

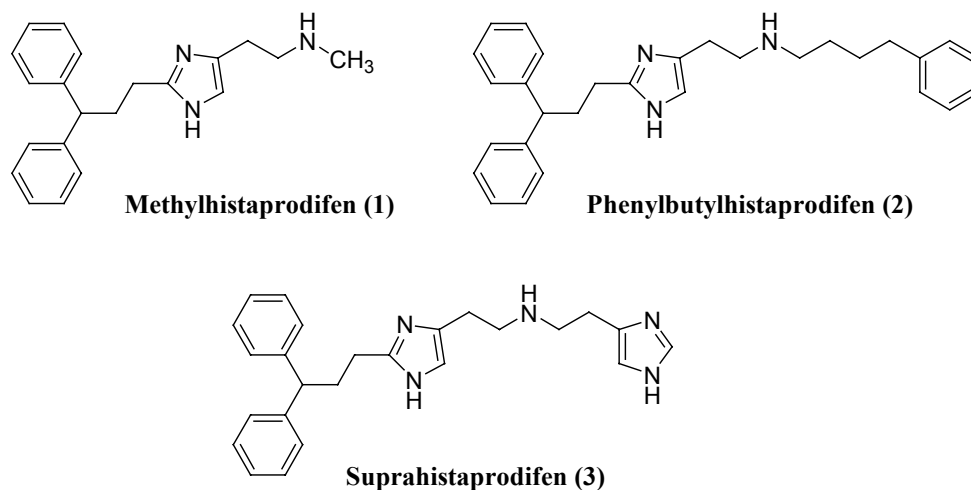
## **2 Chemischer Teil**



## 2.1 Allgemeiner Überblick

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Histamin- $H_1$ -Rezeptor-Agonisten synthetisiert. Mit der Klasse der Histaprodifene (Kap. 1.2.1) gelang erstmals die Entwicklung von Agonisten des Histamin- $H_1$ -Rezeptors, die die Effekte des Histamins bei weitem übersteigen.

Eine unsubstituierte 3,3-Diphenylpropyl-Gruppe ist als essentielles Strukturmerkmal für die Wirksamkeit der Histaprodifene anzusehen. Dagegen konnte durch Einführung kleiner Alkyl- bzw. voluminöser, beweglicher  $\omega$ -Arylalkyl-Substituenten am  $N^\alpha$ -Stickstoff des Histaprodifens eine drastische Aktivitätssteigerung erzielt werden (Kap. 1.2.1).<sup>168</sup> In diesem Kontext sind  $N^\alpha$ -Methylhistaprodifen (**1**),  $N^\alpha$ -(4-Phenylbutyl)histaprodifen (**2**) und vor allem  $N^\alpha$ -(2-(1*H*-Imidazol-4-yl)ethyl)histaprodifen (Suprahistaprodifen, **3**) zu nennen (Abb. 2.1-1).

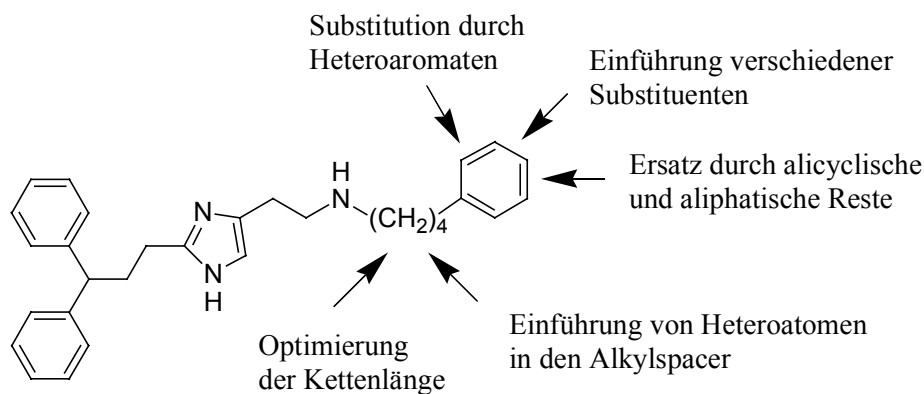


**Abb. 2.1-1** Leitverbindungen der  $N^\alpha$ -substituierten Histaprodifene

Die Aktivität und Affinität dieser Substanzklasse am Histamin- $H_1$ -Rezeptor sollte durch Variation des Substituenten am  $N^\alpha$ -Stickstoff weiter erhöht werden (Abb. 2.1-2).

Zunächst sollte ausgehend von  $N^\alpha$ -(4-Phenylbutyl)histaprodifen (**2**) die Kettenlänge des Alkyl-Spacers optimiert werden; gleichzeitig sollte überprüft werden, ob die von *Lipp* für  $N^\alpha$ -substituierte Histamine mit  $H_3$ -antagonistischer Aktivität gefundenen Ergebnisse auf die Klasse der Histaprodifene übertragbar sind.<sup>82</sup>

Ferner sollte der Phenyl-Ring durch diverse lipophile und hydrophile, basische und neutrale Substituenten ersetzt werden, um deren Einfluß auf die Rezeptorbindung zu untersuchen.



