

HEINZ A. STAAB und WOLFGANG ROHR

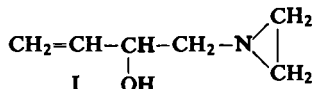
Synthese von cytostatisch wirkenden Estern des 1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 7. November 1961)

Cytostatisch wirkende Carbonsäure- und Carbamidsäure-ester von 1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3) („Tetramin“) wurden nach der Imidazolidmethode synthetisiert.

1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3) (I), das aus Butadienmonoxyd und Äthylenimin dargestellt wurde¹⁾, erhielt nach pharmakologischen Untersuchungen von H. OETTEL und G. WILHELM²⁾ unter dem Namen „Tetramin“ als Cytostatikum Interesse.



In Tierversuchen konnte gezeigt werden²⁻⁴⁾, daß diese Verbindung bei zahlreichen Nagetier-Tumoren die antineoplastische Wirksamkeit anderer führender Cytostatika erreicht oder übertrifft, wobei für I ein besonders breites Wirkungsspektrum charakteristisch ist.

Untersuchungen von H. HOLZER und Mitarbb.⁵⁾ zum Wirkungsmechanismus von I ergaben, daß I ähnlich wie andere Cytostatika mit Äthylenimin-Gruppen die Glykolyse der Tumorzellen hemmt und daß diese Hemmung durch Zusatz von Nicotinsäureamid aufgehoben werden kann. Da man ferner unter dem Einfluß von I bei den mit I heilbaren Tumoren eine Senkung des Diphosphopyridinnucleotid(DPN)-Gehaltes beobachtet hat, wurde angenommen, daß I hemmend in die DPN-Synthese eingreift. Dies konnte kürzlich auch aus der Einbaurate von ¹⁴C-Ribose in DPN unter dem Einfluß von I gefolgert werden⁶⁾.

Da die therapeutische Anwendung von I durch seine relativ hohe Toxizität und den häufig nach Applikation von I auftretenden sehr lästigen Brechreiz stark eingeschränkt wird, versuchte man, durch Abwandlung der Molekelstruktur zu Verbindungen zu kommen, die bei unveränderter antineoplastischer Wirkung besser verträglich sind. Diese Versuche hatten bisher keinen Erfolg; denn es zeigte sich, daß die antineoplastische Wirkung eine sehr spezifische Struktur — nämlich außer der Äthylenimin-Gruppe auch die C=C-Doppelbindung

¹⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG. (Erf.: K. VIERLING, H. OETTEL und G. WILHELM), Dtsch. Bundes-Pat. 1 004 614 v. 26. 6. 1954; vgl. C. 1958, 6676.

²⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 230, 559 [1957].

³⁾ H. OETTEL und H. FROHBERG, Arzneimittel-Forsch. 9, 89 [1959]; H. KRÖGER, B. ULRICH und H. HOLZER, ebenda 9, 598 [1959].

⁴⁾ H. FROHBERG, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 236, 280 [1959]; H. OETTEL, Angew. Chem. 71, 222 [1959].

⁵⁾ H. HOLZER, G. SEDLMAYER und A. KEMNITZ, Biochem. Z. 328, 163 [1956]; H. HOLZER, P. GLOGNER und G. SEDLMAYER, ebenda 330, 59 [1958]; H. HOLZER und H. KRÖGER, ebenda 330, 579 [1958]; H. HOLZER, W. DUNTZE und S. FRANK, Angew. Chem. 70, 746 [1958].

⁶⁾ H. KRÖGER, H. W. ROTTHAUWE, B. ULRICH und H. HOLZER, Biochem. Z. 333, 148 [1960].

und die Hydroxylfunktion am C-Atom 2 — voraussetzt. Auch Veränderungen des Kohlenstoff-Gerüsts führten in allen Fällen zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung^{4,7)}.

Ein besonderes Interesse schien aus diesen Gründen den *Estern* von I zuzukommen, die sich jedoch wegen der leichten Aufspaltbarkeit des Äthyleniminringes mit Hilfe konventioneller Veresterungsmethoden bisher nicht erhalten ließen. Die in der vorstehenden Arbeit⁸⁾ ausführlicher beschriebene Imidazolidmethode ließ sich dagegen auch zur Synthese von I-Estern mit sehr gutem Erfolg anwenden⁹⁾. Dabei hat es sich zur Erzielung besserer Ausbeuten an reineren Estern als vorteilhaft erwiesen, nicht das sog. „Eintopfverfahren“ mit *N,N'*-Carbonyl-diimidazol¹⁰⁾ zu verwenden, sondern von den isolierten Imidazoliden der betreffenden Carbonsäuren auszugehen. Wie die Tabelle zeigt, besteht auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen der unkatalysierten und der basenkatalysierten Veresterung nach der Imidazolidmethode: Während sich I-Ester aus I und Imidazoliden ohne Katalyse nur bei höheren Temperaturen und nach längeren Reaktionszeiten in mäßig guten Ausbeuten erhalten lassen, wird z. B. der Essigsäureester von I in Gegenwart von 0.05 Äquiv. Natriumamid nach einer Reaktionsdauer von 5 Min. bei Raumtemperatur in 90-proz. Ausbeute isoliert. Auch bei der Darstellung des Benzoesäureesters konnte gezeigt werden, daß für die basenkatalysierte Veresterung bei Raumtemperatur eine Reaktionszeit von nur 5 Min. ausreicht, um eine praktisch quantitative Umsetzung zu erreichen: nach 5 Min. wurde die Katalyse durch Zugabe der äquivalenten Menge wäßriger *n* HCl unterbrochen, worauf sich der Ester in 87-proz. Ausbeute isolieren ließ. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 10 und 30 Min. brachte keine Erhöhung der Ausbeute. Einige I-Ester wie etwa der besonders empfindliche Vitamin-A-säureester wurden nur unter den milden Reaktionsbedingungen des katalysierten Verfahrens dargestellt.

