

Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate von Hydroxy- und Oxocycloalkanen als potentielle Antidiabetica, 4. Mitt.:¹

3-Arylsulfonylcarbamoyl-*cis*-hexahydro-3*H*-benzo[*d*]oxazol-
2-one und deren Umwandlung in *cis*-2-Arylsulfonylureido-
cyclohexanole

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. IV*

trans-2-Chlorocyclohexylcarbamate is treated with arylsulfonylisocyanates to yield the corresponding arylsulfonylallophanates, which with NaH in DMSO cyclize to 3-arylsulfonylcarbamoyl-*cis*-hexahydro-3*H*-benzo[*d*]oxazolones. The latter are hydrolysed by aqueous alkali to *cis*-2-arylsulfonylureidocyclohexanols.

trans-2-Chlorocyclohexylcarbamate wird mit Arylsulfonylisocyanaten zu den entsprechenden Arylsulfonylallophanaten umgesetzt, die sich mit NaH in DMSO zu den 3-Arylsulfonylcarbamoyl-*cis*-hexahydro-3*H*-benzo[*d*]oxazolonen cyclisieren. Letztere werden mit wäßr. Alkali zu den *cis*-2-Arylsulfonylureidocyclohexanolen hydrolysiert.

Auf der Suche nach ergiebigeren Methoden zur Herstellung von *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol (5) wurde zunächst geplant, das in der 3. Mitt. dieser Arbeitsreihe¹ beschriebene Verfahren auch auf das *cis*-hexahydrobenzo[*d*]oxazolone (4) zu übertragen. 4 kann entweder durch Ringschluß von *cis*-2-Aminocyclohexanol mit Phosgen oder Harnstoff³ oder auf pyrolytischem Wege unter Konfigurationsumkehr aus *trans*-2-Jod-cyclohexyl-äthylurethan⁴ bzw. *trans*-2-Chlor-cyclohexyläthylurethan⁵ hergestellt werden. Da sich diese Synthesemöglichkeiten zur Herstellung größerer Mengen 4 als ungeeignet erwiesen, konzentrierten sich unsere Bemühungen vorerst darauf, 4 auf rationellere Weise zugänglich zu machen.

Als Vorstufe zu dieser Verbindung wurde das *trans*-2-Chlor-cyclohexylcarbamat **1** ins Auge gefaßt, welches nach Jones⁶ aus Cyclohexenoxid in etwa 70% Ausbeute in zweistufiger Reaktion zugänglich ist.

Über basenkatalysierte Ringschlüsse verschieden substituierter β -Halogenäthylcarbamate liegt reichhaltiges Versuchsmaterial vor⁷. Dabei ist zu bemerken, daß bei Einwirkung von alkohol. NaOH bzw. KOH, Natriumalkoholat oder Triäthylamin Cyclisierung zu Oxazolidonen nur an N-alkylierten, arylierten oder acylierten Derivaten zu beobachten ist. Unsubstituierte Verbindungen zerfallen beim Angriff von Alkalien in die entsprechenden Epoxide, Alkalihalogenid und Alkalicyanat. Die einzige Synthese eines N-unsubstituierten Oxazolidons beschreibt Baizer⁸: Das 1-Chlor-2-carbamoyloxy-3-(2-methoxyphenoxy)propan geht nach Acetylierung mit Essigsäureanhydrid bei Alkalibehandlung unter Ringschluß und gleichzeitiger Abspaltung der Acetylenschutzgruppe in das entsprechende Oxazolidon über.

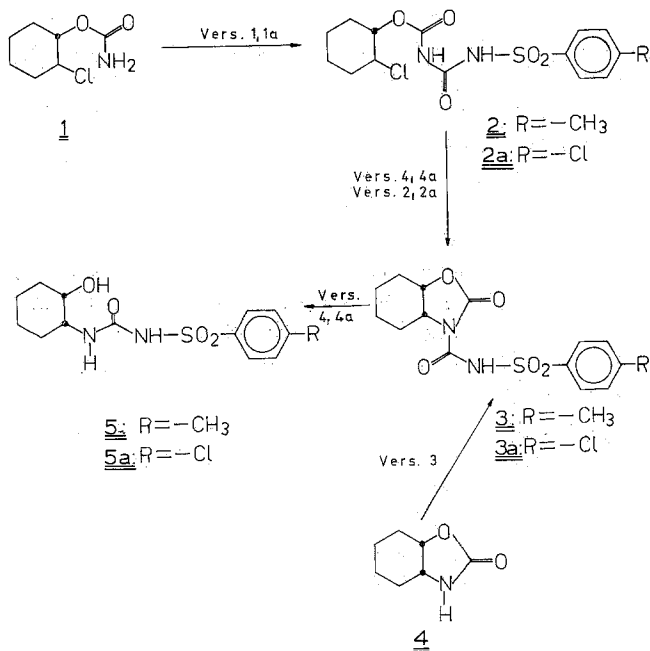
Mit dem *trans*-2-Chlorcyclohexylcarbamat (**1**) wurden nur 2, erfolglose, Versuche beschrieben⁶: Weder das unsubstituierte, noch das N-methylierte Carbamat konnten durch Behandlung mit alkohol. KOH in die Oxazolidone übergeführt werden, es trat der oben beschriebene Zerfall ein.

