

Arylsulfonylureido- und Arylsulfonylamidoacyl-Derivate von Hydroxy- und Oxocycloalkanen als potentielle Antidiabetica, 3. Mitt.:¹

1-Tosylureidomethyl-cycloalkan-1-ole

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. III*

2-Oxazolidones react with tosyl isocyanate to form 3-tosyl-carbamoyl derivatives, which on alkaline hydrolysis undergo ring opening to yield the corresponding 2-hydroxyalkyltosylureas.

2-Oxazolidone reagieren mit Tosylisocyanat zu den 3-Tosyl-carbamoylderivaten, die bei alkalischer Hydrolyse unter Ringöffnung die entsprechenden 2-Hydroxyalkyl-tosylharnstoffe bilden.

In Ergänzung zur 3. vorläufigen Mitteilung² teilen wir folgende experimentelle Daten mit:

Vers. 1: 1-Oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-on (2)

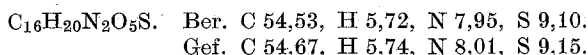
Zu einer mit 80 g PbCO₃ versetzten Lösung von 30 g 1-Aminomethylcyclohexanol (1) in 250 ml Toluol werden im Laufe von 1½ Stdn. unter starkem Rühren und Eiskühlung 160 ml einer 20proz. Phosgen-Toluollösung zugetropft. Nach weiterem 3stdg. Rühren bei Raumtemp. wird von den Bleisalzen abfiltriert und das klare, farblose Filtrat im Vak. eingedampft: 21,5 g 2 (60%).

2 wird durch Destillation bei 170—190°/15 mm und Umkristallisation aus CHCl₃/Petroläther (PÄ) gereinigt; Schmp. 102—104° (Lit.: 101—102,4°³).

Vers. 2: 3-Tosylcarbamoyl-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-on (3)

Eine Lösung von 15,5 g 1-Oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-on (2) in 100 ml absol. Benzol wird nach Zugabe von 20 ml Tosylisocyanat 4 Stdn. zum Rückflusssieden erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung scheidet sich 3 (rein weiße Kristalle) ab (23 g). Weitere 3,5 g können nach Einengen des Filtrates

und Zugabe von absol. Äther gewonnen werden. Gesamtausb. 26,5 g (75%); Schmp. 191—193° (aus Methanol).



Vers. 3: *1-Tosylureidomethyl-cyclohexanol (4)*

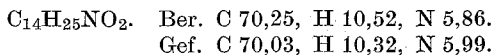
10 g (3-Tosylcarbamoyl-1-oxa-3-azospiro[4.5]decan-2-on (3)) werden in 300 ml 0,5*n*-NaOH suspendiert und zum Rückfluß erhitzt. Nach etwa ½stdg. Kochen tritt vollständige Lösung ein. Nach weiteren 30 Min. wird etwas Kohle zugegeben, nach 5 Min. filtriert und abgekühlt. 4 wird durch Ansäuern mit 20proz. HCl ausgefällt: 8,7 g (94%). Umkristallisation aus wäßr. Aceton liefert analysenreines 4, das bei etwa 130° schmilzt, rekristallisiert und bei 152—154° wieder schmilzt (Lit. 132—134°⁴). Ein nach *Marshall* et al. hergestelltes Muster zeigt das gleiche Schmelzverhalten und ein identes IR-Spektrum.

Vers. 4: *1-Aminomethyl-cyclododecanol (6)*

41,8 g Cyclododecanoncyanhydrin (5) werden aus einem *Thielepape*-Aufsatz in eine stark turbinierte Suspension von 15,2 g LiAlH₄ in 500 ml absol. Äther extrahiert, was etwa 45 Min. in Anspruch nimmt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt und anschließend durch vorsichtige Zugabe von 10 ml Wasser, 8 ml 20proz. NaOH und weiteren 30 ml Wasser zersetzt. Nach Filtration wird der Filterkuchen 2mal mit je 250 ml Benzol ausgekocht. Die vereinigten organ. Phasen liefern nach Verdampfen des Lösungsmittels 40,2 g 6 (94%); Schmp. 127—130° (Lit. 126,6—127,7° für ein durch Hochdruckhydrierung gewonnenes Präparat⁵).

