

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

10. vorl. Mitt.: N-Sulfonylierte und N-acylierte
Campher-3-carbonsäureamide

*Arylsulfonylureido and Arylsulfonylamido Derivatives of
Hydroxy and Oxocycloalkanes, X: N-Sulfonylated and N-Acyl-
ated Campher-3-carboxamides*

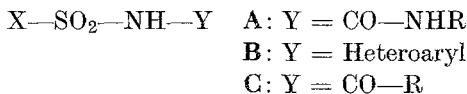
Von

K. Hohenlohe-Oehringen, K. zur Nedden* und **H. Bretschneider**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 29. Juli 1969)

Die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonamiden ist nicht allein auf Sulfonylharnstoffe (**A**) beschränkt. Der Sulfonamid-N kann auch einen Heteroarylrest tragen (**B**), z. B. im Redul®¹, oder auch nur acyliert sein (**C**)^{2a} (noch vor kurzem wurden Verbindungen des allgemeinen Typs **C** als nicht nennenswert wirksam bezeichnet^{2b}).



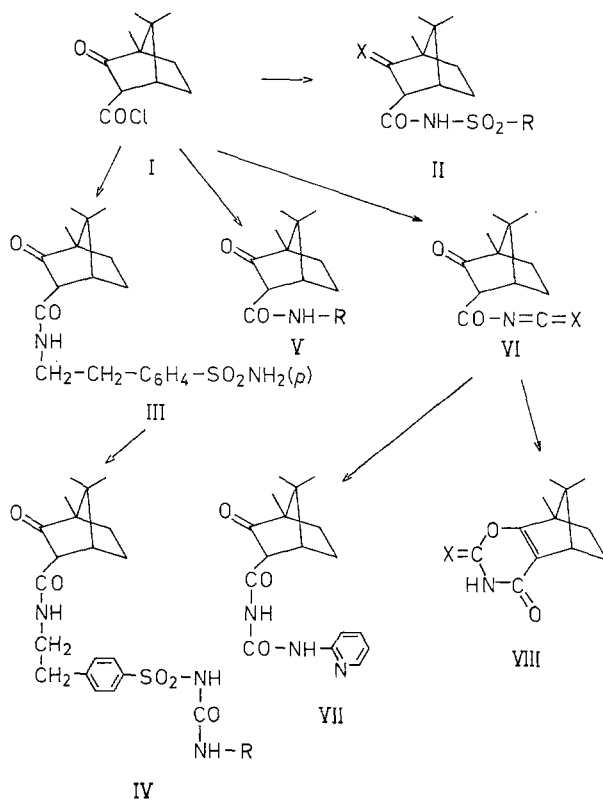
Im Zuge unserer Arbeiten über saure Antidiabetica der Campherreihe³ stellten wir einige dem Typ **C** entsprechende, acylierte Sulfonamide her. Über die Synthese dieser und in anderem Zusammenhang dargestellter Verbindungen, die sich alle von der Campher-3-carbonsäure ableiten, sei im Folgenden kurz berichtet.

* Inauguraldissertation Universität Innsbruck 1969.

¹ K. Gutsche, A. Harwart, H. Horstmann, H. Priewe, R. Raspe, E. Schraufstätter, S. Wirtz und U. Wörffel, *Arzneimittelforsch.* **14**, 373 (1964).

² a) J. B. Bicking (Merek AG), U. S.-Pat. 3 298 917 vom 17. Jänner 1967; *Chem. Abstr.* **66**, 79 582 k (1967). b) H. Ruschig, in: *Medizin u. Chemie*, Bd. VI, p. 86—87, Verl. Chemie (1958).

³ H. Bretschneider, K. Hohenlohe-Oehringen und K. Graßmayr, 5. Mitt. der Reihe, *Mh. Chem.* **100**, 2133 (1969).



Die acylierten Sulfonamide des Typs II wurden durch Reaktion von Campher-3-carbonsäurechlorid⁴ (I) mit den entsprechenden Sulfonamiden gewonnen, welche letztere entweder als Na-Salze zur Anwendung kamen oder in Gegenwart eines Säurebinders, wie Triäthylamin, umgesetzt wurden.

