

Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate von Hydroxy- und Oxocycloalkanen als potentielle Antidiabetica, 1. Mitt.:

cis-2-Tosylureido-cyclohexanol

Von

H. Bretschneider und H. Egg

Aus dem Institut für organische und pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. Oktober 1971)

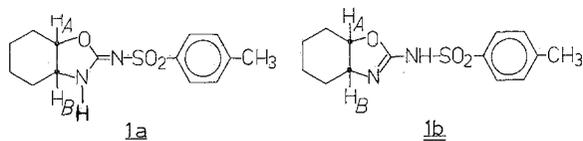
*Arylsulfonylureido- and Arylsulfonylamidoacyl-Derivatives of
Hydroxy- and Oxocycloalkanes as Potential Antidiabetic Drugs. I.*

The preparation of 2-tosylamino-*cis*-hexahydro-3*H*-benzo[*d*]oxazoline either from *trans*-2-iodocyclohexyl isocyanate and tosylamide-Na or from *cis*-2-aminocyclohexanol and methyl tosyliminodithiocarbonate is described. Alkaline hydrolysis of this compound yields *cis*-2-tosylureidocyclohexanol, which can also be obtained by direct reaction of *cis*-2-aminocyclohexanol with tosyläthylurethane or tosyl isocyanate, or by reacting *cis*-2-carbäthoxyaminocyclohexanol with tosylamide-Na.

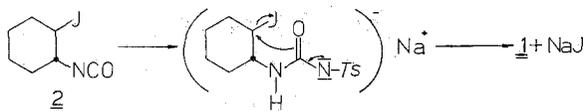
Es wird die Darstellung von 2-Tosylamino-*cis*-hexahydro-3*H*-benzo[*d*]oxazolin aus *trans*-2-Jodcyclohexylisocyanat und Tosylamid-Na bzw. *cis*-2-Aminocyclohexanol und Tosyliminodithiokohlensäuremethylester beschrieben. Die alkal. Hydrolyse dieser Verbindung führt zu *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol, welches auch durch direkte Umsetzung von *cis*-2-Aminocyclohexanol mit Tosyläthylurethan oder Tosylisocyanat bzw. durch Umsatz von *cis*-2-Carbäthoxyamino-cyclohexanol mit Tosylamid-Na erhalten werden kann.

Ergänzend zur 1. vorläufigen Mitteilung dieser Arbeitsreihe¹ teilen wir mit:

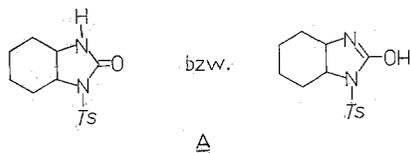
Bei der Reaktion von *trans*-2-Jodcyclohexylisocyanat (2) — dargestellt aus Cyclohexen und Jodisocyanat² — mit der äquimolaren Menge Tosylamid-Natrium in wäßrigem Aceton bei 0° wurde statt des erwarteten *trans*-2-Tosylureido-jodcyclohexans ein halogenfreies, in Alkali schwer lösliches Produkt erhalten (Vers. 1), dem entweder Struktur **1 a** oder **1 b** zuzuschreiben ist:



Die Bildung von **1** kann durch folgende Formelreihe illustriert werden:



Daß **1** — und nicht das genetisch ebenfalls denkbare 1-Tosylcyclohexano-imidazolin-2-on (**A**) vorliegt, konnte sowohl durch eine durchsichtige Zweitsynthese (a), als auch durch hydrolytische Ringöffnung zum Tosylureidocyclohexanol (b), das ebenfalls in unabhängiger Zweitsynthese (c) gewonnen wurde, bewiesen werden.



Das NMR-Spektrum von **1** zeigt zwei Sextetts [bei τ 5,28 (H_A) und 6,10 (H_B)], die bei Doppelresonanz mit den benachbarten Methylengruppen in die auf Spinkopplung von H_A und H_B zurückzuführenden Dubletts übergehen. Die Kopplungskonstante zeigt den bei *cis*-Verknüpfung der Ringe zu erwartenden kleinen Wert $J_{AB} = 7$ Hz. H_A und H_B haben die gleiche Halbwertsbreite (Gleichgewicht von 2 Sesselkonformationen³). Eine sichere Entscheidung zwischen den isomeren Formeln **1 a** und **1 b** ist mittels NMR nicht möglich. Das Fehlen einer Kopplung J_{NHCH} würde für **1 b** sprechen.

