

**Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate
von Hydroxy- und Oxo-cycloalkanen als potentielle
Antidiabetica, 10. Mitt.**

N-Sulfonylierte und N-acylierte Campher-3-carbonsäure-
amide

Von

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

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. Oktober 1971)

*Arylsulfonylureido and Arylsulfonylamido Derivatives of Hydroxy
and Oxocycloalkanes, X:*

N-Sulfonylated and N-Acylated Camphor-3-carboxamides

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

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer Infracord 137 aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden in der NMR-spektroskopischen Abteilung der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, auf einem Varian HR-60 bzw. 100 aufgenommen. Wir danken Herrn Dr. W. Arnold herzlich für Aufnahme und Interpretation der Spektren. Die δ -Werte für die chem. Verschiebung sind in ppm angegeben. Für die Durchführung der Elementaranalysen danken wir der elementaranalytischen Abteilung der Fa. 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.

In Ergänzung zur 10. vorl. Mitt. obigen Titels¹ werden nachfolgend die experimentellen Details gegeben*.

Vers. 1: (1*R*)-*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-campher-3-carbonsäureamid (IIa)

a) 20 g Campher-3-carbonsäure² werden mit 40 ml Tosylisocyanat innerhalb 30 Min. auf 100° erhitzt und 50 Min. bei 100° bis zum Ende der CO₂-Entwicklung gehalten. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Äther (500 ml) und 0,5*n*-NaOH verteilt. Der wäßr.-alkalische Extrakt wird unter Eiszusatz und Rühren mit verd. HCl langsam auf pH 5 gebracht. Das

* Die Formelnummern entsprechen denen der vorl. Mitt.¹.

kristallin anfallende Produkt wird abfiltriert, mit 1 Liter heißem Wasser digeriert, nach dem Abkühlen erneut filtriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird aus verd. Alkohol umkristallisiert: 33,5 g; zur Reinigung wird nochmals aus verd. Alkohol umkristallisiert: 28,2 g, Schmp. 139—149° (u. Zers.).

$C_{18}H_{23}NO_4S$. Ber. C 61,86, H 6,63, N 4,01, S 9,18.
Gef. C 62,12, H 6,81, N 4,09, S 9,19.

IR (KBr): 1748, 1689.

Mutarotation: $[\alpha]_D^{20} = +94,7^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) nach 2 Min.; $[\alpha]_D^{20} = +79,8^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) nach 24 Stdn.; $[\alpha]_D^{30} = +58,4^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) nach 72 Stdn.

NMR ($CDCl_3$, unmittelbar nach dem Lösen): H-3_{exo} 3,23 (d, $J_{3,4} = 5$ Hz), H-3_{endo}: kein Signal.

b) 4,3 g Camphercarbonsäurechlorid² werden in 10 ml Benzol gelöst und innerhalb 10 Min. zu einer Lösung von 3,9 g p-Toluolsulfonamid-Na in 20 ml DMF zugetropft. Nach 4stdg. Rühren wird das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, kurz gerührt, vom Wasser abdekantiert und zweimal aus verd. Alkohol umkristallisiert: 4,8 g, Schmp. 139 bis 147° (u. Zers.).

Vers. 2: (*RS*)-*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-campher-3-carbonsäureamid (*RS*-IIa)

20 g rac. Campher-3-carbonsäure werden mit Tosylisocyanat analog Vers. 1a zur Reaktion gebracht. Das ölig anfallende Rohprodukt wird zuerst aus Essigester—Petroläther (*PÄ*), dann aus verd. Alkohol umkristallisiert: 20 g, Schmp. 78—80° (mit 1 Mol Kristallwasser).

$C_{18}H_{23}NO_4S \cdot H_2O$. Ber. H_2O 4,90. Gef. H_2O 4,75.

$C_{18}H_{23}NO_4S$. Ber. C 61,86, H 6,63, N 4,01, S 9,18.
Gef. C 61,78, H 6,66, N 4,05, S 9,32.