III wurde aus Camphercarbonsäurechlorid und 4-(β -Aminoäthyl)-benzolsulfonamid⁵ hergestellt und das Reaktionsprodukt mit N-Butylisocyanat zum Sulfonylharnstoff IV a bzw. mit 3-*endo*-Isocyanatocampher⁶ zu IV b umgesetzt.

Die Amide V wurden analog den Verbindungen II aus Camphercarbonsäurechlorid und den entsprechenden Aminen gewonnen, Ve aus Camphercarbonsäureamid und Tosylisocyanat.

⁴ H. Staudinger und S. Schotz, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1105 (1929).

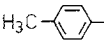
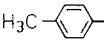
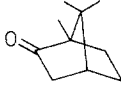




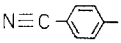
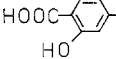
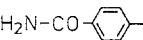

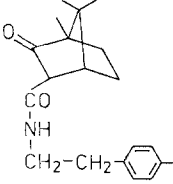

⁵ E. Miller, J. M. Sprague, L. W. Kissinger und L. F. McBurney, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 2100 (1940).

⁶ Torizo Takahashi, H. Fujimura und Y. Hamashima, Yakugaku Zasshi **84**, 579 (1964); Chem. Abstr. **61**, 9531 (1964).

Das Acylisocyanat VIa erhielt man aus I mit AgOCN, VIb analog aus I und Pb(SCN)₂. Beim Erhitzen cyclisieren sich beide Verbindungen VI zu VIIIa bzw. VIIIb. Schließlich wurde VIa mit 2-Aminopyridin in den acylierten Harnstoff VII verwandelt.

Die Verbindungen II, III, IV und V zeigen Mutarotation über die tautomeren Enolformen und sind teilweise auch im kristallisierten Zustand Stereoisomergemische (Substituent in 3-Stellung entweder in *exo*- oder in *endo*-Lage).

Tabelle 1

Verbin- dung Nr.	X =	R =	Bemer- kung	Verbin- dung Nr.	R =
IIa	O		a	IVa	n-C ₄ H ₉
IIb	H OH		b	IVb	
IIc	O		c	Va	
IId	O		d	Vb	
IIe	O		e	Vc	
II f	O		f	Vd	
IIg	O		g	Ve	
				VIa	X = O
				VIIIa	X = O
				VIb	X = S
				VIII b	X = S

^a IIa ist auch aus Camphercarbonsäure und Tosylisocyanat erhältlich.
^b IIb wurde aus IIa durch Reduktion mit NaBH₄ gewonnen. Das primär anfallende Stereoisomergemisch wurde durch fraktionierte Kristallisation in eine *cis*-Fraktion (als 1 : 1-Gemisch von *exo*- und *endo-cis*) und eine *trans*-Fraktion (als 1 : 1-Gemisch der beiden möglichen *trans*-Isomeren) getrennt. Die Zuordnung ergab sich auf Grund der NMR-Spektren*. ^c Piperidyl-

* Herrn Dr. G. Englert (Fa. Hoffmann La Roche AG, Basel) sei auch an dieser Stelle für Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren herzlich gedankt.

sulfamid, *McManus* et al.⁷. ^d Das Cyclohexansulfonamid⁸ wurde durch Aminolyse von Cyclohexylsulfochlorid⁹ gewonnen. ^e 4-Cyanobenzolsulfonamid ist nach *Andrewes*¹⁰ zugänglich. ^f 4-Amidocarbonylbenzolsulfonamid wurde aus 4-Cyanobenzolsulfonamid durch Behandlung mit H₂O₂/OH⁻ erhalten. ^g IIg wurde durch Reaktion von 4-(β-Aminoäthyl)benzolsulfonamid mit 2 Äquivalenten Camphercarbonsäurechlorid in Gegenwart von Triäthylamin erhalten.

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

⁷ *J. M. McManus, J. W. McFarland, C. F. Gerber, W. M. McLamore* und *G. D. Laubach*, *J. med. Chem.* **8** (6), 766 (1965).

⁸ *P. W. Cutterbruck* und *J. B. Cohen*, *J. Chem. Soc. [London]* **123**, 2512 (1923).

⁹ *C. Ziegler* und *J. M. Sprague*, *J. Org. Chem.* **16**, 621 (1951).

¹⁰ *C. H. Andrewes, H. King* und *J. Walker*, *Proc. Roy. Soc. [London]* **133 B**, 32 (1946); *Chem. Abstr.* **41**, 727 b (1947).