Synthese von Carbonsäureestern des 1-Äthylenimino-2-hydroxy-butens-(3)

R—CO—	Sdp. (°C/Torr)	ohne Katalyse			mit Katalyse			
		Zeit (Min.)	Temp. (°C)	Ausb. (%)	Katal. (Mol)	Zeit (Min.)	Temp. (°C)	Ausb. (%)
CH ₃ —CO—	83—84/13	240	100	70	0.05 NaNH ₂	5	20	90
CH ₃ —[CH ₂] ₂ —CO—	102—103/12.5	210	110	64.5				
CH ₃ —[CH ₂] ₄ —CO—	74—76/0.005	180	120	69				
CH ₃ —[CH ₂] ₁₄ —CO—	192—194/0.17	840	105	81.5	0.08 Im-Na	60	50	93
C ₆ H ₅ —CO—	104—105/0.22	120	95	81	0.05 NaNH ₂	5	20	87
C ₆ H ₅ —CH=CH—CO—	131—132/0.25				0.05 Im-Na	5	20	79
—CO—[CH ₂] ₄ —CO—	166—169/0.01	300	150	24	0.05 Im-Na	18	65	43
C ₁₉ H ₂₇ —CO— (Vitamin-A-säureester)	λ_{\max} 352.8 m μ $\epsilon = 4.3 \cdot 10^5$				0.08 NaNH ₂	30	20	83

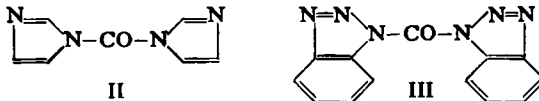
7) E. J. REIST, I. G. JUNGA und B. R. BAKER, *J. org. Chemistry* **25**, 1673 [1960].

8) H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK, *Chem. Ber.* **95**, 1284 [1962], vorstehend.

9) Vorläuf. Mitteil.: H. A. STAAB, W. ROHR und K. WENDEL, *Angew. Chem.* **71**, 385 [1959]; H. A. STAAB, W. ROHR und A. MANNSCHRECK, *ebenda* **73**, 143 [1961].

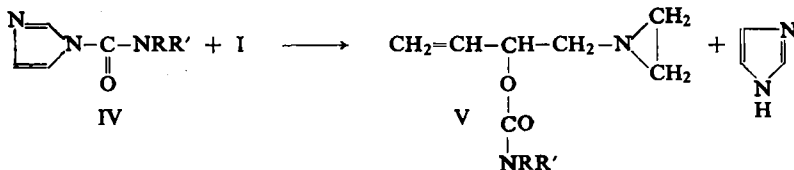
10) H. A. STAAB, *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 75 [1957].

Die Tabelle enthält auch ein Beispiel für die Veresterung einer Dicarbonsäure — nämlich der Adipinsäure — mit zwei I-Resten. Zur Darstellung des Kohlensäure-diesters wurde *N,N'*-Carbonyl-diimidazol (II) mit I umgesetzt; der Ester, der in guter Ausbeute gebildet wurde, ließ sich jedoch wegen seiner sehr ähnlichen Eigenschaften (ähnliche Flüchtigkeit, sehr gute Wasserlöslichkeit etc.) von Imidazol-Resten nicht vollständig befreien. Er wurde analysenrein erhalten, als an Stelle von II das *N,N'*-Carbonyl-di-benztriazol (III)¹¹⁾ mit dem Alkoholat von I umgesetzt wurde, da sich Benztriazol von dem I-Carbonat leichter abtrennen läßt als Imidazol. Allerdings ist die Ausbeute dieser Reaktion nicht befriedigend, weil III schon bei Raumtemperatur beim Zusatz zu einer I-Lösung in Tetrahydrofuran unter Selbsterwärmung zu einer Polymerisation von I führt.



Die I-Ester niederer Carbonsäuren sind ebenso wie I gut wasserlöslich; das gleiche gilt für den Adipinsäure-diester und den Kohlensäure-diester. Dagegen sind die I-Ester der Benzoesäure, der Zimtsäure sowie der längerkettigen aliphatischen Monocarbonsäuren in Wasser praktisch unlöslich. — Die IR-Spektren der dargestellten I-Ester entsprechen der angenommenen Struktur mit monosubstituierter Vinylgruppe $-\text{CH}=\text{CH}_2$ und sekundärer Ester-Gruppierung *).

