

**Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate
von Hydroxy- und Oxocycloalkanen als potentielle
Antidiabetica, 2. Mitt.¹**

trans-2-Tosylureido-cyclohexanol und dessen Umwandlung
in das *cis*-Isomere

(Ergänzung zur 2. vorläufigen Mitt.²)

Von

H. Egg

Aus dem Institut für organische und pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. Oktober 1971)

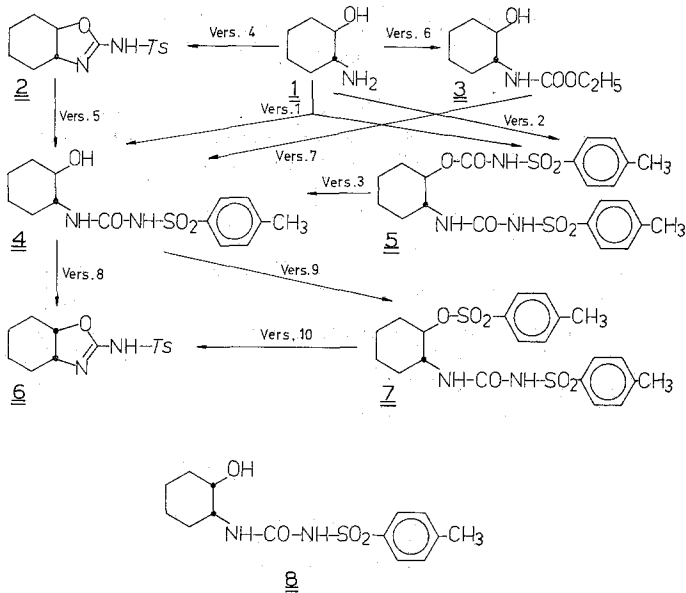
*Arylsulfonylureido- and Arylsulfonylamidoacyl Derivatives of
Hydroxy- and Oxocycloalkanes as Potential Antidiabetic Drugs. II.*

The reaction of *trans*-2-aminocyclohexanol with tosyl-carbamoylation reagents yields either mixtures of *trans*-2-tosylureidocyclohexanol and N,O-bis-tosylcarbamoyl-*trans*-2-aminocyclohexanol, or exclusively the bis-derivative. *trans*-2-tosylureidocyclohexanol is obtained completely free of by-products both by hydrolysis of the oxazoline derivative formed from *trans*-2-aminocyclohexanol and methyl tosyliminodithiocarbonate, and by sulfonamidolysis of *trans*-2-ethoxycarbonylaminocyclohexanol. *trans*-2-Tosylureidocyclohexanol can be converted to the *cis*-isomer by two routes.

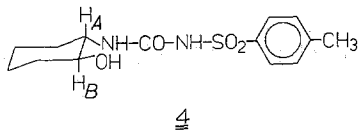
Die Umsetzung von *trans*-2-Aminocyclohexanol mit Tosyl-carbamoylierungsmitteln führt entweder zu Gemischen von *trans*-2-Tosylureidocyclohexanol und N,O-bis-Tosylcarbamoyl-*trans*-2-aminocyclohexanol oder ausschließlich zum Biserivat. Vollkommen nebenproduktfreies *trans*-2-Tosylureidocyclohexanol erhält man sowohl bei der Hydrolyse des aus *trans*-2-Aminocyclohexanol und Tosyliminodithiokohlensäuremethylester gebildeten Oxazolinderivates als auch bei der Sulfonamidolyse von *trans*-2-Äthoxycarbonylaminocyclohexanol. *trans*-2-Tosylureidocyclohexanol kann auf zwei Wegen in das *cis*-Isomere umgewandelt werden.