(Die gefundenen Werte wurden auf die wasserfreie Verbindung umgerechnet.)

NMR ($CDCl_3$): H-3_{exo} 3,2 (d, $J = 5$ Hz); H-3_{endo} 2,7 (s);
H-3_{exo}/H-3_{endo} = 3/1.

Vers. 3: (*1R*)-*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-2-hydroxybornan-3-carbonsäureamid (IIb)

a) *Trans*-Stereoisomerengemisch

21 g II a werden in verd. NaOH aus 200 ml Wasser und 100 ml 1*n*-NaOH gelöst. Nach Zugabe von 8 g $NaBH_4$ wird 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Dann werden weitere 4 g $NaBH_4$ eingetragen und wieder 2 Stdn. am siedenden Wasserbad gehalten. Nach dem Erkalten werden die sauren Bestandteile mit verd. Essigsäure gefällt. Der flockige Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen, in 300 ml 1*n*-NaOH gelöst und 4 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der nach dem Abkühlen durch Ansäuern mit Essigsäure erhaltene Niederschlag wird nach dem Waschen mit Wasser aus verd. Alkohol kristallisiert: 12 g. Zur Analyse wird aus Äther—*PÄ* umkristallisiert (Schmp. 170°).

$C_{18}H_{25}NO_4S$. Ber. C 61,50, H 7,17, N 3,98, S 9,13.
Gef. C 61,39, H 7,28, N 4,05, S 9,01.

NMR ($CDCl_3 + CF_3CO_2D$): H-2_{exo} 4,2 (d, $J_{2,3} = 5$ Hz, Feinstruktur durch 2,6-Kopplung: $J = 1-2$); H-2_{endo} 3,92 (d, $J_{2,3} = 4$ Hz, $J_{2,6} = 0$);
H-2_{exo}/H-2_{endo} = 1/1.

b) *Cis-Stereoisomerengemisch*

3 g II a, 50 ml Wasser, 8 ml 1*n*-NaOH und 0,8 g NaBH₄ werden 1 Stde. am siedenden Wasserbad gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Essigsäure angesäuert, das ölige Produkt mit Essigester extrahiert, der Extrakt neutral gewaschen, eingedampft und der Rückstand aus Äther—*P* $\dot{A}$ fraktioniert kristallisiert. Die erste Fraktion (1,1 g, Schmp. 139—149°, mit FeCl₃ moosgrün) ist Ausgangsmaterial (II a). Aus der Mutterlauge kristallisieren nach längerer Zeit 1,3 g des *Cis*-Stereoisomerengemisches II b (Schmp. 164°). Zur Analyse wird aus Essigester—*P* $\dot{A}$ umkristallisiert.

C₁₈H₂₅NO₄S. Ber. C 61,50, H 7,17, N 3,98, S 9,13.

Gef. C 61,58, H 6,90, N 3,99, S 8,83.

NMR (CDCl₃ + CF₃CO₂D): H-2_{exo} 4,07 (q, $J_{2,3} = 10,5$ Hz, $J_{2,6} = 1,5$); H-3_{exo} 2,95 (octett, $J_{3,2} = 10,5$ Hz, $J_{3,4} = 4,8$ Hz, $J_{3,5} = 1,5$ Hz), bei *DR* auf H-2_{exo} entfällt $J_{3,2}$. H-2_{endo} 3,95 (d, $J_{2,3} = 8,5$ Hz); H-3_{endo} 2,60 (d, $J_{3,2} = 8,5$ Hz), bei *DR* auf H-2_{endo} wird H-3_{endo}-Signal ein Singlett.

