

Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate von Hydroxy- und Oxo-cycloalkanen als potentielle Antidiabetica, 6. Mitt.:

Ein zweiter Weg zum (1*R*)-3-*endo*-Tosylureidoisoborneol

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. Oktober 1971)

*Arylsulfonylureido- and Arylsulfonylamidoacyl Derivatives of
Hydroxy Cycloalkanes as Potential Antidiabetica, VI:
A Second Path to (1R)-3-endo-Tosylureidoisoborneol*

In Ergänzung zur 6. vorl. Mitt.¹ obigen Titels werden im nachfolgenden die Details für die Herstellung des (1*R*)-3-*endo*-Tosylureidoisoborneols (X) aus (1*R*)-Campher-3-carbonsäureamid (III) gegeben*.

Vers. 1: (1*R*)-Isoborneol-3-*endo*-carbonsäureamid (IV)

(1*R*)-Borneol-3-*exo*-carbonsäureamid (V)

(1*R*)-Borneol-3-*endo*-carbonsäureamid (VI)

27 g (1*R*)-Campher-3-carbonsäureamid² werden in 200 ml Äthanol mit 5 g NaBH₄ 2 Std. gekocht. Der Vakuumeindampfrest des Reaktionsgemisches wird mit 200 ml Wasser bei 80° digeriert, auf 20° abgekühlt und filtriert. Das gesammelte Kristallisat (A) wird nach dem Trocknen in 150 ml Essigester aufgekocht. Nach dem Erkalten wird filtriert und mit Petroläther (P_A) gewaschen (Kristallisat B): 13,8 g (IV), Schmp. 230° (subl.).

Zur Analyse wird IV (Krist. B) aus Wasser umkristallisiert.

C₁₁H₁₉NO₂. Ber. C 66,96, H 9,71, N 7,10.

Gef. C 66,67, H 9,47, N 7,09.

NMR (DMSO): H-2 δ = 3,76 (t), Deuterieren gibt Doublett mit J_{2,3} = 3,8 Hz; H-3 2,69 (t, J_{3,2} = 3,8 Hz, J_{3,4} = 4 Hz); H-4 1,9 (m).

Die Essigester-Mutterlauge von Kristallisat B wird eingeeengt und mit Äther versetzt. Nach einigen Std. bei Raumtemp. wird eine Kristallfraktion C gesammelt (2,6 g), Schmelzintervall 150—170°. Diese gibt nach wiederholter Umkristallisation aus Essigester V (Schmp. 179—181°).

C₁₁H₁₉NO₂. Ber. C 66,96, H 9,71, N 7,10.

Gef. C 66,84, H 9,54, N 7,24.

* Die Formelnummern beziehen sich auf die Formelübersicht der vorl. Mitt. ¹.

V: NMR (*DMSO* + D_2O): H-2 4,1 (q, $J_{2,3} = 4,5$ Hz, $J_{2,6} = 1,5$ Hz).

Aus der wäßr. Mutterlauge von Kristallinat *A* kristallisieren nach 1täg. Stehen bei 20° 2 g eines Stereoisomerengemisches, Schmelzintervall 115—125°. Wiederholte Umkristallisation aus Wasser gibt Verbindung VI (Schmp. 156°).

$C_{11}H_{19}NO_2$. Ber. C 66,96, H 9,71, N 7,10.
Gef. C 66,52, H 9,49, N 7,29.

VI: NMR (*DMSO* + D_2O): H-2 3,9 (q, $J_{2,3} = 10$ Hz, $J_{2,6} = 1,5$ Hz); H-3 2,86 (q, $J_{3,2} = 10$ Hz, $J_{3,4} = 4$ Hz); H-4 1,9 (m).