**Abb. 2.1-2** Molekülvariationen der Leitverbindung  $N^{\alpha}$ -(4-Phenylbutyl)histaprodifen (2)

Eine weitere Aufgabe bestand darin, nach Optimierung der Länge des Alkyl-Spacers jeweils eine Methylengruppe durch verschiedene Heteroatome auszutauschen, um weitere Einblicke in die Struktur-Wirkungsbeziehungen zu erlangen.

Abschließend sollte überprüft werden, inwieweit eine Substitution des terminalen Aromaten sowie die Art des Substituenten und das Substitutionsmuster die Aktivität und Affinität der Verbindungen am Histamin- $H_1$ -Rezeptor beeinflusst.

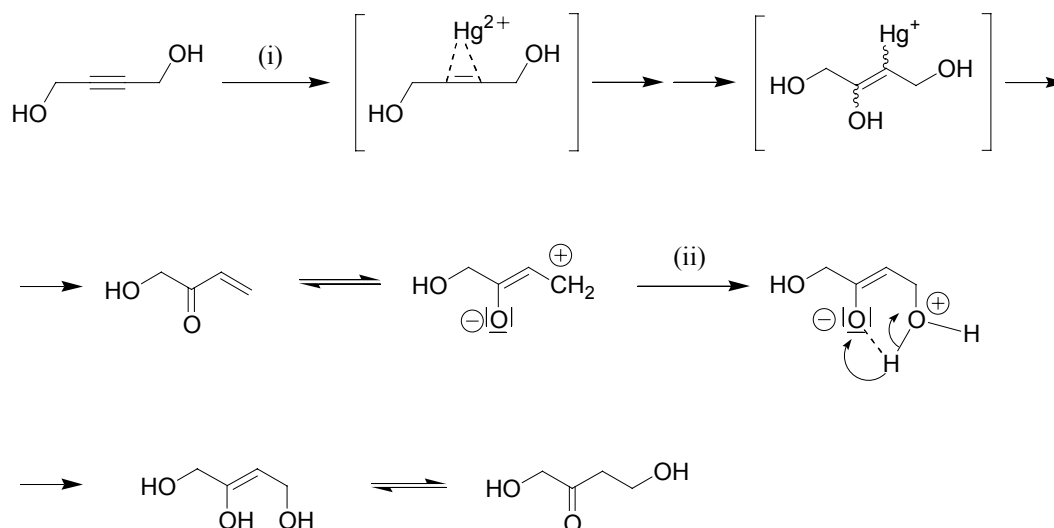
## 2.2 Synthese von Histaprodifen

### 2.2.1 Synthese der Cyclisierungsbausteine

#### 2.2.1.1 2-Oxo-1,4-butandiol

Die Herstellung des Cyclisierungsbausteins 2-Oxo-1,4-butandiol (**4**) erfolgte aus kommerziell erwerblichem 2-Butin-1,4-diol in einer Reaktion nach *Reppe*.<sup>169</sup>

Hierbei wird das Alkin 2-Butin-1,4-diol in wässriger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung unter Katalyse von Quecksilber(II)sulfat zu 2-Oxo-1,4-butandiol hydratisiert (Abb. **2.2-1**). Die Reaktion verläuft in einem komplexen Mechanismus über die intermediäre Bildung von metallorganischen  $\pi$ -Komplexen, an denen jeweils zwei Moleküle Alkin beteiligt sind.<sup>170</sup> Das durch  $\text{Hg(II)}$ -Bindung aktivierte Alkin wird hydratisiert und zu einem mercurierten Enol deprotoniert. Durch den Einfluß der  $\alpha$ -Hydroxy-Gruppe erfolgt Elimination von Wasser und Demercurierung zum  $\alpha$ -Hydroxybutanon. Dieses reagiert im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt unter Addition von Wasser an die durch die in Konjugation stehende Keto-Funktion aktivierte Doppelbindung zum Endprodukt 2-Oxo-1,4-butandiol (**4**).



(i)  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ . (ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Abb. 2.2-1** Synthese von 2-Oxo-1,4-butandiol (**4**)

Da die aktivierte Doppelbindung leicht durch andere nukleophile Verbindungen wie Alkohole angegriffen werden kann, muß in stark verdünnter Lösung gearbeitet werden, um eine Selbstkondensation mit Reaktionsprodukt oder nicht umgesetztem Edukt zu verhindern.

Nach Neutralisation der Lösung mit Bariumcarbonat und Entfernen des Lösemittels bei einer Temperatur von max. 30 °C unter Zusatz des Polymerisationsinhibitors Hydrochinon fiel das Produkt in kristalliner Form in nahezu quantitativer Ausbeute an.<sup>171</sup>

### 2.2.1.2 Darstellung von 4,4-Diphenylbutannitril (5)

Die Darstellung der Nitril-Vorstufe **5** des Histaprodifens erfolgte auf zwei verschiedenen Synthesewegen.