Vers. 4: (1*R*)-*N*-(1-Piperidylsulfonyl)-campher-3-carbonsäureamid (IIc)

1,6 g Sulfamylpiperidin⁸ und 1,1 g Triäthylamin werden in 10 ml *DMF* gelöst. Dazu läßt man innerhalb 15 Min. eine Lösung von 2,1 g Campher-3-carbonsäurechlorid in 5 ml Benzol zutropfen. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgesaugt. Das verbleibende zähflüssige Öl wird beim Aufnehmen in 50 ml Wasser kristallin. Nach Filtration wird aus verd. Alkohol umkristallisiert: 2 g, Schmp. 153°. Zur Analyse* wird aus Alkohol umkristallisiert. C₁₆H₂₆N₂O₄S.

IR (KBr): 3155, 1745.

$[\alpha]_D^{24} = +125^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃) nach dem Auflösen; $[\alpha]_D^{25} = +79,2^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃) nach 24 Stdn.

NMR (CDCl₃): H-3_{exo} 3,24; H-3_{endo} 2,77 (s); *exo/endo*-Relation nach 24 Stdn. etwa 1:1.

Vers. 5: (1*R*)-*N*-(Cyclohexylsulfonyl)-campher-3-carbonsäureamid (II d)

15 g Campher-3-carbonsäure werden mit 30 ml SOCl₂ 6 Stdn. bei 20° stengelassen. Der bei 40° Badtemp. hergestellte Vakuum eindampfst wird in 60 ml *DMF* unter äußerer Eiskühlung eingerührt. In die bei äußerer Eiskühlung gerührte Lösung werden innerhalb 10 Min. 27 g Cyclohexansulfonamid-Na⁴ eingetragen. Nach ½stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das *DMF* bei 60° Badtemp. abgesaugt, der Rückstand weitere 15 Min. bei 60° gehalten und dann in 400 ml Wasser eingerührt. Mit verd. HCl wird auf pH 2 gebracht und vom abgeschiedenen Öl dekantiert. Dieses wird mit 400 ml Wasser bei 90° digeriert. Nach dem Absitzen des Niederschlages wird erneut dekantiert und schließlich zweimal aus verd. Alkohol umkristallisiert: 8 g, Schmp. 128—134°. Zur Analyse* wird aus Essigester—*P* $\dot{A}$ umkristallisiert. C₁₇H₂₇NO₄S.

NMR (CDCl₃): H-3_{exo} 3,36 (q, $J_{3,4} = 5$ Hz, $J_{3,5} = 1,5$ Hz); H-3_{endo} 2,84 (s); *exo/endo*-Relation etwa 1:1.

Vers. 6: (1*R*)-*N*-(4-Cyanobenzolsulfonyl)-campher-3-carbonsäureamid (II e)

21 g Campher-3-carbonsäurechlorid in 50 ml Benzol werden innerhalb 1 Stde. unter Rühren bei äußerer Eiskühlung in ein Gemisch von 18 g

* CH-, N- und S-Bestimmung gab sehr gute Werte.

4-Cyanobenzolsulfonamid⁵ und 10,5 g Triäthylamin in 55 ml *DMF* eingetropt. Nach 24stdg. Stehen (bei Raumtemp.) wird im Vak. bei 80° Badtemp. eingengt, der Rückstand zwischen Essigester und verd. HCl verteilt und die Essigesterphase mit NaHCO₃-Lösung extrahiert. Der Bicarbonatextrakt wird mit Äther gewaschen und dann mit HCl (1 : 1) angesäuert. Die kristalline Fällung wird abfiltriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert: 26 g, Schmp. 163—166°. C₁₈H₂₀N₂O₄S*.

Mutarotation: $[\alpha]_D^{24} = +32,4^\circ$ ($c = 2$, EtOH) nach dem Auflösen; $[\alpha]_D^{24} = +25,7^\circ$ ($c = 2$, EtOH) nach 6½ Stdn.

NMR (CDCl₃): H-3_{exo} 3,26 (q, $J_{3,4} = 4,5$ Hz, $J_{3,5} = 1,5$ Hz); *exo/endo*-Relation (bez. auf das H-3-Signal), 30 Min. nach Lösen = 9 : 1 (aus Integration der Methylgruppensignale bestimmbar).