Mit der Imidazolidmethode wurden auch *N,N*-disubstituierte I-Carbaminsäureester (V) erhalten. Wegen der schlechteren Reaktionsfähigkeit der *N,N*-disubstituierten Imidazol-carbonsäure-(1)-amide (IV) bei nucleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe¹²⁾ wurde bei diesen Umsetzungen im Gegensatz zur Darstellung der I-Carbonsäureester mit äquivalenten Mengen des I-Alkoholats bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Mit Imidazol-*N*-carbonsäure-diäthylamid¹²⁾ wurde in 60-proz. Ausbeute das Diäthylcarbamidat von I erhalten, mit Imidazol-*N*-carbonsäure-diphenylamid das



*) Das als Ausgangsmaterial verwendete „1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3) (Tetramin)“ der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG ist nicht ganz frei von Isomeren, die sich durch Destillation nicht befriedigend abtrennen lassen. Sowohl das Verhalten der Brechungsindizes bei den verschiedensten Reinigungsoperationen als auch die IR-Spektren rechtefertigen jedoch die Annahme, daß es sich bei den nach der Imidazolidmethode dargestellten I-Estern um einheitliche Verbindungen handelt. Die gaschromatographische Reinheitsprüfung scheiterte zunächst daran, daß sich die relativ schwerflüchtigen I-Ester an den verfügbaren Säulenmaterialien in dem zur Gaschromatographie erforderlichen Temperaturbereich zersetzen. Es ist jedoch inzwischen mit H. MERDES gelungen, für den Essigsäureester von I auch gaschromatographisch die Einheitlichkeit nachzuweisen. Kernmagnetische Untersuchungen zur endgültigen Klärung der Isomerieverhältnisse von I und seinen Estern sind im Gange.

¹¹⁾ H. A. STAAB und G. SEEL, Liebigs Ann. Chem. 612, 187 [1958].

¹²⁾ Siehe H. A. STAAB und W. BENZ, Liebigs Ann. Chem. 648, 72 [1961].

Diphenylcarbamidat in 63.5% d. Th. *N*-Monosubstituierte Carbamidsäureester von I konnten unmittelbar aus I und den betreffenden Isocyanaten dargestellt werden. Unter diesen Verbindungen sind die bisher einzigen kristallisierten I-Derivate, nämlich der *N*-Phenyl-carbamidsäureester (Schmp. 79–79.5°) und der *N*-Butyl-carbamidsäureester (Schmp. 16–19°).

Schließlich haben wir noch versucht, den symmetrischen Äther von I herzustellen, weil geprüft werden sollte, ob, in Übereinstimmung mit früheren Hypothesen, das Vorliegen einer zweiten Äthylenimin-Gruppe, das bei einer solchen „Molekülverdoppelung“ erreicht worden wäre, zu einer Verstärkung der antineoplastischen Wirksamkeit führen würde. Bei dem Versuch zur Darstellung des I-Äthers benutzten wir eine kürzlich von H. A. STAAB und K. WENDEL¹³⁾ angegebene Äthersynthese, die es gestattet, unter sehr milden Reaktionsbedingungen Alkohole vom Typ des Zimtalkohols in die symmetrischen Äther zu überführen. Es gelang jedoch nicht, den I-Äther zu isolieren, da es bei mehreren verschieden durchgeführten Aufarbeitungen selbst bei tiefen Temperaturen bei der Konzentrierung derjenigen Lösungsfraktion, die den Äther enthalten sollte, unter starker Selbsterwärmung und teilweiser Verkohlung zu sehr heftiger Zersetzung kam. Der Äthyläther von I konnte dagegen durch äquimolare Umsetzung von Äthyljodid mit dem Natriumalkoholat von I in 26-proz. Ausbeute dargestellt werden. Es handelt sich um eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₂₆ 58–58.5°, die mit organischen Solventien in allen Verhältnissen mischbar ist; ihre wäßrige Lösung zersetzt sich nach kurzer Zeit unter Auftreten einer milchigen Trübung.

Mehrere der von uns hergestellten I-Derivate wurden vom Gewerbehygienisch-pharmakologischen Institut der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG. pharmakologisch untersucht. Es ergab sich, daß die Toxizität fast aller Carbonsäureester von I im Tierversuch geringer ist als die von I selbst; auch die emetische Wirkung beim Hund ist bei den meisten I-Estern gegenüber I wesentlich herabgesetzt. Dagegen ist die antineoplastische Wirkung derjenigen von I etwa gleich. Die Veresterung von I führt also zu Cytostatika mit größerer therapeutischer Breite. Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung werden H. OETTEL und H. FROHBERG ausführlicher an anderer Stelle berichten¹⁴⁾.