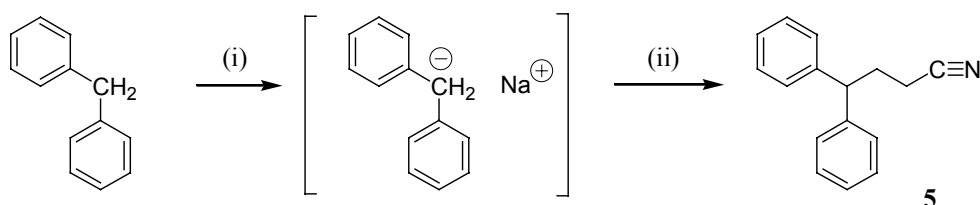
Zu Beginn der Arbeit wurde das Nitril in einem leicht modifizierten Verfahren nach *Sperber* und *Papa*<sup>172</sup> durch direkte Alkylierung von Diphenylmethan mit 3-Brompropannitril unter Zuhilfenahme von Natrium- oder Kaliumamid dargestellt (Abb. 2.2-2).

Das Amid-Anion spaltet dabei aus der durch den Elektronenzug der beiden Phenyl-Gruppen aktivierten, aziden Methylen-Gruppe des Diphenylmethans ein Proton ab.<sup>173,174</sup> Das für die Deprotonierung benötigte Alkaliamid wurde *in situ* durch Auflösen des Metalls in flüssigem Ammoniak bei Temperaturen von -70 bis -50 °C hergestellt. Die Umsetzung erfolgte unter Bildung einer tiefblauen Lösung aus solvatisierten Elektronen und Alkalimetall-Kationen. Der Zusatz einer katalytischen Menge des  $\text{Fe}^{3+}$ -Salzes  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  gewährleistete eine vollständige Umwandlung von Ammoniak in solvatisierte Elektronen,  $\text{NH}_2^-$ -Anionen und Wasserstoff.<sup>175,176</sup>

Trotz der schlechteren Löslichkeit in flüssigem Ammoniak und der etwas geringeren Ausbeute der Alkylierungsreaktion wurde aufgrund der einfacheren Handhabung die Verwendung von Natrium gegenüber Kalium bevorzugt.

Als Lösemittel erwies sich ein Gemisch etwa gleichen Teilen absolutem Diethylether, absolutem Tetrahydrofuran (THF) und flüssigem Ammoniak am geeignetsten.<sup>177</sup> Der Zusatz von Tetrahydrofuran war nötig, um eine vollständige Lösung des Diphenylmethan-Metallkomplexes zu gewährleisten und zusätzlich ein Ausfrieren des Edukts bei Temperaturen von -60 bis -70 °C zu verhindern. Obwohl eine Suspension des Diphenylmethan-Alkalisalzes auch bei Raumtemperatur in organischen Lösemitteln stabil ist, scheint die Verwendung von flüssigem Ammoniak und niedrigen Temperaturen von essentieller Bedeutung zu sein, da unter den obigen Bedingungen keine Umsetzung mit 3-Brompropannitril erfolgte.<sup>178</sup>

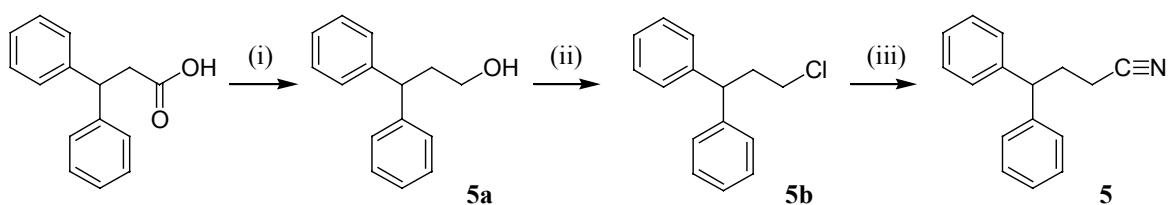
Obwohl die Basenstärke von *in situ* generierten Alkalianden ausreicht, um die  $\alpha$ -Position von Nitrilen zu metallieren,<sup>179</sup> wurde unter den gewählten Reaktionsbedingungen keine Selbstkondensation beobachtet. Dies liegt vermutlich darin begründet, daß die aktivierte Diphenylmethan-Gruppe deutlich höhere Azidität aufweist und daher bevorzugt angegriffen wird.



(i)  $\text{NH}_3$  (fl.),  $\text{Na}^0$ , Diethylether, THF. (ii) 3-Brompropennitril, Diethylether.