In zahlreichen eigenen Versuchen konnte ebenfalls kein Ringschluß von **1** erzielt werden. Auch Versuchen, bei denen in Analogie zu Baizers Verfahren⁸ das N-acetylierte Carbamat eingesetzt wurde, war kein Erfolg beschieden. Alkalibehandlung bewirkte nur die Abspaltung der Acetylgruppe unter Rückbildung von **1**. Wir wandten uns daher einem Wege zu, der nicht über Oxazolidone führt:

Unsere Erwartung, daß das aus **1** mit Tosylisocyanat leicht erhältliche Allophanat **2** (Vers. 1) im alkal. Medium einen Ringschluß unter Inversion zum 3-Tosylcarbamoyl-*cis*-hexahydro-3*H*-benzo[*d*]oxazolone (**3**) eingehen würde, erfüllte sich zunächst nur zum Teil. Sowohl alkohol. KOH als auch Alkohol/Alkoholat oder wäßr. Alkali gaben neben wenig durch Hydrolyse von **3** gebildetem, *cis*-2-Tosylureido-cyclohexanol (**5**) jeweils Tosylharnstoff und Cyclohexenoxid. Offenbar verlief die hydrolytische Spaltung der Allophanatkette rascher als die Ringschlußreaktion.

Die Lösung des Problems gelang erst durch Übergang zum aprotischen Solvens *DMSO* unter Einsatz von 2 Äquivalenten NaH. Danach konnte bei schneller Aufarbeitung der nach halbstdg. Erhitzen auf etwa 70° erhaltenen klaren Lösung durch Eintragen in Wasser und sofortiges Ansäuern mit Mineralsäure **3** in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden (Vers. 2). Die Konstitution von **3** wurde durch Zweitsynthese aus **4** und Tosylisocyanat bestätigt (Vers. 3).

Wurde **3** längere Zeit in wäßriger Lauge belassen, so trat teilweise



Hydrolyse zu **5** ein, die durch kurzes Erwärmen vervollständigt wurde und **5** in über 90% Ausbeute lieferte (Vers. 4).

Analoge Resultate wurden mit den p-Chlorphenylsulfonylderivaten erzielt (Vers. 1a, 2a und 4a).

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

Experimenteller Teil

Vers. 1: *trans*-2-Chlorcyclohexyl-4-*p*-tosyl-allophanat (**2**)

10 g **1** werden in 50 ml absol. Benzol suspendiert und mit 12 ml Tosylisocyanat versetzt. Beim Erwärmen tritt vorerst klare Lösung ein, doch bereits nach 15 Min. Rückflußkochen setzt die Kristallisation von **2** ein. Nach insgesamt 1½stdg. Kochen wird abgekühlt und das Kristallisat nach 12stdg. Stehen bei 0° abgenutscht: 18,5 g **2** (87%); Schmp. 177—180° (aus 75proz. Äthanol).

C₁₅H₁₉ClN₂O₅S. Ber. C 48,06, H 5,11, Cl 9,47, N 7,47, S 8,55.
 Gef. C 48,12, H 5,14, Cl 9,63, N 7,62, S 8,10.

Vers. 1a: *trans*-2-Chlorcyclohexyl-4-(*p*-chlorphenylsulfonyl)-allophanat (**2a**)

10 g **1**, mit 12 ml p-Chlorphenylsulfonylisocyanat in 50 ml absol. Benzol umgesetzt, liefern 21,6 g **2a** (97%); Schmp. 179—182° (aus Methanol).

$C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_5S$. Ber. C 42,54, H 4,08, Cl 17,94, N 7,08, S 8,12.
Gef. C 42,81, H 4,15, Cl 18,02, N 7,29, S 8,09.