Als erste Versuchsanordnung zur Herstellung des *trans*-2-Tosylureidocyclohexanols (4) wurde die Umsetzung von *trans*-2-Aminocyclohexanol (1) mit Tosyläthylurethan gewählt. Die Reaktion von 1 mit der

äquimolaren Menge Tosyläthylurethan in Gegenwart katalytischer Mengen Pyridin führte in schlechter Ausbeute zu einem Gemisch von **4** und dem an beiden funktionellen Gruppen tosylcarbamoylierten Derivat **5** (Vers. 1). Noch ungünstigere Resultate wurden bei Verwendung von Tosylphenylurethan oder Tosylharnstoff erzielt. Mittels Tosylisocyanat wurde, unabhängig vom molaren Verhältnis der Reaktionspartner, ausschließlich das Bisderivat **5** gebildet (Vers. 2), welches durch Behandlung mit überschüssigem **1** in siedendem Dioxan zu **4** umgesetzt werden konnte (Vers. 3).



Die Struktur von **4** wurde einerseits auf chemischem Wege, durch Abbau mit Essigsäureanhydrid/Pyridin zu Acetyltsylamid, CO₂ und O,N-Diacetyl-*trans*-2-aminocyclohexanol, andererseits mittels NMR bestätigt. Im NMR-Spektrum tritt ein Multiplett ohne Feinstruktur bei τ 6,42 für H_A und ein Sextett bei τ 6,65 für H_B auf, die Kopplungskonstante J_{AB} beträgt 9–10 Hz, eine Bestätigung der postulierten Struktur mit äquatorialen Substituenten.

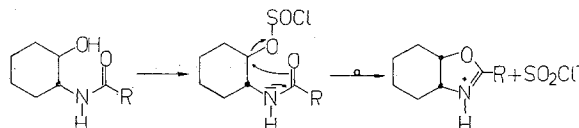


Die analog zur *cis*-Reihe durchgeführte Umsetzung von **1** mit Tosyliminodithiokohlensäuremethylester in Xylol führte zur Bildung des nur auf diesem Wege zugänglichen Oxazolinderivates **2** (Vers. 4), dessen alkalische Hydrolyse nebenproduktfreies **4** in guter Ausbeute lieferte (Vers. 5).

Als bestes Verfahren zur Darstellung von **4** — ganz im Gegensatz zur *cis*-Reihe — erwies sich die Sulfonamidolyse des *trans*-2-Äthoxycarbonylamino-cyclohexanols **3**, das aus **1** und Chlorkohlensäureäthylester leicht erhältlich ist (Vers. 6); 4stdg. Reaktion mit Tosylamid-Na liefert **4** in über 80% Ausbeute (Vers. 7).

trans—*cis*-Umwandlungen

Eine Brücke zwischen *trans*- und *cis*-2-Aminocyclohexanolen bildet die Inversion von Derivaten des *trans*-2-Aminocyclohexanols, die zu Oxazolinringschlüssen befähigt sind. So führt die Einwirkung von Thionylchlorid auf *trans*-2-Benzamido-cyclohexanol unter Inversion zum 2-Phenyl-*cis*-3a,4,5,6,7a-hexahydrobenzo[*d*]oxazolin-hydrochlorid, welches bei saurer Hydrolyse in das *cis*-2-Aminocyclohexanol übergeht^{1, 3}. Die Inversion erfolgt durch nucleophilen Angriff des Sauerstoffatoms der Benzoylgruppe an der Rückseite des β -C-Atoms und gleichzeitige Lösung der β -C—O-Bindung.



Ein weiteres Beispiel dieses Reaktionstyps ist die Bildung von 2-Tosylamino-*cis*-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzo[*d*]oxazolin (**6**) aus dem intermediär auftretenden, nicht faßbaren *trans*-2-Tosylureido-jod-cyclohexan¹.

Erwartungsgemäß konnten wir auch *trans*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**4**) einerseits durch Thionylchloridbehandlung (Vers. 8), andererseits durch Alkalibehandlung des Tosylderivates **7** zu **6** cyclisieren (Vers. 9 und 10).