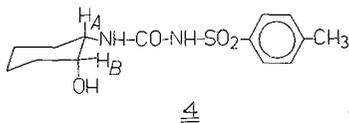
a) Ein zweiter Weg zu **1** wurde in der Reaktion von *cis*-2-Aminocyclohexanol (**5**) mit Tosyliminodithiokohlensäuremethylester⁴ in Xylol oder DMF gefunden (Vers. 2).

b) Die alkalische Hydrolyse von **1** führte unter Öffnung des Oxazolinringes zum *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**4**, Vers. 3).

c) *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol **4** konnte auch aus *cis*-2-Aminocyclohexanol **5** und Tosyläthylurethan⁵ dargestellt werden (Vers. 4).

Im NMR-Spektrum von **4** sind für H_A und H_B Multipletts ohne Feinstruktur bei τ 6,65 (H_A) und 6,38 (H_B) festzustellen. Die Bandenbreite von H_A ist etwa doppelt so groß, wie die von H_B , was die postulierte, fixierte

cis-Konformation mit axialer Hydroxylgruppe und äquatorialem Tosylureidorest bestätigt.



Eine weitere Bestätigung für die *cis*-Konfiguration von **4** auf chemischem Wege brachte der bei Acetylierungsversuchen zufällig gefundene Abbau mit Essigsäureanhydrid in Pyridin, der zur Bildung von Acetyltosylamid, CO₂ und O,N-Diacetyl-*cis*-2-aminocyclohexanol **7** führte (Vers. 5). Das Vorliegen von **7** wurde sowohl durch Vergleich mit authentischem, durch Acetylierung von **5** (Vers. 6) gewonnenem Material, als auch durch seine Verseifung zum bekannten *cis*-2-Acetylamino-cyclohexanol (**10 a**)⁶ Vers. 7, bestätigt.

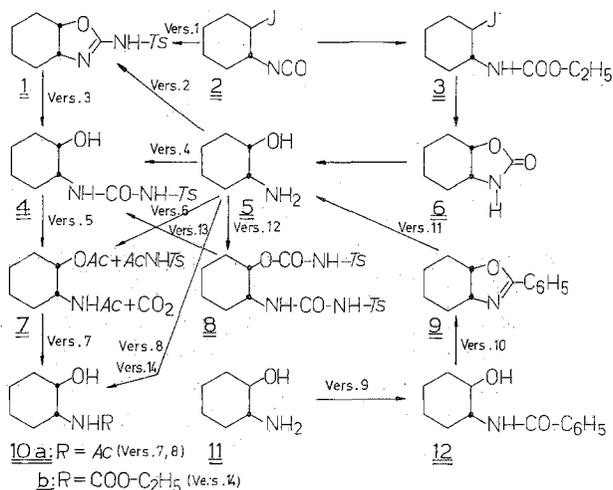
Versuche mit mehreren N-Alkyl-N'-tosylharnstoffen zeigten, daß die Spaltbarkeit mit Essigsäureanhydrid/Pyridin eine allgemeine Reaktion dieser Verbindungsklasse ist.

Da im Laufe dieser Arbeit größere Mengen *cis*-2-Aminocyclohexanol (**5**) benötigt wurden und das relativ kostspielige Verfahren von *Hassner* und *Heathcock*⁷ (aus **2** über **3** und **6**) nur mäßige Ausbeuten lieferte, wurde die von *Johnson* und *Schubert* beschriebene Darstellung aus *trans*-2-Aminocyclohexanol (**11**)⁸ überprüft und durch geringe Änderungen wesentlich verbessert.

Das aus Cyclohexen über das Chlorhydrin⁹ dargestellte *trans*-2-Aminocyclohexanol (**11**)¹⁰ wurde nach der Methode von *Leffler* und *Adams*¹¹ in das N-Benzoylderivat **12** übergeführt (Vers. 9), das sich beim Erwärmen in Thionylchlorid unter Inversion zu **9** cyclisierte (Vers. 10). Bei der Hydrolyse mit 10proz. HCl ergab **9** das Hydrochlorid von **5** in über 80proz. Ausbeute (Vers. 11).

Bei der Tosylcarbamoylierung von **5** mit Tosylisocyanat resultierte, auch in Gegenwart überschüssigen Aminoalkohols, neben **4** das durch zusätzliche Isocyanataddition an die Hydroxylgruppe gebildete Bisprodukt **8**, welches bei Einsatz von **2** Äquivalenten Tosylisocyanat als einziges Reaktionsprodukt erhalten wurde (Vers. 12) und bei mehrstündiger Behandlung mit 1,2 Äquivalenten **5** in siedendem Dioxan in **4** übergang (Vers. 13).