Wir danken der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen a. Rh., für die Überlassung von 1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3) („Tetramin“). Herrn Prof. Dr. H. OETTEL und Herrn Dr. H. FROHBERG vom Gewerbehygienisch-pharmakologischen Institut der BASF danken wir sehr für die große Mühe, die sie mit der pharmakologischen Prüfung unserer Verbindungen hatten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Essigsäureester von 1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3) (I)

a) *katalysiertes Verfahren*: Die Lösung von 11.3 g (0.1 Mol) I in 40 ccm Tetrahydrofuran wurde unter Rühren mit 0.4 ccm (0.005 Mol) einer 50-proz. Natriumamid-Suspension in Benzol versetzt. Nach Absaugen des gebildeten Ammoniaks gab man eine Aufschlammung von 13.2 g (0.12 Mol) *N*-Acetyl-imidazol in 20 ccm Tetrahydrofuran unter Rühren zu, rührte 5 Min. bei Raumtemperatur und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab; die zurückgebliebene

¹³⁾ Angew. Chem. 72, 708 [1960]; Chem. Ber. 93, 2902 [1960].

¹⁴⁾ Siehe auch H. FROHBERG, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 240, 40 [1960].

Flüssigkeit extrahierte man 4 mal mit 50 ccm Benzin (Sdp. 60–70°), wobei von einem krist. Rückstand von Imidazol und *N*-Acetyl-imidazol abgetrennt wurde. Die Benzinextrakte wurden nach dem Abdampfen des Benzins im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf gingen bei 83–84°/13 Torr 14 g (90% d. Th.) farbloser Ester über. Durch Redestillation unter Zusatz von 0.5 g *N*-Acetyl-imidazol wurde der Ester analysenrein erhalten; n_D^{20} 1.4492.

$C_8H_{13}NO_2$ (155.2) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.02 Gef. C 61.68 H 8.25 N 9.12

b) *unkatalysiertes Verfahren*: 11.3 g (0.1 Mol) *I* und 12.7 g (0.115 Mol) *N*-Acetyl-imidazol in 60 ccm Tetrahydrofuran wurden bei einer Ölbadtemperatur von 100° 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach der vorstehend beschriebenen Aufarbeitung ließ sich der Ester in 70-proz. Reinausbeute erhalten.

Buttersäureester von I: 13.83 g (0.1 Mol) *N*-Butyryl-imidazol und 22.6 g (0.2 Mol) *I* in 100 ccm Tetrahydrofuran wurden 3½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde die zurückgebliebene Flüssigkeit bei 0.15 Torr destilliert. Die zwischen 45 und 85° übergegangene Flüssigkeit wurde in 100 ccm Äther gelöst und 5 mal mit 35 ccm einer 4-proz. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete Ätherlösung ergab beim Einengen i. Vak. 13.2 g (72% d. Th.) fast analysenreinen Buttersäureester, der im Wasserstrahlvakuum destilliert wurde: Sdp. 102–104°/12.5 Torr; Ausb. 11.7 g (64.5% d. Th.); n_D^{20} 1.4462.

$C_{10}H_{17}NO_2$ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.77 H 9.69 N 7.80

Capronsäureester von I

a) *unkatalysiertes Verfahren*: 14.8 g (0.09 Mol) *N*-Capronyl-imidazol und 20 g (0.18 Mol) *I* in 70 ccm Tetrahydrofuran wurden 3 Stdn. unter kräftigem Rückfluß gekocht, darauf wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der flüssige Rückstand 3 mal mit 60 ccm heißem Benzin (Sdp. 60–70°) extrahiert. Die Benzin-Extrakte wurden nach dem Erkalten von dem ausgeschiedenen braunen Öl abgetrennt und i. Vak. stark eingengt, der erhaltene flüssige Rückstand mit 80 ccm Äther aufgenommen und mit 4 × 35 ccm Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. aus der mit Magnesiumsulfat getrockneten äther. Lösung ergab die fraktionierte Destillation bei 74.5–76.5°/0.5 · 10⁻² Torr 13 g (69% d. Th.) farblosen *Capronsäureester*; n_D^{20} 1.4491.

$C_{12}H_{21}NO_2$ (211.3) Ber. C 68.21 H 10.02 N 6.62 Gef. C 68.12 H 10.29 N 6.71

b) „*Eintopfverfahren*“: 8.11 g (0.05 Mol) *II*, aufgeschlämmt in 50 ccm Tetrahydrofuran, wurden mit 5.77 g (0.05 Mol) *Capronsäure* umgesetzt, wobei die Lösung zur Vervollständigung der Reaktion kurz aufgekocht wurde. Nach dem Erkalten wurde mit 11.3 g (0.1 Mol) *I* versetzt und anschließend 3½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die vorstehend beschriebene Aufarbeitung ergab den Ester in 50-proz. Ausbeute.

