

HEINZ A. STAAB UND HARTMUT MERDES

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

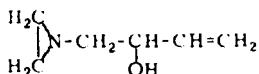
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 9. Oktober 1964)

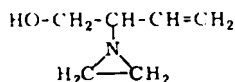
Ester des 2-Äthylenimino-1-hydroxy-butens-(3) (II) wurden nach der „katalysierten Imidazolidmethode“ synthetisiert. Die erhaltenen Verbindungen haben im Gegensatz zu den früher<sup>1)</sup> beschriebenen Estern des isomeren 1-Äthylenimino-2-hydroxy-butens-(3) (I) keine tumorhemmende Wirkung.

H. A. STAAB und W. ROHR<sup>1)</sup> haben über die Synthese von cytostatisch wirksamen Estern des 1-Äthylenimino-2-hydroxy-butens-(3) (I) berichtet, die nach der Imidazolidmethode<sup>2)</sup> in guten Ausbeuten zugänglich sind. Als Ergänzung zu dieser früheren Arbeit wurde der Äthylkohensäureester von I dargestellt, der ähnlich wie die früher untersuchten 1-Ester beim Ehrlich-Ascitestumor der Maus, beim Mäusecarcinom C 1025 und beim Ridgway-Sarkom der Maus eine beträchtliche cytostatische Wirksamkeit zeigt.

Im Zusammenhang mit der Frage der Strukturspezifität der cytostatischen Wirkung dieser Verbindungen sollten Ester des zu I isomeren 2-Äthylenimino-1-hydroxy-butens-(3) (II) dargestellt und auf ihre tumorhemmende Wirkung untersucht werden.



I



II

Diese Ester interessierten auch aus folgendem Grund: Bei der Umsetzung von Butadienmonoxyd mit Äthylenimin nach K. VIERLING, H. OETTEL und G. WILHELM<sup>3)</sup> entstehen nebeneinander der sekundäre Alkohol I und der primäre Alkohol II, deren vollständige Trennung wegen ihrer sehr ähnlichen physikalischen Eigenschaften schwierig ist. Für die früher beschriebene<sup>1)</sup> Darstellung der I-Ester wurde ein Äthylenimino-hydroxy-buten verwendet, von dem wir heute auf Grund einer gaschromatographischen Analyse<sup>4)</sup> wissen, daß es die Komponenten I und II etwa im Verhältnis 4 : 1 enthält. Es ergab sich daher die Frage, ob die früher von uns beschriebenen

<sup>1)</sup> H. A. STAAB und W. ROHR, Chem. Ber. **95**, 1298 [1962].

<sup>2)</sup> Siehe H. A. STAAB, Angew. Chem. **74**, 407 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 351 [1962].

<sup>3)</sup> BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. K. VIERLING, H. OETTEL und G. WILHELM), Dtsch. Bundes-Pat. 1004614 v. 26. 6. 54; vgl. C. **1958**, 6676. — Wir danken der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen, für die Überlassung dieses „1-Äthylenimino-2-hydroxy-butens-(3) (Tetramin-BASF)“ und einer Probe von nahezu isomerenfreiem 2-Äthylenimino-1-hydroxy-buten-(3).

<sup>4)</sup> Wegen der Instabilität von I und II war die gaschromatographische Bestimmung des Isomerenverhältnisses nur unter bestimmten Bedingungen (Äthylglykol-bis-[β-cyan-äthyl-äther] als stationäre Phase, 145°) möglich.

I-Ester durch geringe Mengen der betreffenden II-Ester verunreinigt sein konnten, für die ebenfalls jeweils sehr ähnliche physikalische Eigenschaften zu erwarten waren.

Die in der Tab. angegebenen Ester wurden aus isomerenfreiem 2-Äthylenimino-1-hydroxy-buten-(3) nach der früher beschriebenen „katalysierten Imidazolidmethode“<sup>(1)</sup> dargestellt. Das bisher einzige kristallisierte II-Derivat, der aus II und Phenylisocyanat erhaltene Phenylcarbamidsäureester, schmilzt etwas tiefer (68–70°) als der entsprechende I-Ester (Schmp. 79–79.5°; Misch-Schmp. 50–55°). Bei den übrigen II-Estern sind Siedepunkte und Brechungsindizes denen der entsprechenden I-Ester sehr ähnlich.