Einen prinzipiell möglichen Zugangsweg zu **4** zeigte die Umsetzung des aus **5** und Chlorameisensäureäthylester hergestellten (Vers. 14) *cis*-2-Äthoxycarbonylamino-cyclohexanols **10 b** mit Tosylamid-Natrium in DMF, doch kommt diesem Verfahren wegen der geringen Ausbeute, höchstens 10%, keine Bedeutung zu (Vers. 15).



Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Infracord 137 aufgenommen. Die Banden werden in Wellenzahlen angeführt. Die NMR-Spektren wurden in der NMR-spektroskopischen Abteilung der Firma Hoffmann La-Roche AG, Basel, auf einem Varian HR 60 bzw. 100 aufgenommen. Wir danken Herrn Dr. *W. Arnold* herzlich für Aufnahme und Interpretation der Spektren. Die Werte für die chemische Verschiebung sind in ppm angegeben.

Für die Durchführung der Elementaranalysen danken wir der elementaranalytischen Abteilung der Firma Hoffmann La-Roche (Basel), Leitung: Dr. *O. Dirscherl*.

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

Experimenteller Teil

Vers. 1: 2-Tosylamino-cis-hexahydro-3H-benzo[d]oxazolin (**1**)

Zu einer Suspension von 7,5 g AgNCO in einem Gemisch von 75 ml absol. Äther und 4,1 g Cyclohexen werden unter Rühren, Licht- und Feuchtigkeitsausschluß 12,5 g Jod in 75 ml absol. Äther im Laufe einer Stde. zugetropft. Das Jod wird anfangs sofort verbraucht, gegen Ende nimmt die Lösung eine orange Farbe an, die auch nach längerem Rühren oder Zusatz von weiterem AgNCO bestehen bleibt. Nach Filtration vom AgJ wird der Äther im Vak. abgezogen. Es resultiert ein braunrotes, zu Tränen reizendes Öl, welches in 10 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung und Rühren zu einer Lösung von 8,55 g Tosylamid in 100 ml 1*n*-NaOH/Aceton (1:1) getropft wird. Nach

Beendigung der Zugabe wird der Ansatz noch eine Stde. bei 0° gerührt; nach 2—3täg. Stehen bei 0° saugt man 9,7 g **1** (66%) ab, welches durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt wird; Schmp. 180—181°.

$C_{14}H_{18}N_2O_3S$. Ber. C 57,19, H 6,17, N 9,53, S 10,91.
Gef. C 57,19, H 6,11, N 9,55, S 10,74.

IR: ν_{\max} : 3220 (breit), 3140, 1635 cm^{-1} (KBr-Preßling).

NMR: (d_6 -DMSO); s. S. 1378.

Vers. 2: *2-Tosylamino-cis-hexahydro-3H-benzo[d]oxazolin* (**1**)

2,3 g **5** und 5,5 g Tosyliminodithiokohlensäuremethylester werden in 10 ml absol. Xylol bis zum Aufhören der Mercaptanentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Gegen Ende der Reaktion setzt die Kristallisation von **1** ein. Nach etwa 6 Stdn. wird abgekühlt und im Vak. eingedampft; 4,85 g **1** (83%); Schmp. 178—182°.

Vers. 3: *cis-2-Tosylureido-cyclohexanol* (**4**)

6,3 g **1** werden in 100 ml 2*n*-NaOH 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wird **4** mit 2*n*-HCl ausgefällt und durch Umfällen aus Na_2CO_3 -Lösung und Umkristallisation aus 30proz. Alkohol gereinigt; 3,6 g (55%); Schmp. 157—161°.

$C_{14}H_{20}N_2O_4S$. Ber. C 53,89, H 6,46, N 8,98, O 20,51, S 10,28.
Gef. C 53,96, H 6,45, N 8,73, O 20,83, S 10,35.

IR: ν_{\max} : 3330 (breit), 1705, 1575 cm^{-1} (KBr-Preßling).

NMR: (DMSO) τ : 6,65 (Multiplett) 1 H: CH—N (H_A); 6,38 (Multiplett) 1 H: CH—O (H_B); 5,24 (Dublett) 1 H: OH, $J = 3$ Hz; 3,83 (Dublett) 1 H: NH, $J = 8$ Hz.