Palmitinsäureester von I

a) *katalysiertes Verfahren*: Zur Darstellung des Imidazol-natriums wurden 0.117 g (0.005 Mol) Natrium mit 3 g (0.04 Mol) Imidazol in 40 ccm Tetrahydrofuran 40–50 Min. bei Feuchtigkeitsschluß unter Rückfluß gekocht. Zu der abgekühlten Lösung wurden 5.95 g (0.05 Mol) *I*, verdünnt mit 25 ccm Tetrahydrofuran, unter Rühren gegeben. Nach Zugabe von 15.3 g (0.05 Mol) *N*-Palmitoyl-imidazol in 100 ccm Tetrahydrofuran wurde die Reaktionslösung 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 5 ccm 1*n* HCl versetzt und anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das hierbei zurückbleibende Öl wurde mit 125 ccm Äther aufgenommen und 4 mal mit 30 ccm 4-proz. Natriumchlorid-

lösung ausgeschüttelt. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete ätherische Lösung ergab beim Einengen i. Vak. 17.7 g Rohprodukt als fast farblose Flüssigkeit, die, bei einer Luftkastentemperatur von 165–175°/0.02 Torr aus dem Kugelrohr destilliert, farblosen *Palmitinsäureester* lieferte: Ausb. 16.3 g (93% d. Th.); n_D^{20} 1.4582; Sdp._{0.17} 192–194.5.

$C_{22}H_{41}NO_2$ (351.5) Ber. C 75.15 H 11.75 N 3.98 Gef. C 75.27 H 11.88 N 4.24

b) *unkatalysiertes Verfahren*: 30.6 g (0.1 Mol) *N-Palmitoyl-imidazol* und 22.6 g (0.2 Mol) *I* in 80 ccm Tetrahydrofuran wurden 14 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von 105° unter Rückfluß gekocht. Die unter a) beschriebene Aufarbeitung (ohne Zusatz von HCl) lieferte 28.9 g (81.5% d. Th.) *Palmitinsäureester*.

c) „*Eintopfverfahren*“: Eine Aufschlammung von 16.2 g (0.1 Mol) *II* in 100 ccm Tetrahydrofuran wurde mit 25.6 g (0.1 Mol) *Palmitinsäure* umgesetzt, wobei zur Vervollständigung der Reaktion kurz aufgeköcht wurde. Nach Zugabe von 22.6 g (0.2 Mol) *I* wurde 14 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung (wie unter b)) ergab 24.6 g (69% d. Th.) analysenreinen Ester.

Benzoessäureester von I

a) *katalysiertes Verfahren*: 17 g (0.15 Mol) *I* in 45 ccm Tetrahydrofuran wurden mit 0.4 ccm (0.005 Mol) einer 50-proz. benzolischen Natriumamid-Suspension unter Rühren versetzt. Nach Absaugen des Ammoniaks i. Vak. wurden der gut gekühlten Lösung unter kräftigem Rühren 17.4 g (0.1 Mol) *N-Benzoyl-imidazol* in 20 ccm Tetrahydrofuran zugefügt, wobei leichte Erwärmung auftrat. Nach 5 Min. langem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 5.1 ccm *n* HCl unterbrochen. Darauf wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, das zurückbleibende Öl mit 250 ccm Äther aufgenommen und 6mal mit 50 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde nach dem Abdampfen des Äthers im Ölpumpenvakuum fraktioniert: nach einem geringen Vorlauf gingen bei 104–105°/0.22 Torr 19 g (87% d. Th.) analysenreiner Ester über; n_D^{20} 1.5241.

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217.2) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.44 Gef. C 71.72 H 6.99 N 6.52

b) *unkatalysiertes Verfahren*: 17.4 g (0.1 Mol) *N-Benzoyl-imidazol* und 17 g (0.15 Mol) *I* wurden bei einer Ölbadtemperatur von 95° 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde wie oben (jedoch ohne HCl-Zusatz) aufgearbeitet. Ausb. 81% d. Th.

c) „*Eintopfverfahren*“: 16.5 g (0.102 Mol) *II* wurden in 65 ccm Tetrahydrofuran aufgeschlammmt und mit 12.21 g (0.1 Mol) *Benzoessäure* unter leichtem Erwärmen umgesetzt. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wurden 17 g (0.15 Mol) *I* zugegeben. Die Veresterung und weitere Aufarbeitung erfolgten wie unter b); Ausb. 13 g (60% d. Th.).

Zimtsäureester von I

a) *katalysiertes Verfahren*: Zur Darstellung des Imidazol-natriums wurden 0.124 g (0.006 Mol) Natrium mit 3 g (0.04 Mol) Imidazol in 40 ccm Tetrahydrofuran 50 Min. bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Zu der abgekühlten Lösung wurden unter gutem Rühren zuerst 17 g (0.15 Mol) *I* in 20 ccm Tetrahydrofuran und dann 19.8 g (0.1 Mol) *N-Cinnamoyl-imidazol*, in 30 ccm Tetrahydrofuran aufgeschlammmt, hinzugegeben. Nach 5 Min. Rühren bei Raumtemperatur, wobei das Imidazolid in Lösung gegangen war, unterbrach man die Reaktion durch Zugabe von 5.4 ccm 1 *n* HCl, nahm die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. zurückgebliebene Flüssigkeit mit 400 ccm Äther auf und schüttelte 9mal mit 80 ccm Wasser aus. Die mit Magnesiumsulfat getrocknete ätherische Lösung ergab

nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. 23.4 g Rohprodukt; dessen fraktionierte Destillation lieferte 19.2 g (79 % d. Th.) farblosen Ester vom Sdp._{0.25} 131–131.5°; n_D^{20} 1.5630.