Darstellung von II-Estern nach dem durch  $\text{NaNH}_2$  katalysierten Imidazolidverfahren

$\begin{array}{c} \text{ROCH}_2\text{CHCH}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\   \\ \text{R} \end{array}$	Sdp./Torr	$n_D^{20}$	Veresterungsbedingungen		% Ausb.
			Zeit (Min.)	Temp.	
$\text{CH}_3\text{CO}-$	81–82°/15	1.4472	5	25°	72
$\text{H}_3\text{C}-[\text{CH}_2]_2-\text{CO}-$	41.5–42.5°/10 <sup>-4</sup>	1.4473	120	25°	62
$\text{H}_3\text{C}-[\text{CH}_2]_4-\text{CO}-$	69–72°/10 <sup>-4</sup>	1.4500	120	25°	75
$\text{H}_3\text{C}-[\text{CH}_2]_{14}-\text{CO}-$	156–164°/10 <sup>-4</sup>	1.4588	90	25°	70
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$	122–125°/0.05	1.5620	60	25°	43.5
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-$	60–63°/10 <sup>-4</sup>	1.4448	60	25°	42

Wir können daher bei diesen Verbindungen in der Tat nicht ausschließen, daß die früher von uns beschriebenen I-Ester in geringem Maße durch die betreffenden II-Ester verunreinigt waren, obwohl sich gaschromatographisch eine solche Verunreinigung nicht nachweisen ließ. Die früheren Feststellungen über die cytostatische Wirkung der I-Ester werden jedoch dadurch nicht in Frage gestellt; denn die pharmakologische Prüfung unserer II-Ester hatte das bemerkenswerte Ergebnis, daß diese Verbindungen im Gegensatz zu den I-Derivaten bei den obengenannten Mäusetumoren *nicht* cytostatisch wirksam sind<sup>(5)</sup>.

Wir danken dem SLOAN-KETTERING-INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, New York, für die Prüfung unserer Verbindungen auf tumorhemmende Wirksamkeit.

<sup>5)</sup> Nach Abschluß unserer Untersuchungen haben kürzlich G. A. STEIN, N. TRENNER, A. ZAMBITO, B. ARISON, B. POWELL, W. JANKOWSKI und E. M. CHAMBERLIN (J. chem. Soc. [London] 1963, 5002) über die Trennung von I und II berichtet, aus denen mit Keten die beiden Acetate erhalten wurden. Deren Eigenschaften stimmen mit denen der nach unserer Methode erhaltenen Acetate befriedigend überein. Weitere Ester von I oder II wurden nicht beschrieben. Über die pharmakologischen Eigenschaften der I- und II-Acetate wurden keine Angaben gemacht.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Äthylkohensäureester von 1-Äthylenimino-2-hydroxy-buten-(3) (I)*: Zu einer Lösung von 5.08 g (45 mMol) *I* in 100 ccm absol. Äther wurden unter Rühren 0.20 ccm (2.5 mMol) einer 50-proz. benzol.  $\text{NaNH}_2$ -Suspension gegeben. Nach Abdampfen des entstandenen Ammoniaks i. Vak. wurden 6.3 g (45 mMol) *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester*<sup>6)</sup> in 50 ccm Äther zuge- tropft. Nach einer Stde. wurde die äther. Lösung 5mal mit je 80 ccm Wasser extrahiert und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers ergab die Fraktionierung bei  $50-51^\circ/10^{-4}$  Torr 3.0 g (36%) des analysenreinen *Esters*;  $n_D^{20}$  1.4444.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.31 H 8.21 N 7.72

*Äthylkohensäureester von 2-Äthylenimino-1-hydroxy-buten-(3) (II)*: Darstellung wie oben aus 5.08 g (45 mMol) *II* und 6.3 g (45 mMol) *Imidazol-N-carbonsäure-äthylester*<sup>6)</sup>. Die Destil- lation ergab in der Fraktion  $60-63^\circ/10^{-4}$  Torr 3.5 g (42%) des analysenreinen *Esters*;  $n_D^{20}$  1.4448.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.20 H 8.36 N 7.76

*Essigsäureester von II*: In die Lösung von 5.65 g (50 mMol) *II* in 20 ccm wasserfreiem Tetra- hydrofuran wurden unter Rühren 0.20 ccm (2.5 mMol) einer 50-proz. benzol.  $\text{NaNH}_2$ -Sus- pension pipettiert. Nach Absaugen des Ammoniaks i. Vak. wurde unter Rühren eine Auf- schlämmung von 6.6 g (60 mMol) *N-Acetyl-imidazol*<sup>7)</sup> in 20 ccm wasserfreiem Tetrahydro- furan zugefügt und nach 5 Min. das Lösungsmittel i. Vak. abgesaugt. Die Destillation ergab bei  $81-82^\circ/15$  Torr 5.6 g (72%) des reinen *Esters*;  $n_D^{20}$  1.4472.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (155.2) Ber. C 61.81 H 8.44 N 9.03 Gef. C 61.67 H 8.60 N 9.03