**Abb. 2.2-2** Darstellung von 4,4-Diphenylbutannitril (**5**) durch direkte Alkylierung

Der zweite Syntheseweg ging von kommerziell erhältlicher 3,3-Diphenylpropionsäure aus (Abb. 2.2-3). Diese wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  zum entsprechenden 3,3-Diphenyl-1-propanol (**5a**) reduziert. Abweichend von der von *Kramer*<sup>168</sup> beschriebenen Synthese wurde als Lösemittel für die Reduktion absolutes Tetrahydrofuran statt Diethylether verwendet, da dieses ein besseres Lösevermögen für das Edukt aufwies und zudem durch höheres Auswaschvermögen für den gebildeten Alkohol aus den bei der Reduktion entstandenen Aluminium-Komplexen zu höheren Ausbeuten führte.



(i)  $\text{LiAlH}_4$ , abs. THF. (ii)  $\text{SOCl}_2$ , 4-Dimethylaminopyridin, abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (iii)  $\text{KCN}$ ,  $\text{KI}$ , abs. DMSO.

**Abb. 2.2-3** Darstellung von 4,4-Diphenylbutannitril (**5**) ausgehend von 3,3-Diphenylpropionsäure

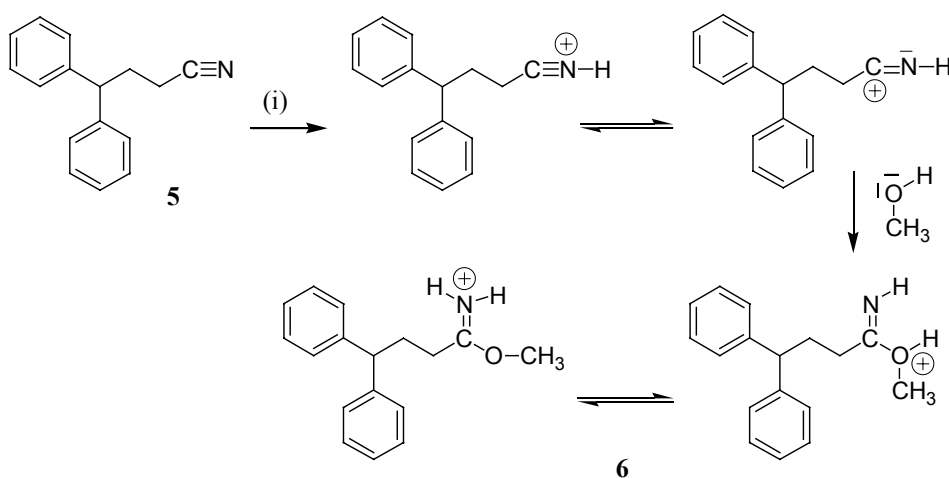
Anschließend wurde der Alkohol mit Thionylchlorid zum entsprechenden Chlorid **5b** umgesetzt.

Aus dieser Zwischenstufe erfolgte die Darstellung von 4,4-Diphenylbutannitril (**5**) mittels *Kolbe*-Nitrilsynthese (Kap. 2.3.2.1).<sup>180</sup>

Im folgenden wurde der zweite Syntheseweg trotz der höheren Anzahl an Syntheseschritten bevorzugt verwendet, da deutlich höhere Ausbeuten erzielt werden konnten und die Reaktionen zudem leichter zu kontrollieren waren.

### 2.2.1.3 Darstellung des Imidsäureesters

Die Darstellung der Cyclisierungsvorstufe 4,4-Diphenylbutanimidsäuremethylester Hydrochlorid (**6**) erfolgte nach einem erstmals von *Pinner* beschriebenen Verfahren (Abb. 2.2-4).<sup>181-183</sup>



(i) SOCl<sub>2</sub>, abs. Methanol, -30 °C.

**Abb. 2.2-4** Ablauf der *Pinner*-Reaktion

Hierzu wurde 4,4-Diphenylbutannitril (**5**) in einem Überschuß an absolutem Methanol gelöst. Der Alkohol fungierte hier gleichzeitig als Lösemittel und Reagenz. Das Gemisch wurde auf -30 °C gekühlt und vorsichtig mit einer etwa bimolaren Menge an Thionylchlorid versetzt. Die Reaktion des Thionylchlorids mit Methanol generiert hierbei die Entstehung von Chlorwasserstoffsäure, die in der Lage ist, den Nitril-Stickstoff zu protonieren. Durch Mesomeriestabilisierung entsteht dabei eine positive Teilladung am Nitril-Kohlenstoff. Diese



kann im Sinn einer nukleophilen Reaktion durch die Sauerstoff-Funktion des Methanols angegriffen werden, wobei der Imidsäureester entsteht.

Neben Thionylchlorid kann zur Alkoholyse eines Nitrils auch direkt trockene Chlorwasserstoffsäure verwendet werden, jedoch erwies sich der Einsatz von Thionylchlorid aufgrund der verringerten Hydrolysegefahr und des besseren Aktivierungspotentials für primäre Alkohole vorteilhafter für den Reaktionsverlauf.<sup>183,184</sup>

Die hohe Reaktivität des Thionylchlorids erfordert ein Arbeiten bei etwa -30 °C, da bei längerer Erwärmung des Imidoesters auf Temperaturen über -10 °C Zersetzung eintritt. Aufgrund der tiefen Temperaturen verläuft die Reaktion jedoch sehr langsam. Um einen quantitativen Ablauf der Reaktion zu gewährleisten, wurde der Ansatz daher für zwei Wochen im Eisfach bei -18 °C gelagert.