$C_{15}H_{17}NO_2$ (243.3) Ber. C 74.04 H 7.04 N 5.75 Gef. C 74.03 H 7.07 N 5.84

Kohlensäure-diester von I

a) *Umsetzung von II mit I*: 16.2 g (0.1 Mol) *II* wurden in 100 ccm Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und mit 23.6 g (0.21 Mol) *I* 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nachdem i. Vak. vom Lösungsmittel befreit war, wurde der flüssige Rückstand 7 mal mit 100 ccm Cyclohexan extrahiert. Hierbei ging der gebildete Ester und wenig Imidazol in Lösung, während dessen Hauptteil ungelöst blieb. Aus den vereinigten Extrakten schied sich über Nacht im Kühlschrank eine weitere Menge Imidazol ab. Die dekantierte Lösung wurde i. Vak. eingeengt und anschließend fraktioniert destilliert. Nach einem Vorlauf von *I* gingen zwischen 95 bis 103°/0.01 Torr 20.2 g einer nicht einheitlich destillierenden Flüssigkeit über, n_D^{20} 1.4862. Während der Destillation wurden Imidazolkristalle im Kühler beobachtet.

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (252.3) Ber. C 61.88 H 7.99 N 11.1 Gef. C 60.41 H 7.44 N 14.08

Unter der berechtigten Annahme, daß der Ester nur durch Imidazol verunreinigt war, läßt sich aus dem gefundenen Stickstoffwert ein Imidazolgehalt von rund 10% berechnen.

b) *Umsetzung von III mit I* (unter Verwendung äquivalenter Mengen Alkoholat): Einer gut gekühlten Suspension von 4.6 g (0.118 Mol) Natriumamid in 50 ccm Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren 13.4 g (0.119 Mol) *I* in 50 ccm Tetrahydrofuran langsam zutropfen. Das gebildete Ammoniak wurde i. Vak. abgesaugt. 15.6 g (0.059 Mol) *III*, aufgeschlämmt in 100 ccm Tetrahydrofuran, wurden unter Rühren in kleinen Anteilen zur Alkoholatlösung gegeben. Nach 5 Min. langem Rühren wurde die rötlich-braune Reaktionslösung i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Unter Erwärmen auf ca. 50° wurde der Rückstand 6 mal mit 100 ccm Cyclohexan ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden, wie oben beschrieben, weiterbehandelt. Bei der fraktionierten Destillation von 4.3 g einer gelblichen Flüssigkeit gingen nach einem kleinen Vorlauf von *I* 2.1 g (14% d. Th.) *Kohlensäure-diester von I* zwischen 98.9–100°/0.15 Torr als farblose Flüssigkeit über; n_D^{20} 1.4747.

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (252.3) Ber. C 61.88 H 7.99 N 11.10 Gef. C 61.62 H 8.20 N 11.08

Adipinsäure-diester von I

a) *katalysiertes Verfahren*: Zur Darstellung des Imidazol-natriums wurden 0.121 g (0.005 Mol) Natrium mit 3 g (0.04 Mol) Imidazol in 40 ccm Tetrahydrofuran 50 Min. bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Der warmen Lösung wurden unter Rühren 22 g (0.2 Mol) *I* in 30 ccm Tetrahydrofuran und 12.3 g (0.05 Mol) festes *Adipinsäure-diimidazolid* zugefügt. Man kochte 18 Min. unter schwachem Rückfluß, wobei bei einer Ölbadtemperatur von 90° das Diimidazolid innerhalb von 9 Min. in Lösung ging. Nach dem Abkühlen zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und extrahierte das zurückgebliebene Öl elfmal mit 100 ccm Cyclohexan. Die vereinigten Extrakte wurden über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, wobei sich eine geringe Menge Öl abschied, von dem dekantiert wurde. Einengen der Lösung i. Vak. ergab 16.5 g einer Flüssigkeit, deren fraktionierte Destillation nach einem Vorlauf von *I* bei 90–105°/0.01 Torr eine zweite Fraktion und zwischen 163–169° eine dritte Fraktion lieferte. Während es bisher noch nicht gelungen ist, die zweite Fraktion zu identifizieren, ergab die Redestillation der dritten Fraktion 7.2 g *Adipinsäure-diester* (42.7% d. Th.) als farblose Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4791.

$C_{18}H_{28}N_2O_4$ (336.4) Ber. C 64.26 H 8.38 N 8.32 Gef. C 63.99 H 8.31 N 8.31

b) *unkatalysiertes Verfahren*: 12.3 g (0.05 Mol) *Adipinsäure-diimidazolid* und 22.6 g (0.2 Mol) *I* in 70 ccm Tetrahydrofuran wurden bei einer Ölbadtemperatur von 150° 5 Stdn.

unter starkem Rückfluß gekocht. Innerhalb von 2 Stdn. löste sich das schwerlösliche Diimidazolid auf. Die weitere Aufarbeitung nach der oben beschriebenen Methode ergab 4 g analysenreinen Diester (23.8% d. Th.).

