

Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-derivate von Oxy- und Oxo-cycloalkanen als potentielle Antidiabetica

5. Vorläufige Mitt.: D-, DL- und L-3-endo-Tosylureido-borneol
und D-3-endo-Tosylureido-isoborneol

*Arylsulfonylureido and Arylsulfonylamidoacyl Derivatives of
Hydroxy Cycloalkanes as Potential Antidiabetica (V, Preliminary
Communication): D-, DL- and L-3-endo-Tosylureido Borneol and
D-3-endo-Tosylureido Isoborneol*

Von

H. Bretschneider, K. Hohenlohe-Oehringen und K. Graßmayr*

Aus dem Institut für organische und pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 29. Juli 1969)

Die meisten der heute in Gebrauch stehenden antidiabetisch wirk-
samen Sulfonylharnstoffe entsprechen der allgemeinen Formel



in welcher *Ar* einen meist in 4-Stellung substituierten Phenylkern vor-
stellt und der Rest *R* eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe bedeutet, welche
keine weitere funktionelle Gruppe trägt. Substitution eines H-Atoms in
diesem Rest *R*, z. B. durch OH, soll sogar zum Verlust der Wirkung
führen¹.

Wir haben jedoch gefunden, daß eine Hydroxylgruppe in *R* in ge-
eigneter räumlicher Lage zum N die antidiabetische Wirksamkeit auch
günstig verändern könne². Da gewisse Beobachtungen anderer Autoren³
dafür sprachen, daß erhöhte Lipophilie von Vorteil sei, war unser Ziel

* Dissertation, Universität Innsbruck, 1968.

¹ G. Ehrhart—H. Ruschig, Arzneimittel, Verlag Chemie, 1968, S. 904.

² H. Bretschneider und H. Egg, 1. Mitt., Mh. Chem. **100**, 2122 (1969).

³ Vgl. Tosylureidoadamantan: K. Gerzon, E. V. Krumaluz, R. L. Brindle,
F. J. Marschall und M. A. Root, J. Med. Chem. **6**, 760 (1963).

die Herstellung solcher Verbindungen mit einer Hydroxygruppe in Nachbarschaft zur N-Funktion.

Das *D-3-endo*-Tosylureidoborneol (XI) war wegen der vergleichsweise Billigkeit des Ausgangsmateriales (*D*-Campher) und der wenigen nötigen Syntheseschritte ein besonders ansprechendes Ziel.

Der *D-3-endo*-Aminocampher (III)⁴ ist aus *D*-Campher (I) über den Isonitrosocampher (II)⁵ leicht zugänglich. Addition von Tosylisocyanat gibt *3-endo*-Tosylureidocampher (VII), welcher auch zweistufig durch Umsetzung des aus III erhältlichen *3-endo*-Isocyanatocamphers (IV)⁶ mit Tosylamid-Na gewonnen werden kann. Reduktion von VII mit NaBH₄ in wäbr. Alkali gibt ein Gemisch des *3-endo*-Tosylureidoborneols (XI) und -isoborneols (XII). Isomerentrennung erfolgt durch Kristallisation. Die Ausbeute an gewünschtem XI kann durch Rückoxydation von XII bzw. Mutterlaugengemischen zu VII verbessert werden.

Die Konfiguration für XI wird durch eine Zweitsynthese aus *3-endo*-Aminoborneol (VI)^{7, 8} bestätigt. Tosylisocyanat oder Tosylurethan und VI liefern direkt XI, während durch Reaktion von VI mit Tosyliminokohlensäuredithiodimethylester⁹ das Tosyliminooxazolidon XIII a (Alternativstruktur XIII b) erhalten wird, aus welchem durch alkalische Hydrolyse wiederum XI zugänglich ist. XIII wurde auch auf folgendem Wege erhalten: XI ergab mit je 2 Äquivalenten Chlorameisensäureäthylester und NaH XIV a (XIV b), welches durch gelinde alkalische Partialhydrolyse in XIII a (XIII b) übergeführt werden konnte.

Wird *3-endo*-Trichloracetylaminocampher V (aus *3-endo*-Aminocampher mit Trichloressigsäureanhydrid) mit NaBH₄ in Alkohol behandelt, erfolgt unter Abspaltung von CHCl₃ Ringschluß zum Oxazolidon IX, welches auch aus *3-endo*-Aminoborneol und COCl₂ zugänglich ist. Addition von Tosylisocyanat gibt das Tosylamidocarbonyloxazolidon X, welches letzteres durch alkalische Hydrolyse ebenfalls in XI verwandelt werden kann.