Vers. 4: *cis-2-Tosylureido-cyclohexanol* (**4**)

Ein Gemisch von 0,53 g **5**, 0,80 g Tosyläthylurethan und 0,25 ml absol. Pyridin wird unter Feuchtigkeitsausschluß im Ölbad 5 Stdn. auf 120° erwärmt. Das braune, ölige Reaktionsprodukt wird in 10 ml 1*n*-NaOH gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt und mit HCl (1 : 1) angesäuert. Das amorphe Fällungsprodukt kristallisiert nach kurzem Stehen bei 0°: 0,80 g **4** (78%).

Vers. 5: *Abbau von 4 mit Essigsäureanhydrid/Pyridin*

2 g **4** werden in 10 ml absol. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2 ml Ac_2O 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Na_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Äther extrahiert.

Der mit Na_2SO_4 getrocknete Ätherextrakt liefert nach Eindampfen 1,18 g öliges N,O-Diacetyl-*cis*-2-aminocyclohexanol (**7**), das durch Destillation bei etwa 140°/0,2 mm gereinigt wird.

IR: ν_{\max} : 1735, 1670, 1515 cm^{-1} ($CHCl_3$).

Die wäßr. Phase gibt beim Ansäuern mit 2*n*-HCl 0,67 g Acetyltosylamid (55%), Schmp. 135—137° (Lit. 136—137°¹²), das sich als ident mit authent., aus Tosylamid und Ac_2O hergestelltem Material erwies.

Vers. 6: *N,O-Diacetyl-cis-2-aminocyclohexanol* (7)

2,5 g **5** und 2,5 g wasserfr. Na-Acetat werden in 5 ml Ac_2O etwa 5 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand bei $140^\circ/0,2$ mm destilliert: 2,5 g **7** (58%). **7** ist ident mit dem durch Abbau von **4** gewonnenen Material.

Vers. 7: *cis-2-Acetamido-cyclohexanol* (10a)

Eine Lösung von **1 g 7** in 10 ml 1*n*-alkohol. KOH wird nach 2stdg. Stehen bei Raumtemp. mit 2*n*-HCl angesäuert, der Alkohol im Vak. abgedampft und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase liefert 0,12 g **10a** (15%); Schmp. $141-143^\circ$ (Lit. 147° °).

Vers. 8: *cis-2-Acetamido-cyclohexanol* (10a)

0,07 g **5** werden unter Eiskühlung mit 0,1 ml Wasser und 0,07 ml Ac_2O versetzt. Nach heftigem Schütteln und mehrstdg. Stehen bei 0° kristallisieren 0,04 g **10a** (41%); Schmp. $146-147^\circ$; dieses **10a** ist ident mit dem aus Vers. 7 stammenden Material.

Vers. 9: *trans-2-Benzamido-cyclohexanol* (12)

Eine Lösung von 10 g **11** in 40 ml Wasser wird mit einer Lösung von 9,9 ml Benzoylchlorid in 60 ml Benzol und anschließend unter Schütteln und Kühlen portionsweise mit 90 ml 1*n*-NaOH versetzt. Es wird noch etwa 10 Min. bis zur vollständigen Kristallisation des Reaktionsproduktes geschüttelt: 18,5 g **12** (97%); Schmp. 173° (Lit. 169° °).

Vers. 10: *2-Phenyl-cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d]oxazolin · HCl*
(Salz der Base **9**)

10,3 g **7** werden unter Rühren und Kühlen auf 0° in 30 ml frischdest. $SOCl_2$ eingetragen und nach vollständiger Auflösung $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 50° erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das überschüss. $SOCl_2$ im Vak. abgezogen. Der ölige Eindampfrückstand kristallisiert auf Zusatz von absol. Äther, das Kristallisat zerfließt jedoch schon nach kurzem Stehen an der Luft; es wird roh weiterverarbeitet.

Vers. 11: *cis-2-Aminocyclohexanol · HCl*

Das nach Vers. 10 hergestellte **9** wird in 120 ml 10proz. HCl gelöst und 5 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Die beim Abkühlen auskristallisierte Benzoesäure wird abgesaugt, das Filtrat im Vak. zur Trockne eingedampft, der Eindampfrest in Alkohol gelöst und nochmals zur Trockne eingedampft. Nach reichlichem Waschen mit absol. Äther resultieren 6,1 g *cis-2-Aminocyclohexanol · HCl* (86%); Schmp. $181-186^\circ$ (Lit. $189-190^\circ$ °).