*Buttersäureester von II*: Einer Lösung von 8.76 g (77.5 mMol) *II* in 100 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 0.40 ccm (5.0 mMol) einer 50-proz. benzol.  $\text{NaNH}_2$ - Suspension zugefügt. Nach Absaugen des entstandenen Ammoniaks wurde mit einer Lösung von 10.7 g (77.5 mMol) *N-Butyryl-imidazol*<sup>7)</sup> in 60 ccm Tetrahydrofuran versetzt und nach 2 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur das Lösungsmittel i. Vak. abgesaugt. Die mit 150 ccm Äther erhaltene Lösung wurde 5mal mit je 80 ccm Wasser extrahiert und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die Destillation ergab den analysenreinen *Ester* bei  $41.5-42.5^\circ/10^{-4}$  Torr als farblose Flüssigkeit. Ausb. 8.8 g (62%);  $n_D^{20}$  1.4473.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.73 H 9.09 N 7.74

*Palmitinsäureester von II*: Darstellung wie vorstehend, indem zu einer Lösung von 3.28 g (29 mMol) *II* in 50 ccm Tetrahydrofuran nach Zusatz von 2.5 mMol  $\text{NaNH}_2$  eine Lösung von 8.9 g (29 mMol) *Palmitinsäure-imidazolid*<sup>8)</sup> in 120 ccm Tetrahydrofuran gegeben wurde. Die fraktionierte Destillation lieferte bei  $156-164^\circ/10^{-4}$  Torr 7.1 g (70%) des bei etwa  $+10^\circ$  schmelzenden *Esters*;  $n_D^{20}$  1.4588.

$\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_2$  (351.6) Ber. C 75.16 H 11.76 N 3.98 Gef. C 74.99 H 11.78 N 4.06

*Zimtsäureester von II*: Zu der Lösung von 4.62 g (40.8 mMol) *II* in 100 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde nach Zugabe von 0.20 ccm (2.5 mMol) einer 50-proz. benzol.  $\text{NaNH}_2$ - Suspension und nach Abdampfen des entstandenen Ammoniaks i. Vak. eine Lösung von 8.1 g (40.8 mMol) *Zimtsäure-imidazolid*<sup>8)</sup> in 100 ccm Tetrahydrofuran gegeben. Aufarbeitung wie oben. Sdp.<sub>0.05</sub>  $122-125^\circ$ ; Ausb. 4.3 g (43.3%);  $n_D^{20}$  1.5620.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (243.3) Ber. C 74.05 H 7.04 N 5.76 Gef. C 73.86 H 7.16 N 5.93

<sup>6)</sup> H. A. STAAB und A. MANNSCHRECK, Chem. Ber. **95**, 1284 [1962].

<sup>7)</sup> H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927 [1956].

<sup>8)</sup> H. A. STAAB, M. LÜKING und F. H. DÜRR, Chem. Ber. **95**, 1275 [1962].

*Capronsäureester von II:* Zu einer mit 0.20 ccm (2.5 mMol) einer 50-proz. benzol.  $\text{NaNH}_2$ -Suspension versetzten Lösung von 5.72 g (50.5 mMol) *II* in 100 ccm absol. Äther wurde nach Entfernen des gebildeten Ammoniaks i. Vak. eine Lösung von 8.5 g (50.5 mMol) *Capronsäure-imidazolid*<sup>7)</sup> in 100 ccm absol. Äther gegeben. Nach 2 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die äther. Lösung zur Entfernung des Imidazols mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Durch fraktionierte Destillation wurden bei 69--72°/0.005 Torr 8.0 g (75%) des analysenreinen *Esters* erhalten;  $n_D^{20}$  1.4500.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  (211.3) Ber. C 68.21 H 10.02 N 6.63 Gef. C 68.53 H 10.17 N 6.76

*Phenylcarbamidsäureester von II:* Zu einer Lösung von 13.5 g (11.5 mMol) *II* in 50 ccm absol. Äther wurden unter Kühlung 14.2 g (11.5 mMol) *Phenylisocyanat* in 80 ccm absol. Äther im Laufe von 15 Min. unter Rühren getropft. Nach 2 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde der Äther i. Vak. abgedampft und der ölige Rückstand 4mal mit je 100 ccm Cyclohexan extrahiert. Aus den Extrakten kristallisierten im Kühlschrank 14 g (52.5%) des *Carbamidsäureesters* in farblosen Kristallen aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther (40--60°) unter Zusatz von wenig Cyclohexan Schmp. 68--70°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (232.3) Ber. C 67.22 H 6.94 N 12.06 Gef. C 67.27 H 7.18 N 12.16