Eine Inversion von Derivaten des *cis*-2-Aminocyclohexanols unter Ringschluß zu *trans*-Cyclohexano-oxazolinen ist nicht möglich. *cis*-2-Benzamido-cyclohexanol gibt nach Johnson und Schubert³ bei Thionylchloridbehandlung das *trans*-2-Benzamido-chlorocyclohexan, jedoch kein Oxazolin, dessen Bildung aus sterischen Gründen unmöglich sein soll.

Wir beobachteten, daß *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**8**) mit

SOCl_2 laut *DC* mehrere Verbindungen lieferte, aus welchem Gemisch nur Ausgangsmaterial rein herausgearbeitet werden konnte.

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: *trans*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**4**)

Ein Gemisch von 11 g Tosyläthylurethan, 5,23 g **1** und 2 ml Pyridin wird unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. auf 120° erwärmt. Die Lösung des braunen, öligen Reaktionsproduktes in 150 ml *n*-NaOH wird mit Äther ausgeschüttelt, anschließend mit CO_2 gesättigt und das dabei abgeschiedene Tosylamid abfiltriert.

Der beim Ansäuern mit Eisessig abgeschiedene amorphe Niederschlag kristallisiert beim mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. durch: 10 g Gemisch aus **4** und **5**.

Nach Umkristallisation aus Essigester und Abtrennung des in heißem Essigester unlöslichen **5** verbleiben 5,5 g **4** (39%), Schmp. $157\text{--}161^\circ$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 53,82, H 6,46, N 8,97, S 10,29.
Gef. C 53,96, H 6,44, N 9,09, S 10,17.

IR: ν_{max} : 3560, 3350, 1680, 1570 cm^{-1} (KBr-Preßling).

NMR: (d_6 -DMSO) τ : 6,65 (Sextett) 1 H: CH—O (H_B); 6,42 (Multipllett) 1 H: CH—N (H_A), $J_{AB} = 9\text{--}10$ Hz; 3,40 (Dublett) 1 H: NH , $J = 6$ Hz.

Vers. 2: *N,O*-bis-Tosylcarbamoyl-*trans*-2-aminocyclohexanol (**5**)

Zu einer Lösung von 5,75 g **1** in 50 ml absol. DMF werden nach Zugabe von 7,5 ml Triäthylamin langsam unter Eiskühlung und Rühren 17 ml Tosylisocyanat zugetropft. Nach 2täg. Stehen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Vak. abgesaugt und der ölige Eindampfrückstand in 50 ml *n*-NaOH gelöst. Beim Sättigen der Lösung mit CO_2 scheidet sich ein braunes Harz ab, von dem abdekantiert wird. Nach erschöpfender Ätherextraktion wird mit *n*-HCl angesäuert. Das sich abscheidende Produkt kristallisiert nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp.: 23,2 g **5** (91%). Schmp. $200\text{--}205^\circ$ (aus Äthanol).

$C_{22}H_{27}N_3O_7S_2$. Ber. C 51,85, H 5,34, N 8,25, S 12,58.
Gef. C 51,80, H 5,43, N 8,21, S 11,96.

IR: ν_{\max} : 3350, 3250, 1750, 1670, 1540 cm^{-1} (KBr-Preßling):

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

Eine Lösung von 2,55 g **5** und 0,7 g **1** in 20 ml absol. Dioxan wird 2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Eindampfrückstand in 1*n*-NaOH gelöst und mit Kohle geklärt; **4** wird durch Ansäuern mit 2*n*-HCl ausgefällt; 2,7 g (87%).

Vers. 4: 2-Tosylamino-*trans*-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydrobenzo[d]Joxazolin (2)

2,3 g **1** und 5,5 g Tosyliminodithiokohlensäuremethylester werden in 10 ml absol. Xylol gelöst und bis zum Aufhören der Methanthicilentwicklung etwa 6 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen; 3,61 g **2** (61%); Schmp. 183—184° (aus Methanol).

$C_{14}H_{18}N_2O_3S$. Ber. N 9,52, S 10,90. Gef. N 9,50, S 10,73.