Vers. 7: (1*R*)-*N*-(4-Carbamoylbenzolsulfonyl)-campher-3-carbonsäureamid (II*f*)

10 g II*e* werden in 350 ml Aceton gelöst, 150 ml 30proz. H₂O₂ zugefügt und anschließend mit 2*n*-NaOH auf pH 11 gebracht. Schließlich wird 6 Stdn. am Wasserbad gekocht, wobei etwa alle 30 Min. durch erneute NaOH-Zugabe ein konstanter pH von 10,5—11 aufrechterhalten wird. Nach dem Abkühlen wird das Aceton im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Essigester extrahiert, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol—Wasser kristallisiert: 7,6 g, Schmp. 168—173°. C₁₈H₂₃N₂O₅S*.

NMR (CDCl₃ + DMSO): H-3_{exo} 3,41 (d, $J_{3,4} = 5$ Hz); H-3_{endo} 2,95 (s); H-3_{exo}/H-3_{endo} = 7 : 3.

Vers. 8: *N*-[4-(Campher-3-carbonsäureamidoäthyl)-benzolsulfonyl]-campher-3-carbonsäureamid (II*g*)

25 g (1*R*)-Campher-3-carbonsäure werden mit 30 ml SOCl₂ (Thionylchlorid) 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen, hierauf das überschüss. SOCl₂ bei 40° Badtemp. abgesaugt und das rohe Säurechlorid unter Rühren und äußerer Eiskühlung zu einer Lösung von 11,4 g 4-(β-Aminoäthyl)-benzolsulfonamid in einer Mischung von 40 ml *DMF* und 18 g Triäthylamin getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das Eisbad entfernt und noch 1 Stde. bei 50° Badtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser eingerührt und mit verd. HCl bis pH 2 angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, in Essigester gelöst, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand, ein zähes Öl, wird aus Aceton—Wasser zur Kristallisation gebracht; aus Aceton umkristallisiert: 10,5 g, Schmp. (Zers.) 83°. II*g* kristallisiert mit 1 Molekül Kristallaceton.

C₃₀H₄₀N₂O₆S · C₃H₆O. Ber. C 64,46, H 7,54, N 4,56, S 5,21.

Gef. C 64,39, H 7,55, N 4,67, S 5,33.

Zur Gewinnung des Na-Salzes werden 10 g II*g* in 200 ml Alkohol gelöst und mit 0,4 g Na in 100 ml Alkohol vermischt. Das Na-Salz wird durch Zugabe von Äther und *P*Ä gefällt und aus absol. Alkohol umkristallisiert: 8,5 g, Schmp. 210—215° (u. Zers.). C₃₀H₃₉N₂O₆SNa*.

Vers. 9: 4-[(1*R*)-Campher-3-carbonsäureamidoäthyl]-benzol-*p*-sulfonamid, III

In einem mit Rührer und 2 Tropftrichtern versehenen Dreihalskolben werden 50 g 4-Aminoäthylbenzolsulfonamid · HCl in verd. NaOH (17 g

* Die Analyse gab sehr gute CH-, N- und S-Werte.

NaOH, 300 ml Wasser) gelöst. Unter äußerer Eiskühlung und mechanischem Rühren wird innerhalb 1 Stde. die Lösung von rohem Campher-3-carbonsäurechlorid (aus 50 g Campher-3-carbonsäure) in 50 ml absol. Dioxan gleichzeitig mit einer Lösung von 10 g NaOH in 100 ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. weitergerührt und schließlich filtriert. Das Kristallisat wird mit Wasser gründlich gewaschen und bei 100° getrocknet: 24,7 g. Zur Analyse* wird aus Alkohol umkristallisiert (Schmp. 197°). $C_{19}H_{26}N_2SO_4$.