Vers. 2: (*1R*)-3-endo-Methoxycarbonylamino-isoborneol (VII)

10 g (*1R*)-Isoborneol-3-endo-carbonsäureamid (IV) werden bei 0° in eine Lösung von 2,5 g Na in 100 ml Methanol eingetragen. Dann werden unter Rühren und äußerer Eiskühlung 2,5 ml Brom innerhalb von 10 Min. zuge- tropft. Nach beendeter Bromzugabe wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. am Wasserbad gekocht. Der im Vak. hergestellte Eindampfrückstand wird zwischen 200 ml Äther und Wasser verteilt und der Rückstand der getrockneten Ätherphase aus *PÄ* kristallisiert: 10,5 g. Zur Analyse wird aus *PÄ* umkristallisiert: Schmp. 107°.

$C_{12}H_{21}NO_3$. Ber. C 63,40, H 9,32, N 6,16.
Gef. C 63,61, H 9,32, N 6,32.

NMR (*DMSO* + D_2O): H-2 3,2 (d, $J_{2,3} = 4$ Hz), H-3 3,8 (m).

Vers. 3: (*1R*)-3-endo-Methoxycarbonylaminocampher (VIII)

a) Aus VII

1 g VII wird in 30 ml Aceton gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,5 g CrO_3 und 0,5 ml H_2SO_4 in 1,5 ml Wasser bis zur bleibenden Orange- färbung versetzt. Es wird von Chromsalzen abdekantiert, mit Wasser ver- setzt, das Aceton im Vak. teilweise entfernt, das kristalline Produkt ab- filtriert und aus Äther—*PÄ* umkristallisiert: 0,6 g, Schmp. 113°. Zur Analyse wird aus Äther umkristallisiert.

$C_{12}H_{19}NO_3$. Ber. C 63,95, H 8,50, N 6,22.
Gef. C 64,20, H 8,62, N 6,28.

b) Aus (*1R*)-3-endo-Aminocampher (IX)

3 g IX werden in 20 ml Wasser gelöst mit 50 ml 10proz. Na_2CO_3 -Lösung und dann 2 ml Chlorameisensäuremethylester zugefügt. 5 Min. wird intensiv gerührt, anschließend filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äther umkristallisiert: 2,2 g, Schmp. und Mischschmp. 113°. IR-Spektrum ident mit VIII aus Vers. 3 a.

Vers. 4: *N*-[(*1R*)-2-Oxo-3-endo-bornyl]-*N'*-(*p*-toluolsulfonyl)-harnstoff (XI)

2 g VIII, 2 g *p*-Toluolsulfonamid-Na und 2 ml *DMF* werden 15 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml eiskaltem Wasser digeriert; kristallin ausgefallenes Ausgangsmaterial (1,2 g, Schmp. 109—113°) wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit verd. HCl angesäuert, die

sauren Bestandteile abfiltriert, in 150 ml Wasser aufgeschlämmt und 2 Min. bei 80° gerührt. Es wird noch warm filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,6 g, Schmp. und Mischschmp.³ 190° (u. Zers.).

Vers. 5: *N*-[*(1R)*-2-*exo*-Hydroxy-3-*endo*-bornyl]-*N'*-(*p*-toluolsulfonyl)-harnstoff (X)

3 g VII und 3 g *p*-Toluolsulfonamid-Na werden in 3 ml DMF 17 Stdn. am Wasserbad gehalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die wäßr. Phase auf 400 ml verdünnt und mit verd. HCl angesäuert. Die ölig ausfallenden sauren Bestandteile werden durch Anreiben kristallisiert, filtriert und aus Alkohol—Wasser umkristallisiert: 0,6 g, Schmp. 115—125° (u. Zers.) (Hydrat). Umkristallisation aus Aceton—*P*Ä gibt 0,45 g, Schmp. und Mischschmp. 170°. Das IR-Spektrum ist ident mit dem von authent. X³.

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

Literatur

- ¹ K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **101**, 610 (1970).
- ² W. H. Glover und T. M. Lowry, J. Chem. Soc. [London] **101**, 1904 (1912).
- ³ H. Bretschneider, K. Hohenlohe-Oehringen und K. Graßmayr, 5. Mitt.: Mh. Chem. **103**, 1523 (1972).