IR: ν_{\max} : 3360, 1625 cm^{-1} (KBr-Preßling).

NMR: (DMSO) τ : 6,83 (Multipllett) 1 H: CH—N (H_B), 6,14 (Sextett) 1 H: CH—O (H_A); $J_{AB} = 11$ Hz.

Vers. 5: *trans*-2-Tosylureido-cyclohexanol (4)

Eine Lösung von 1,48 g **2** in 25 ml 2*n*-NaOH wird 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird **4** durch Zugabe von 2*n*-HCl ausgefällt; 1,26 g (83%).

Vers. 6: *trans*-2-Äthoxycarbonylamino-cyclohexanol (3)

Zu einer Lösung von 10 g **1** und 12,1 g K_2CO_3 in 50 ml wäßr. Aceton (1:1) werden unter Eiskühlung und Rühren 10,4 ml 95proz. Chlorameisensäureäthylester im Laufe von 20 Min. zugetropft. Nach 4stdg. Stehen bei Raumtemp. wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert; 15,9 g **3** (98%); Schmp. 71—73° (nach *Mousseron* und *Jacquier*⁴ schmilzt das aus *trans*-2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäurehydrazid über einen *Curtius*abbau hergestellte Urethan **3** bei 105°). Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert.

$C_9H_{17}NO_3$. Ber. OC_2H_5 24,07. Gef. OC_2H_5 23,98.

Vers. 7: *trans*-2-Tosylureidocyclohexanol (4)

3,75 g **3** und 4,24 g Tosylamid-Na werden in 25 ml absol. DMF 6 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt. Der nach Verdampfen des DMF resultierende ölige Rückstand wird mit 25 ml Wasser versetzt, worauf der Großteil von **4** in Form seines Natriumsalzes (4,24 g) auskristallisiert, welches nach Auflösen in 60 ml heißem Wasser und Ansäuern mit 2*n*-HCl 3,44 g reines **4** gibt. Die Mutterlauge liefert auf Säurezusatz weitere 1,66 g **4**; Ausb. 82%.

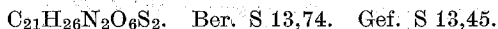
Vers. 8: 2-Tosylamino-*cis*-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-3*H*-benzo[d]Joxazolin (6)

5 g **4** werden unter Eiskühlung in 25 ml frischdestill. $SOCl_2$ gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß 2½ Stdn. auf 50° erwärmt. Der nach Ver-

dampfen des überschüssigen SOCl_2 resultierende ölige Rückstand wird mit 10 ml Methanol versetzt, worauf **6** kristallisiert: 3,3 g (70%); Schmp. 174 bis 181° (aus Methanol).

Vers. 9: *p*-Toluolsulfonsäure-(*trans*-2-tosylureido-cyclohexylester) (**7**)

Eine Lösung von 1,56 g **4** in 5 ml absol. Pyridin wird unter Eiskühlung portionsweise mit 1,1 g Tosylchlorid versetzt. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. wird die Lösung in überschüss. verd. HCl eingetragen; 2,08 g (89%) **7**, Schmp. 145—149° (aus Methanol):



Vers. 10: 2-Tosylamino-*cis*-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahydro-3H-benzof[d]Joxazolin (**6**)

1 g **7** wird in 20 ml 1*n*-NaOH suspendiert und etwa 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Ungelöste Anteile werden abfiltriert, **6** durch Ansäuern mit 2*n*-HCl ausgefällt: 0,55 g (71%).

Literatur

- ¹ H. Bretschneider und H. Egg, 1. Mitt., Mh. Chem. **103**, 1377 (1972).
- ² H. Egg, 2. vorl. Mitt., Mh. Chem. **100**, 2125 (1969).
- ³ W. S. Johnson und E. N. Schubert, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2187 (1950).
- ⁴ M. Mousseron und R. Jacquier, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **229**, 216 (1949).