Vers. 10: *N-n-Butyl-N'-(4-[(1R)-campher-3-carbonsäureamidoäthyl]-benzolsulfonyl)-harnstoff*, IVa

11 g III werden in 200 ml Äthanol durch Erwärmen gelöst und mit einer Lösung von 0,75 g Na in 100 ml Äthanol vereinigt. Der Alkohol wird am Rotavapor abgedampft, der Rückstand in Äther suspendiert und filtriert. Das rohe Na-Salz (12 g) wird in 15 ml DMF gelöst. Unter Rühren und äußerer Eiskühlung werden 4 ml n-Butylisocyanat innerhalb 30 Min. zugetropft. Nach 2 Tagen bei Raumtemp. wird in 500 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäure angesäuert. Der freigesetzte Sulfonylharnstoff wird abfiltriert und in 200 ml Alkohol aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wird filtriert, getrocknet und aus DMF—Äther umkristallisiert: 8,5 g, Schmp. 210—214° (u. Zers.). $C_{24}H_{35}N_3O_5S^*$.

Die *endo/exo*-Relation bezüglich der Carbonsäurefunktion in der 3-Stellung des Camphers ergibt sich aus dem NMR-Spektrum zu 85 : 15 (aus der Intensität des Methylgruppensignals bei 0,62 ppm, welches charakteristisch für die *exo*-Verbindung ist).

Vers. 11: *N-[(1R)-Campher-3-carbonyl]-N'-(4-[(1R)-campher-3-carbonsäureamidoäthyl]-benzolsulfonyl)-harnstoff*, IVb

Zu 10,5 g Na-Salz von III werden unter Rühren bei äußerer Eiskühlung 6 g 3-Isocyanatocampher⁶ eingetragen. Nach 5stdg. Stehen bei Raumtemp. wird das inzwischen durchkristallisierte Reaktionsgemisch mit 1 l warmem Wasser digeriert. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wird filtriert, mit Wasser gewaschen und aus verd. Alkohol umkristallisiert: 6,5 g, Schmp. 205—210°. $C_{30}H_{41}N_3O_6S^*$.

Vers. 12: *(1R)-N-(4-Äthoxyphenyl)-campher-3-carbonsäureamid*, Va

2,8 g p-Phenetidin und 4,8 g Camphercarbonsäurechlorid werden in 7 ml Pyridin bei Raumtemp. zur Reaktion gebracht. Nach 1 Stde. wird am Rotavapor eingengt, der Rückstand zwischen verd. HCl und Äther verteilt und der Rückstand der Ätherphase aus Aceton—PA und dann aus verd. Alkohol umkristallisiert: 2,5 g, Schmp. 105—109°.

$C_{19}H_{25}NO_3$. Ber. C 72,35, H 7,99, N 4,44.
Gef. C 72,09, H 7,82, N 4,54.

$[\alpha]_D^{24} = + 62,5$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

NMR ($CDCl_3$): H-3_{exo} 3,4 (d, $J_{3,4} = 5$ Hz); H-3_{endo} 2,85 (s); H-3_{exo}/H-3_{endo} = 55 : 45.

* Die Analyse gab sehr gute CH-, N- und S-Werte.

Vers. 13: (1*R*)-*N*-(2-Carboxyphenyl)-campher-3-carbonsäureamid, Vb

Eine Lösung von 2,1 g Camphercarbonsäurechlorid in 12 ml Benzol wird während 15 Min. unter Rühren und äußerer Eiskühlung in ein Gemisch von 1,4 g Anthranilsäure und 2 g Triäthylamin in 10 ml *DMF* eingetragen. Nach 12 Stdn. wird im Vak. eingedampft, zwischen Äther und verd. HCl verteilt, die Ätherphase mit Na₂CO₃-Lösung extrahiert und Vb aus der wäßr. alkal. Phase mit verd. HCl freigesetzt. Das ölige Produkt wird in Äther aufgenommen, mit *P*Ä gefällt und aus Essigester—*P*Ä umkristallisiert: 1 g, Schmp. 142—144°. C₁₈H₂₁NO₄*.

$$[\alpha]_D^{25} = + 73,4^\circ (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