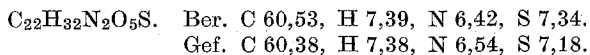
Vers. 5: *1-Oxa-3-azaspiro[4.11]hexadecan-2-on (7)*

Zu einer siedenden Lösung von 16 g 6 (1-Aminomethyl-cyclododecanol) in 350 ml CH₂Cl₂ werden nach Zugabe von 26,5 g PbCO₃ unter starkem Rühren 75 ml einer 20proz. Phosgen-Toluollösung so rasch zugetropft, daß das CH₂Cl₂ bei gelindem Sieden bleibt. Nach beendeter Zugabe wird 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, die Bleisalze abfiltriert und die Lösung eingedampft: 14,9 g 7 (83%); Schmp. 169—171° (aus CHCl₃/PÄ).



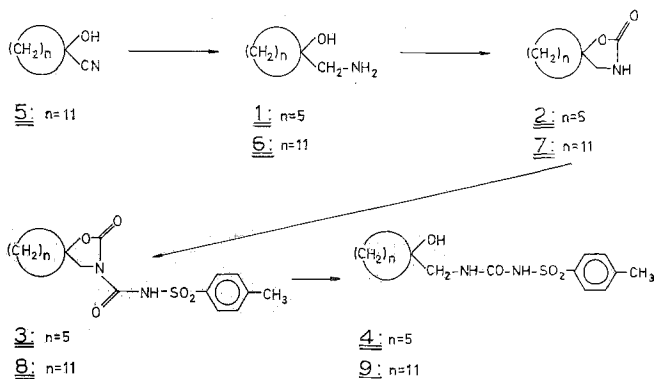
Vers. 6: *3-Tosylcarbamoyl-1-oxa-3-azaspiro[4.11]hexadecan-2-on (8)*

Eine in der Wärme hergestellte Lösung von 14,4 g 7 (1-Oxa-3-azaspiro[4.11]-hexadecan-2-on) in 250 ml absol. Benzol wird mit 12 ml Tosylisocyanat versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Schon während des Kochens kristallisiert 8 aus: 22,5 g (85%); Schmp. 204—206° (aus Butylacetat).



Vers. 7: *1-Tosylureidomethyl-cyclododecanol (9)*

Eine heiße Lösung von 10,2 g 8 (3-Tosylcarbamoyl-1-oxa-3-aza-spiro[4.11]hexadecan-2-on) in 200 ml Dioxan wird mit 200 ml 1*n*-NaOH versetzt,



worauf sich der Großteil des Materials in feinkristalliner Form wieder abscheidet, aber nach etwa halbstdg. Rückflußkochen vollständig löst; nach weiteren 30 Min. wird abgekühlt und nach Zugabe von 200 ml Wasser mit 2*n*-HCl angesäuert. **9** scheidet sich ölig ab, kristallisiert jedoch schon nach kurzem Stehen bei Raumtemp. 9,5 g (99%); Schmp. 109—111° (aus 50proz. Äthanol).

$C_{21}H_{34}N_2O_4S$. Ber. C 61,43, H 8,35, N 6,82, S 7,81.
 Gef. C 61,23, H 8,25, N 6,89, S 7,64.

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

Literatur

- ¹ H. Egg, 2. Mitt., Mh. Chem. **103**, 1385 (1972).
- ² H. Egg, 3. vorl. Mitt., Mh. Chem. **100**, 2128 (1969).
- ³ M. S. Newman, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 378 (1949).
- ⁴ F. J. Marshall, M. V. Sigal, H. R. Sullivan, C. Cesnik und M. A. Root, J. Med. Chem. **6**, 60 (1963).
- ⁵ W. Kirckhof, W. Stumpf und W. Franke, Ann. Chem. **681**, 32 (1965).