Vitamin-A-säureester von I: Die Lösung von 2.5 g (0.02 Mol) *I* in 30 ccm Tetrahydrofuran wurde unter Rühren mit 0.2 ccm (0.002 Mol) einer 50-proz. benzolischen Natriumamid-Suspension versetzt, das gebildete Ammoniak i. Vak. abgesaugt und unter Rühren und Kühlung mit 5 g (0.015 Mol) frisch hergestelltem *Vitamin-A-säureimidazolid* in 20 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurden 2.4 ccm *n*HCl zugegeben, das Tetrahydrofuran i. Vak. abgedampft, und die zurückgebliebene dunkelrote Flüssigkeit mit 100 ccm gereinigtem peroxydfreiem Äther aufgenommen. Nach 5maligem Ausschütteln mit 20 ccm Wasser wurde die mit Magnesiumsulfat getrocknete Ätherschicht im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Nachdem die letzten Lösungsmittelreste durch 2stdg. Erwärmen auf 70–85° i. Hochvak. entfernt waren, blieben 4.7 g (83% d. Th.) *Vitamin-A-säureester* als hochviskose, honigfarbene Flüssigkeit zurück; $\lambda_{\text{max}}^{\text{Benzin}} = 352.8 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\text{max}} = 4.3 \cdot 10^5$. Alle Operationen wurden unter N_2 -Atmosphäre ausgeführt.

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ (395.6) Ber. C 78.94 H 9.42 N 3.54 Gef. C 79.03 H 9.66 N 3.59

Diäthylcarbamidsäureester von I: 4.2 g (0.107 Mol) Natriumamid wurden in 80 ccm Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und unter Rühren und guter Kühlung mit einer Lösung von 12.5 g (0.11 Mol) *I* in 25 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und das gebildete Ammoniak i. Vak. abgesaugt. Dieser Alkoholatlösung ließ man 17.7 g (0.106 Mol) *Imidazol-N-carbonsäure-diäthylamid* in 100 ccm Tetrahydrofuran rasch zutropfen, kochte sie 30 Min. unter Rückfluß und befreite sie anschließend i. Vak. vom Lösungsmittel. Nach dem Aufnehmen in 250 ccm Äther und dem Ausschütteln mit 4×50 ccm Wasser wurde die mit Magnesiumsulfat getrocknete Ätherlösung nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. fraktioniert destilliert. Nach einem geringen Vorlauf gingen bei 76.5–77°/0.002 Torr 13.5 g (60% d. Th.) *Diäthylcarbamidat von I* als farblose Flüssigkeit (n_D^{20} 1.4620) über. Nach Redestillation im Wasserstrahlvakuum Sdp. 131.8–132.4°/12.5 Torr; n_D^{20} 1.4621.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (212.3) Ber. C 62.23 H 9.49 N 13.19 Gef. C 62.50 H 9.30 N 13.25

Imidazol-N-carbonsäure-diphenylamid: Die Lösung von 52.7 g (0.228 Mol) *N.N-Diphenylcarbamidsäurechlorid* und 31 g (0.456 Mol) *Imidazol* in 300 ccm Tetrahydrofuran wurde 45 Min. unter lebhaftem Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten vom ausgefallenen Hydrochlorid abgesaugt und i. Vak. zur Trockene eingeengt. Der Rückstand, 56.6 g Rohprodukt vom Schmp. 121–123°, ergab aus 260 ccm Benzol/Cyclohexan (1:1) 45.5 g *Imidazol-N-carbonsäure-diphenylamid* vom Schmp. 123–124°. Eine kleine Probe war nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan analysenrein; Schmp. 124.5–125°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (263.3) Ber. C 72.98 H 4.97 N 15.99 Gef. C 73.05 H 4.65 N 16.08

Imidazol-N-carbonsäure-diphenylamid ist in Tetrahydrofuran und Benzol gut, in Äther mäßig löslich. Aus Benzol bildet es feine Nadelbüschel.

Diphenylcarbamidsäureester von I: Die Aufschlammung von 2.02 g (0.05 Mol) Natriumamid in 40 ccm Tetrahydrofuran versetzte man unter Rühren und Kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 6.5 g (0.057 Mol) *I* in 40 ccm Tetrahydrofuran. Nach Absaugen des Ammoniaks i. Vak. ließ man unter Rühren eine Lösung von 13.15 g (0.05 Mol) *Imidazol-N-carbonsäure-diphenylamid* in 60 ccm Tetrahydrofuran zufließen, engte nach 15 Min. langem Kochen unter Rückfluß stark ein, nahm die zurückbleibende Flüssigkeit mit 175 ccm Äther auf und schüttelte sie 4 mal mit 50 ccm Wasser aus. Die fraktionierte Destillation der über Magnesiumsulfat getrockneten Ätherschicht nach dem Abdampfen des Äthers ergab bei

164—167°/0.01 Torr 9.8 g (63.5% d. Th.) Carbamidat als farblose, viskose Flüssigkeit (n_D^{20} 1.5696).