Zur Herstellung des *D-3-endo*-Tosylureido-isoborneols XII wird *3-endo*-Aminoisoborneol VIII⁷ mit Tosylurethan zur Reaktion gebracht. XII wird auch als Hauptprodukt bei der Reduktion des *3-endo*-Tosylureidocamphers VII mit NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂¹⁰ erhalten.

⁴ P. Duden und W. Pritzkow, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1538 (1899).

⁵ J. Brecht, J. prakt. Chem. [2] **95**, 63 (1917).

⁶ Torizo Takahashi, H. Fujimura und Y. Hamashima, Yakugaku Zasshi **84**, (7) 579 (1964); Chem. Abstr. **61**, 9531 (1964).

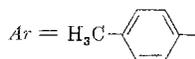
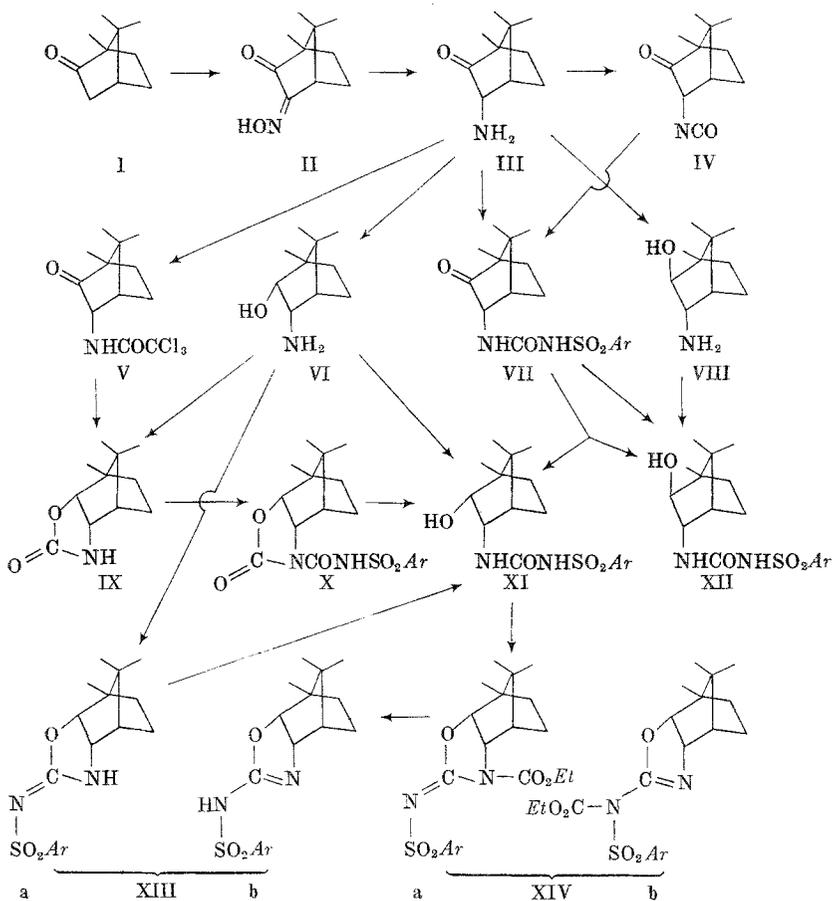
⁷ P. Duden und A. E. MacIntyre, Ann. Chem. **313**, 66 (1900).

⁸ E. E. van Tamelen und C. I. Judd, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6305 (1958).

⁹ R. Gompper, R. Wegler, K. Dickore und W. Hägele, Dtsch. Pat. 1 163 802 vom 7. 2. 1964; Chem. Abstr. **60**, 11956 (1964).

¹⁰ J. Vit, B. Casensky und J. Machacek, Franz. Pat. 1 515 582; Firmenschrift der National Patent Development Co., 375 Park Ave., New York.

Zum Vergleich der antidiabetischen Wirkung von XI mit dessen DL-Form und L-Form wurden die Verbindungen III, VII und XI analog auch in der DL-Form und L-Form hergestellt.



Über die pharmakologische Wirksamkeit dieser und verwandter Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden. Ausführlichere Mitteilungen über diese Arbeiten sind in Vorbereitung.

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