Vers. 12: *N,O-bis-Tosylcarbamoyl-cis-2-aminocyclohexanol* (8)

Zu einer Lösung von 4,55 g *cis-2-Aminocyclohexanol · HCl* in 50 ml absol. DMF werden nach Zugabe von 9 ml Triäthylamin langsam unter Eiskühlung und Rühren 12 ml Tosylisocyanat zugetropft. Nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Vak. abgedampft und der Rückstand in 60 ml 1*n*-NaOH gelöst. Beim Sättigen der Lösung mit CO_2 scheidet

sich ein braunes Harz ab, von dem abdekantiert wird. Zur Entfernung weiterer Verunreinigungen wird mit Äther ausgeschüttelt und anschließend **8** durch Zusatz von 2*n*-HCl ausgefällt. Da das Fällungsprodukt auch nach mehrtäg. Stehen bei 0° nicht kristallisiert, wird die Mutterlauge abgegossen, der amorphe Rückstand in NaHCO₃-Lösung gelöst und in der Kälte mit Kohle geschüttelt. Nach Filtration wird mit Essigsäure angesäuert und in Äther aufgenommen. Beim Stehen der äther. Lösung scheidet sich **8** in Form von rein weißen Kristallen ab: 7,9 g (52%); Schmp. 183—190°.

C₂₂H₂₇N₃O₇S₂. Ber. C 51,85, H 5,34, N 8,25, S 12,58.
Gef. C 51,90, H 5,39, N 8,31, S 12,25.

IR: ν_{\max} : 3360, 3200, 1750, 1660, 1545 cm⁻¹ (KBr-Preßling).

Vers. 13: *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**4**)

2,55 g **8** und 0,7 g **5** werden in 20 ml absol. Dioxan 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vak. abgezogen, der ölige Rückstand in 25 ml 2*n*-NaOH aufgenommen, mit Kohle geklärt und **4** durch Mineralsäurezusatz ausgefällt: 2,4 g (77%).

Vers. 14: *cis*-2-Äthoxycarbonylamino-cyclohexanol (**10 b**)

Zu einer Lösung von 7,6 g *cis*-2-Aminocyclohexanol · HCl und 13,9 g K₂CO₃ in 50 ml wäbr. Aceton (1 : 1) werden unter Eiskühlung und Rühren 6 ml 95proz. Chlorameisensäureäthylester im Laufe von 10 Min. zugetropft. Nach 4stdg. Stehen bei Raumtemp. wird im Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird nach Waschen mit verd. HCl und Wasser mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: 7,36 g **10 b** (79%). Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert (Schmp. 59—61°).

C₉H₁₇NO₃. Ber. OC₂H₅ 24,07. Gef. OC₂H₅ 24,27.

Vers. 15: *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**4**)

1,87 g **10 b** und 2,12 g Tosylamid-Na in 25 ml absol. DMF werden 8 Stdn. am sied. Wasserbad erwärmt. Das DMF wird im Vak. abgezogen und der Eindampfrückstand in 25 ml Wasser aufgenommen. Nach Abtrennung ungelöster Anteile durch Extraktion mit Äther wird die Lösung mit CO₂ gesättigt, das abgeschiedene Tosylamid abgetrennt und **4** durch Ansäuern mit verd. HCl ausgefällt: 0,3 g (10%).

Literatur

- ¹ H. Bretschneider und H. Egg, Mh. Chem. **100**, 2122 (1969).
- ² L. Birckenbach und M. Linkard, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 961, 1076 (1931).
- ³ H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas und W. Brügel, Ann. Chem. **683**, 64 (1965).
- ⁴ R. Gompper und W. Hägele, Chem. Ber. **99**, 2885 (1966).
- ⁵ K. Lanyi und S. Szabo, Chem. Abstr. **55**, 17560g (1961).
- ⁶ G. E. McCasland, R. K. Clark und H. E. Carter, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 637 (1949).

- ⁷ *C. Heathcock* und *A. Hassner*, *Angew. Chem.* **75**, 344 (1963).
- ⁸ *W. S. Johnson* und *E. N. Schubert*, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 2187 (1950).
- ⁹ *G. H. Coleman* und *H. F. Johnstone*, *Org. Syntheses I*, 158 (1932).
- ¹⁰ *N. A. B. Wilson* und *J. Read*, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1269.
- ¹¹ *M. T. Leffler* und *R. Adams*, *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 2252 (1937).
- ¹² *H. O. Chaplin* und *L. Hunter*, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1114.