Vers. 14: (1*R*)-*N*-(3-Hydroxy-4-carboxy-phenyl)-campher-3-carbonsäureamid, Vc

15 g p-Aminosalicylsäure werden in verd. NaOH (4 g NaOH in 100 ml Wasser) gelöst und mit einer Lösung von 21 g Camphercarbonsäurechlorid in 150 ml Benzol überschichtet. Unter Eiskühlung und Rühren werden 100 ml *n*-NaOH zugetropft. Anschließend wird noch 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, schließlich mit verd. HCl angesäuert. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton—*P*Ä umkristallisiert: 27,2 g, Schmp. 212°. C₁₈H₂₁NO₃*.

Vers. 15: (1*R*)-*N*-(2-Pyridyl)-campher-3-carbonsäureamid-Hydrochlorid, Vd · HCl

Zu 2,1 g Camphercarbonsäurechlorid in 15 ml Benzol werden bei äußerer Eiskühlung unter Rühren 1,9 g 2-Aminopyridin in 30 ml *DMF* getropft. Dann wird bei Raumtemp. bis zur klaren Lösung gerührt. Der Vakuum-eindampfst wird zwischen Wasser und Äther verteilt und die Ätherphase nach dem Waschen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser mit verd. HCl extrahiert. Aus dem sauren Extrakt wird durch Alkalisieren auf pH 8 die Base Vd freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers wird der Extrakt in absol. Äther gelöst, mit äther. HCl das Hydrochlorid gefällt, welches aus Äthanol—Äther umkristallisiert wird: 2,2 g, Schmp. 212—223° (u. Zers.).

$$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2. \quad \text{Ber. C } 62,23, \text{ H } 6,85, \text{ N } 9,08, \text{ Cl } 11,48. \\ \text{Gef. C } 61,95, \text{ H } 6,91, \text{ N } 8,99, \text{ Cl } 11,64.$$

$$[\alpha]_D^{25} = + 61,0^\circ (c = 0,5, \text{EtOH}).$$

Vers. 16: (1*R*)-*N*-(*p*-Toluolsulfonylamidocarbonyl)-campher-3-carbonsäureamid, Ve

16,5 g Campher-3-carbonsäureamid (Schmp. 95—100°) werden in 30 g Tosylisocyanat gelöst und langsam am Wasserbad erwärmt. Ab 50—60° wird CO₂-Entwicklung beobachtet. Das Erhitzen wird unterbrochen und die Reaktion sich selbst überlassen, wobei Temperaturanstieg auf 75° erfolgt. Nach dem Abkühlen auf 60° wird noch 30 Min. am siedenden Wasserbad erwärmt. Das Produkt wird nach dem Abkühlen aus 150 ml Äther kristallisiert, filtriert und aus verd. Alkohol umkristallisiert: 16,3 g, Schmp. 154 bis 157°.

$$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}. \quad \text{Ber. C } 58,13, \text{ H } 6,16, \text{ N } 7,14, \text{ S } 8,17. \\ \text{Gef. C } 58,26, \text{ H } 6,40, \text{ N } 7,19, \text{ S } 8,14.$$

* Die Analyse gab sehr gute CH- und N-Werte.

$[\alpha]_D^{20} = + 57,8^\circ$ ($c = 10$, Aceton).

NMR (CDCl_3): H-3_{exo} 3,28 (d, $J_{3,4} = 5$ Hz); H-3_{endo} 2,8 (s); H-3_{exo}/H-3_{endo} = 1 : 1.