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308.4) Ber. C 74.01 H 6.53 N 9.08 Gef. C 73.74 H 6.43 N 8.96

N-Äthyl-carbamidsäureester von I: 12.8 g (0.18 Mol) Äthylisocyanat und 22.6 g (0.2 Mol) I wurden in 70 ccm Tetrahydrofuran $\frac{3}{4}$ Std. unter schwachem Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde destilliert: Nach einem Vorlauf von I und einer zweiten Fraktion (6 g) bei 82—95°/0.1 Torr gingen bei 98—99.5°/0.1 Torr 24 g (72.4% d. Th.) *N*-Äthyl-carbamidat als farblose Flüssigkeit über; n_D^{20} 1.4728.

$C_9H_{16}N_2O_2$ (184.2) Ber. C 58.67 H 8.75 N 15.20 Gef. C 58.64 H 8.67 N 15.12

N-Butyl-carbamidsäureester von I: 59.5 g (0.6 Mol) *n*-Butylisocyanat und 67.8 g (0.6 Mol) I wurden in 150 ccm Tetrahydrofuran 2 Std. unter schwachem Rückfluß gekocht. Die im übrigen wie vorstehend durchgeführte Aufarbeitung ergab bei der Destillation nach einem Vorlauf von ca. 14 g den Carbamidsäureester bei 114—116°/0.55 Torr als farblose Flüssigkeit (n_D^{20} 1.4700), Schmp. 16—19°; Ausb. 111 g (88% d. Th.).

$C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212.3) Ber. C 62.23 H 9.49 N 13.19 Gef. C 62.02 H 9.26 N 13.36

N-Phenyl-carbamidsäureester von I: Einer mit Wasser gekühlten Lösung von 27 g (0.23 Mol) I in 100 ccm Äther ließ man unter Rühren 28.3 g (0.23 Mol) Phenylisocyanat in 160 ccm Äther innerhalb von 30 Min. zutropfen, dampfte nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur das Lösungsmittel i. Vak. ab und extrahierte die zurückgebliebene viskose Flüssigkeit wie folgt mit 1000 ccm Cyclohexan: 1) mit 200 ccm bei Raumtemperatur (I), 2) mit 200 ccm bei 25° (II), 3) mit 400 ccm unter Kochen (III) und 4) mit 200 ccm unter Kochen (IV). Nach dieser Behandlung blieben 3.7 g eines gelblichen Pulvers zurück, das zum größten Teil aus Triphenyl-isocyanursäure bestand.

Die Cyclohexanextrakte wurden im Kühlschrank aufbewahrt. Dabei schied sich aus Extrakt II *N*-Phenyl-carbamidsäureester von I in farblosen Kristallen ab. Nach dem Abpressen auf Ton und kurzem Waschen mit Cyclohexan wurden 20.7 g (37% d. Th.) Rohprodukt erhalten, Schmp. 75—78°. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle wurden analysenreine Kristalle erhalten, Schmp. 79—79.5°.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Gef. C 67.43 H 7.06 N 12.06

Aus der Mutterlauge und den übrigen Extrakten ließ sich nach mehrmaligem stufenweisem Einengen und jeweiligem Abtrennen von viel öligem Schmiere bei langem Aufbewahren im Kühlschrank eine weitere Menge des Carbamidats als schlecht zu reinigendes Rohprodukt (Schmp. < 68°) isolieren.

1-Äthylenimino-2-äthoxy-buten-(3): Einer Suspension von 7.5 g (0.19 Mol) Natriumamid in 200 ccm Dioxan ließ man unter Rühren und Kühlung 21 g (0.185 Mol) I in 50 ccm Dioxan langsam zutropfen, saugte das Ammoniak i. Vak. ab und kochte den Ansatz nach Zugabe von 28.8 g (0.185 Mol) Äthyljodid 15 Min. unter Rückfluß, wobei unter Verfärbung ein Niederschlag ausfiel. Das stark abgekühlte Gemisch wurde abgesaugt und der Rückstand (eine Additionsverbindung von NaJ mit 2—3 Moll. Dioxan) mit Äther gewaschen. Die Dioxan-Äther-Lösung wurde eingeeengt und im Ölpumpenvakuum destilliert, wobei bei einer Ölbadtemperatur bis 180° eine farblose Flüssigkeit in die mit Eis/NaCl gekühlte Vorlage übergang. Dieses Roh-Destillat wurde im Wasserstrahlvakuum über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Bei 53—58°/15 Torr gingen 7 g des Äthyläthers über. Die Redestillation bei 26 Torr lieferte den Äther als einheitlich bei 58—58.5° siedende Flüssigkeit; n_D^{20} 1.4380.

$C_8H_{15}NO$ (141.2) Ber. C 68.04 H 10.70 N 9.91 Gef. C 67.79 H 10.67 N 10.01