### 2.2.2 Cyclisierung des Imidsäureesters

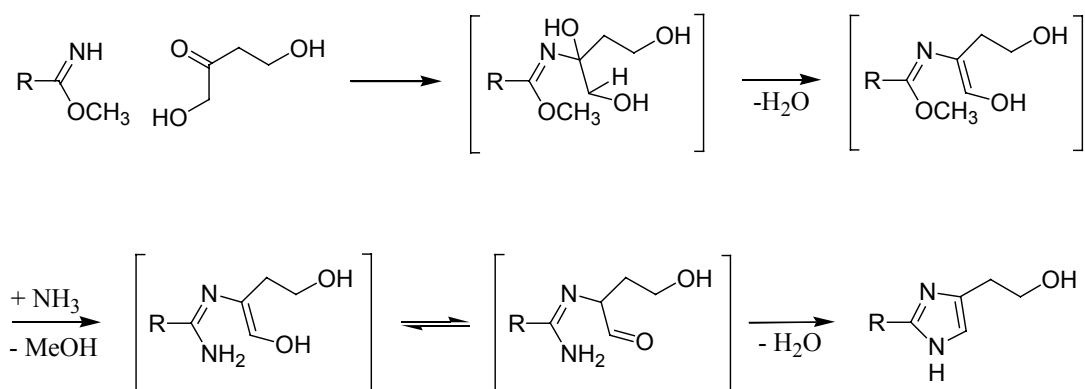
Die weiteren Reaktionsschritte zur Darstellung von Histaprodifen folgten einem von *Dziuron* und *Schunack*<sup>87,185-187</sup> beschriebenen Syntheseweg (Abb. 2.2-5).

Zunächst lieferte die Umsetzung des Imidsäureesters **6** mit dem Cyclisierungsbaustein 2-Oxo-1,4-butandiol (**4**) 2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethanol (**7**).

Dazu wurde zunächst frisch kristallisierter Imidoester mit einem etwa 5-fachen Überschuß des  $\alpha$ -Hydroxyketons **4** im Autoklaven vermischt und vorsichtig mit einem Überschuß an trockenem, flüssigem Ammoniak versetzt. Der Ansatz wurde zunächst 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach für 6 Stunden auf ca. 60 °C erwärmt, wobei sich ein Innendruck von 20 - 25 bar einstellte. Nach Abbruch der Reaktion wurde der Ammoniak abgedampft, der Ansatz in Methylenchlorid aufgenommen und überschüssiges Cyclisierungsreagenz durch mehrmalige Extraktion mit Wasser ausgewaschen.

Als Mechanismus dieser Reaktion wird ein initialer nukleophiler Angriff des Imin-Stickstoffs des Imidsäureesters am Carbonyl-Kohlenstoff des  $\alpha$ -Hydroxyketons postuliert (Abb. 2.2-5). Nach Dehydratisierung des intermediär gebildeten Triols erfolgt bei 60 °C eine Aminolyse des Methylesters zum Amidin-Derivat. Dieses kondensiert unter Wasserabspaltung zum substituierten Imidazol.<sup>188</sup>

Ammoniak fungiert in dieser Reaktion als Solvens und Agens. Die Verwendung eines mehrfachen Überschußes an  $\alpha$ -Hydroxyketon steigerte die Ausbeuten auf bis zu 90 %.