Vers. 17: *N*-[*(1R)*-Campher-3-carbonyl]-*N'*-(2-pyridyl)-harnstoff-Hydrochlorid, VII · HCl

Eine Suspension von 3 g Silbercyanat in einer Lösung von 2,1 g Campher-carbonsäurechlorid in 50 ml Benzol wird 20 Min. gekocht. Dann werden unter Rühren bei äußerer Eiskühlung 0,94 g 2-Aminopyridin in 20 ml Benzol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Min. bei 30° gerührt. Es wird filtriert, der Vakuumiedampfrückstand des Filtrates in absol. Alkohol gelöst und mit äther. HCl versetzt. VII kristallisiert als Hydrochlorid aus und wird durch Umkristallisation aus Äthanol—Äther gereinigt: 0,7 g, Schmp. 210—230° (u. Zers.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$. Ber. C 58,03, H 6,30, N 11,95, Cl 10,08.
Gef. C 58,02, H 6,37, N 11,93, Cl 10,00.

Vers. 18: 8,9,9-Trimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-5,8-methano-2*H*-benzo[e]-1,3-oxazin-2,4-dion (VIIIa)

Eine Suspension von 3 g AgOCN in einer Lösung von 2,1 g Campher-carbonsäurechlorid in 50 ml Benzol wird 15 Stdn. am Wasserbad gekocht. Nach Zusatz von Kohle wird heiß filtriert und mit heißem Benzol gewaschen. VIIIa kristallisiert aus dem Filtrat nach Zugabe von *P* $\dot{A}$ und wird aus Benzol—*P* $\dot{A}$ umkristallisiert: 2,1 g, Schmp. 143—145°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Ber. C 65,15, H 6,83, N 6,33.
Gef. C 65,14, H 6,88, N 6,32.

$[\alpha]_D^{24} = + 104,3^\circ$ ($c = 0,1$, CHCl_3).

VIIIa hat im Gegensatz zu rohem VI (Vers. 17, erster Teil) keine Iso-cyanatbande im IR-Spektrum.

IR (KBr): 3176, 3078, 1794, 1763, 1700, 1640.

Zur Sicherung der Struktur von VIIIa wurde mit Diazomethan in Äther das Methylderivat hergestellt: Schmp. 110° (Äther—*P* $\dot{A}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. C 66,38, H 7,28, N 5,95.
Gef. C 66,36, H 7,64, N 6,13.

IR (KBr): 1790 (sh), 1756, 1707, 1648.

NMR (CDCl_3): N—CH₃ 3,32 (s). (Das Signal für =C—O—CH₃ sollte dagegen bei 3,8—3,9 ppm liegen.)

Vers. 19: 8,9,9-Trimethyl-2-thioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-5,8-methano-2*H*-benzo[e]-1,3-oxazin-4-on (VIIIb)

Eine Suspension von 6 g Bleirhodanid in einer Lösung von 2,1 g Campher-carbonsäurechlorid in 25 ml Benzol wird 12 Stdn. gekocht. Es wird noch heiß filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert VIIIb beim Erkalten aus: 1,2 g, Schmp. 173—174°. Zur Analyse wird aus Benzol umkristallisiert.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. Ber. C 60,73, H 6,37, N 5,90, S 13,51.
Gef. C 60,68, H 6,44, N 5,78, S 13,10.

IR (KBr): 3115, 1692.

Literatur

- ¹ *K. Hohenlohe-Oehringen, K. zur Nedden und H. Bretschneider, Mh. Chem.* **101**, 623 (1970).
- ² *H. Staudinger und S. Schotz, Ber. dtsch. chem. Ges.* **53**, 1105 (1929).
- ³ *J. M. McManus, J. W. McFarland, C. F. Gerber, W. M. McLamore und G. D. Laubach, J. med. Chem.* **8**, 766 (1965).
- ⁴ *P. W. Cutterbruck und J. B. Cohen, J. Chem. Soc. [London]* **123**, 2512 (1923).
- ⁵ *C. H. Andrewes, H. King und J. Walker, Proc. Roy. Soc. [London]* **133 B**, 32 (1946); *Chem. Abstr.* **41**, 727 b (1947).
- ⁶ *Torizo Takahashi, H. Fujimura und Y. Hamashima, Yakugaku Zasshi* **84**, 579 (1964); *Chem. Abstr.* **61**, 9531 (1964).