Vers. 2: 3-Tosylcarbamoyl-cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d]Joxazol-2-on (3)

Eine Lösung von 1,88 g **2** in 10 ml *DMSO* wird unter Rühren portionsweise mit insgesamt 0,5 g einer 50proz. NaH/Öl-Dispersion versetzt. Das Gemisch wird 30 Min. auf 60—70° erwärmt, wobei eine klare, schwach gelbe Lösung resultiert. Nach dem Abkühlen wird sie in 50 ml Wasser eingetragen und sofort mit 2*n*-HCl angesäuert: 1,62 g **3** (96%); Schmp. 135—138° (aus Methanol).

$C_{15}H_{18}N_2O_5S$. Ber. C 53,24, H 5,37, N 8,28, S 9,48.
Gef. C 53,28, H 5,18, N 8,46, S 9,25.

Vers. 2a: 3-(*p*-Chlorphenyl)sulfonylcarbamoyl-cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d]Joxazol-2-on (3a)

Eine Lösung von 7 g **2 a** in 50 ml *DMSO* wird unter Rühren portionsweise mit 1,8 g 50proz. NaH/Öl-Dispersion versetzt. Nach 30 Min. Erwärmen auf etwa 70° wird abgekühlt und die Lösung auf 200 g Eis gegossen. Nach Ansäuern mit 2*n*-HCl erhält man 5,4 g **3 a** (85%); Schmp. 155—159° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{15}ClN_2O_5S$. Ber. C 46,87, H 4,21, Cl 9,89, N 7,81, S 8,92.
Gef. C 46,90, H 4,39, Cl 9,81, N 7,93, S 8,98.

Vers. 3: 3-Tosylcarbamoyl-cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzo[d]Joxazol-2-on (3)

Eine Lösung von 4 g **4** in 75 ml absol. Benzol wird nach Zugabe von 6 ml Tosylisocyanat 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der ölige Eindampfrückstand in etwa 100 ml absol. Äther gelöst. Bei mehrstdg. Stehen der Ätherlösung bei 0° scheidet sich **3** in kristalliner Form ab: 8 g (83%).

Vers. 4: cis-2-Tosylureido-cyclohexanol (5)

13,6 g **2** werden in 70 ml *DMSO* gelöst und portionsweise mit 3,6 g 50proz. NaH/Öl-Dispersion versetzt. Nach ½stdg. Erhitzen auf 60—70° wird die Lösung in 600 ml 0,2*n*-NaOH eingetragen und 15 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das aus der NaH-Dispersion stammende Öl mit Äther extrahiert. Beim Ansäuern der wäßr. Schicht mit 2*n*-HCl scheiden sich rein weiße Kristalle ab: 10 g **5** (89%); Schmp. 158 bis 159°

Vers. 4a: cis-2-(*p*-Chlorphenyl)sulfonylureido-cyclohexanol (5a)

7 g **2 a** in 50 ml *DMSO* mit 1,8 g NaH/Öl-Dispersion, in gleicher Weise wie in Vers. 4 beschrieben behandelt, liefern 5,1 g **5 a** (87%); Schmp. 145 bis 149° (aus 30proz. Äthanol).

$C_{13}H_{17}ClN_2O_4S$. Ber. C 46,92, H 5,15, Cl 10,66, N 8,41, S 9,63.
Gef. C 47,34, H 5,23, Cl 10,72, N 8,59, S 9,56.

Literatur

- ¹ *H. Egg*, 3. Mitt., *Mh. Chem.* **103**, 1391 (1972).
- ² *H. Bretschneider* und *H. Egg*, 4. vorl. Mitt., *Mh. Chem.* **100**, 2131 (1969).
- ³ *M. Mousseron*, *F. Winternitz* und *M. Mousseron-Canet*, *Bull. Soc. Chim. France* **1953**, 737.
- ⁴ *C. Heathcock* und *A. Hassner*, *Angew. Chem.* **75**, 344 (1965).
- ⁵ *T. A. Foglia* und *D. Swern*, *J. org. Chem.* **31**, 3625 (1966); **32**, 75 (1967).
- ⁶ *J. I. Jones*, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2735.
- ⁷ *M. E. Dyen* und *D. Swern*, *Chem. Rev.* **67**, 197 (1967).
- ⁸ *M. M. Baizer*, *US-Pat.* 3 168 525; *Chem. Abstr.* **62**, 16253 (1965).