**Abb. 2.2-5** Mechanismus der Imidazolkondensation nach *Dziuron* und *Schunack*

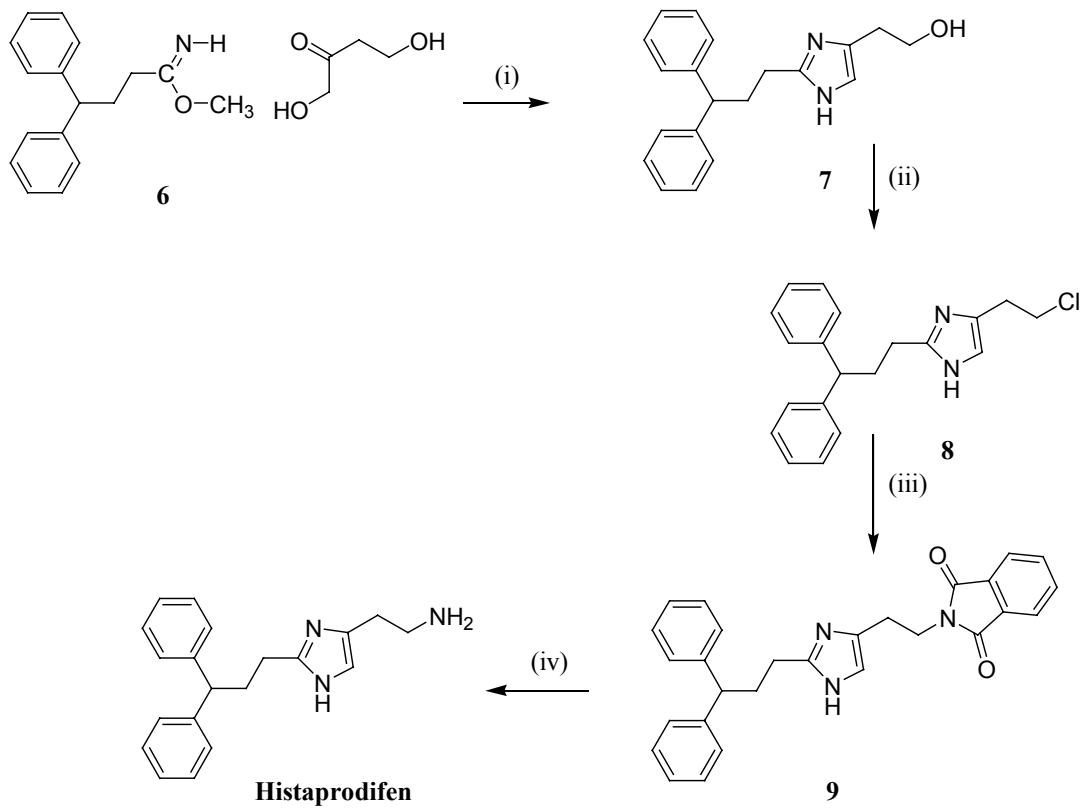
Der gereinigte Alkohol wurde in absolutem Methylenchlorid gelöst und mit einem Überschuß Thionylchlorid versetzt. Gegenüber anderen Halogenierungsreagenzien wie HBr oder  $\text{PCl}_5$  bietet Thionylchlorid den Vorteil, daß sowohl ein Überschuß an Reagenz als auch das Reaktionsprodukt  $\text{SO}_2$  leicht destillativ entfernt werden kann. Zudem treten durch Umlagerungsreaktionen gebildete Nebenprodukte seltener auf als bei Verwendung klassischer anorganischer Chlorierungsreagenzien.

Die Reaktion verläuft im Sinne einer inneren nukleophilen Substitutionsreaktion ( $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ ) über ein intermediär entstehendes Chloralkylsulfid, welches unter Einwirkung von Wärme unter Abspaltung von  $\text{SO}_2$  zum Alkylchlorid umgelagert wird. Durch Zusatz einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) als Hilfsbase konnte die Reaktionszeit verkürzt und die Ausbeute der Chlorierungsreaktion drastisch erhöht werden.<sup>189,190</sup>

Das Chlorethan-Derivat **8** wurde in einer *Gabriel*-Synthese<sup>191,192</sup> mit einem Überschuß Phthalimid-Kalium zum entsprechenden Phthalimid **9** umgesetzt.<sup>192-194</sup>

Die Verwendung von absolutem *N,N*-Dimethylformamid als Lösemittel für diese Umsetzung wirkte sich hierbei gegenüber anderen Lösemitteln besonders günstig auf die Ausbeute aus. Nach Entfernen von Lösemittel und überschüssigem Phthalimid-Kalium mittels Extraktion mit Dichlormethan und Wasser kristallisierte **9** in guten Ausbeuten DC-rein aus.

Die anschließende Hydrazinolyse des phthalylgeschützten Zwischenprodukts **9** lieferte Histaprodifen, das neben der chlorierten Verbindung **8** die Basis für die Darstellung der  $N^{\alpha}$ -substituierten Histaprodifen-Derivate bildete.



(i)  $\text{NH}_3$  (fl.), 60 °C. (ii)  $\text{SOCl}_2$ , 4-DMAP, abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (iii) Phthalimid-Kalium, KI, abs. DMF.  
 (iv) 1. Hydrazin-Hydrat, abs. EtOH; 2. 6 N HCl.

