8,82, S 9,80.

2 Carbonylbanden: 5,78 und 5,88 (in KBr).

NMR: 3,47 Doublett $J = 4,2$ Hz (H_3), *DR* mit H_4 -Signal bei 2,35 gibt Singlett.