**Abb. 2.2-6** Darstellung von Histaprodifen durch Cyclisierung

## 2.3 Ausgangsverbindungen für die $N^{\alpha}$ -Substitution von Histaprodifen

### 2.3.1 Darstellung von Aminen

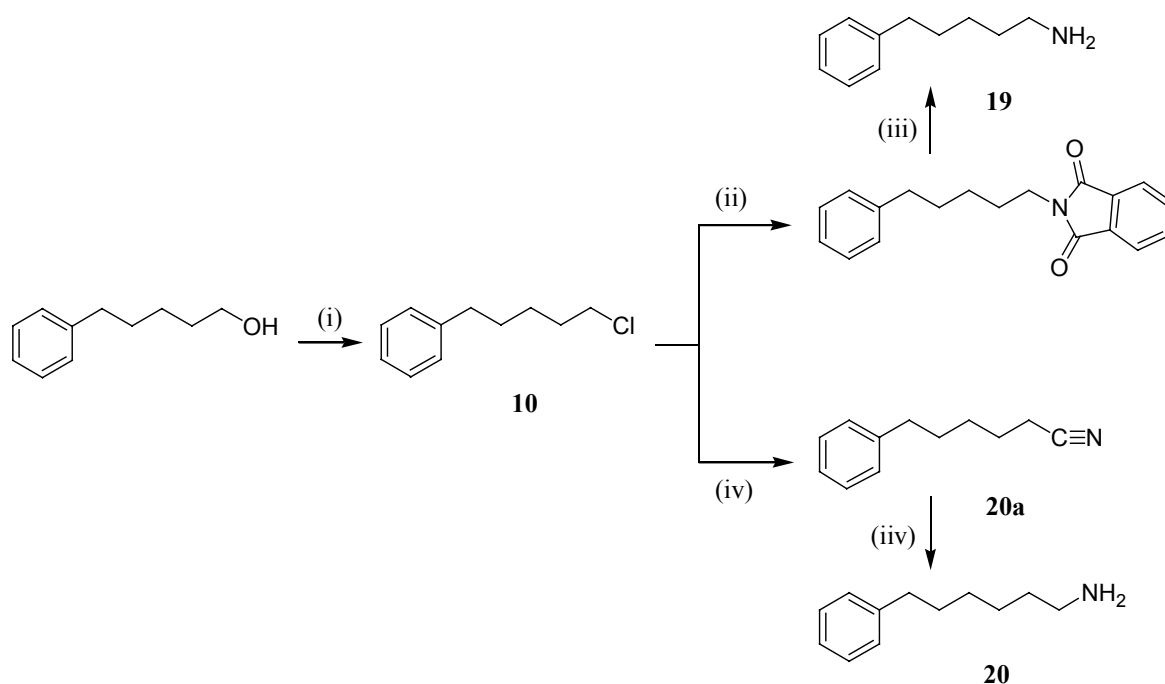
#### 2.3.1.1 5-Phenylpentylamin (19) und 6-Phenylhexylamin (20)

Die längerkettigen Phenylalkylamine wurden nach Standardmethoden aus kommerziell erhältlichem 5-Phenylpentanol dargestellt. Dieses wurde zunächst mit Thionylchlorid in das Alkylchlorid **10** überführt.

Die Umsetzung mit Phthalimid-Kalium und die anschließende Hydrazinolyse des gebildeten Phthalyl-Derivats lieferte 5-Phenylpentylamin (**19**) (*Gabriel-Synthese*, Kap. 2.2.2).

Das homologe 6-Phenylhexylamin (**20**) wurde durch *Kolbe-Nitrilsynthese* (Kap. 2.3.2.1) und nachfolgende Reduktion des gebildeten Nitrils **20a** mit Lithiumaluminiumhydrid (Kap. 2.2.1.2) gewonnen.

Ein Syntheschema für die Darstellung der Amin-Verbindungen ist in Abb. 2.3-1 dargestellt.



(i)  $\text{SOCl}_2$ , abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (ii) Phthalimid-Kalium, KI, abs. DMF. (iii) 1. Hydrazin-Hydrat, abs. EtOH;  
2. 6 N HCl. (iv) KCN, KI, abs. DMSO. (iv)  $\text{LiAlH}_4$ , abs. THF.

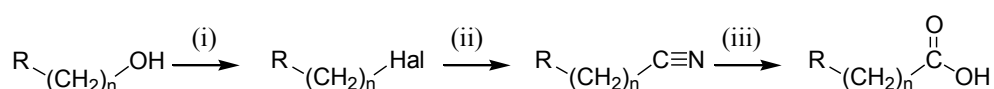
Abb. 2.3-1 Synthese der Phenylalkylamine **19** und **20**

## 2.3.2 Darstellung von Carbonsäuren

### 2.3.2.1 Kettenverlängerung um eine CH<sub>2</sub>-Einheit

Ausgehend von den käuflichen Arylalkoholen wurden zahlreiche Carbonsäuren durch *Kolbe-Nitrilsynthese*<sup>195</sup> dargestellt (Abb. 2.3-2).

Die Alkohole wurden zuvor mit Thionylchlorid (Kapitel 2.2.2) oder Bromwasserstoffsäure in die Alkylhalogenide **11 - 14**, **17** und **18** überführt. Die Umsetzung mit Kaliumcyanid und einer katalytischen Menge an Kaliumiodid bzw. Tetrabutylammoniumiodid in siedendem Dimethylsulfoxid (DMSO) lieferte die Nitrile **23a** und **26a - 28a**.



(i) SOCl<sub>2</sub>, abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder HBr (48 %). (ii) KCN, KI, abs. DMSO. (iii) 1. KOH, EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1); 2. H<sup>+</sup>.



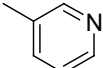
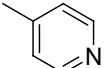
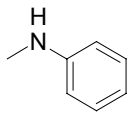
<b>R</b>					
<b>n</b>	2	2    3	2    4	2    3    4	3
<b>Nr.</b>	<b>21</b>	<b>22    23</b>	<b>24    27</b>	<b>25    26    28</b>	<b>30</b>

Abb. 2.3-2 Darstellung der Carbonsäuren **21 - 28** und **30** durch *Kolbe-Nitrilsynthese*

Die *Kolbe-Nitrilsynthese* ist von erheblicher präparativer Bedeutung für die Kettenverlängerung um eine CH<sub>2</sub>-Einheit. Die bei der Reaktion zwischen Cyanid-Ionen und Alkylhalogeniden entstehenden primären Carbonsäurenitrile lassen sich sehr leicht zu Carbonsäuren hydrolysieren.

Das Cyanid-Ion reagiert in dieser Reaktion als ambidenter Nucleophil. Daher können neben Nitrilen auch Isonitrile entstehen. Die Entstehung dieses unerwünschten Produkts kann durch die Wahl des Lösemittels beeinflusst werden. Als Lösemittel hat sich DMSO bewährt, da es die Bildung von Nitrilen gegenüber Isonitrilen begünstigt und zudem kurze Reaktionszeiten und hohe Ausbeuten gewährleistet.<sup>180</sup>

Auch durch die Wahl des Gegenions zum Cyanid kann Einfluß auf den Reaktionsverlauf genommen werden. Bei Verwendung von Alkalicyaniden verläuft die Reaktion über einen S<sub>N</sub>2-Mechanismus, wobei das Halogenid mit dem gegenüber Stickstoff nukleophileren Kohlenstoff des Cyanids zum Nitril reagiert. Dagegen verläuft die Reaktion bei Verwendung

von Silbercyaniden über einen  $S_N1$ -Mechanismus unter überwiegender Bildung von Isonitrilen, da das Intermediat mit dem elektronegativeren Ende des Cyanid-Ions reagiert (*Kornblum-Regel*).<sup>196</sup>

Die gebildeten Arylalkylnitrile wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung im stark alkalischen Medium zu den Carbonsäuren **21 - 28** und **30** hydrolysiert.

Die Thienylcarbonsäuren **21 - 23** konnten nach Abtrennung von Verunreinigungen durch Extraktion der alkalischen, wässrigen Phase mit Dichlormethan mittels erneuter Extraktion der azidifizierten wässrigen Phase DC-rein gewonnen werden.

Bei den basisch substituierten Carbonsäuren **24 - 28** und **30** gestaltete sich die Isolierung aufgrund ihres amphiphilen Charakters schwieriger. Hier wurde die wässrige Phase mit Salzsäure auf pH 3 - 4 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung der mit größeren Mengen an anorganischen Salzen verunreinigten Rohprodukte fielen die Pyridylcarbonsäuren als Hydrochloride an.

Die Aufreinigung von 4-(Pyridin-3-yl)butansäure (**27**) erfolgte wie in Kapitel **2.3.2.4** beschrieben.

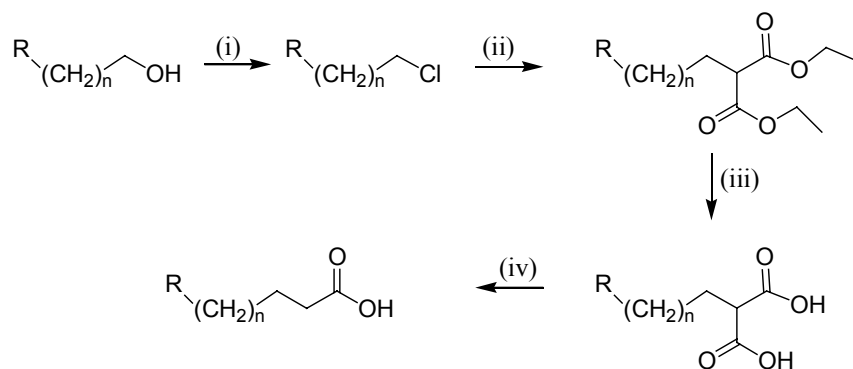
### **2.3.2.2 Kettenverlängerung um zwei $CH_2$ -Einheiten**

Die Alkylierung von Malonestern mit Alkylhalogeniden im basischen Milieu stellt eine effektive Methode zur Kettenverlängerung um zwei  $CH_2$ -Einheiten dar. Aufgrund der leichten Hydrolysier- und Decarboxylierbarkeit von substituierten Malonestern findet dieses Verfahren breite Anwendung.

Durch die Malonester-Synthese wurden längerkettige Carbonsäuren präparativ zugänglich (Abb. **2.3-3**).

Die verwendeten Alkylhalogenide wurden aus kommerziell erhältlichen Alkoholen durch Umsetzung mit Thionylchlorid gewonnen (Kap **2.2.2**).

Die azide Methylen-Gruppe des Malonesters wurde durch Reaktion mit einem Äquivalent Natriumhydrid vollständig deprotoniert. Das entstandene, mesomeriestabilisierte Carbanion wurde anschließend durch Zusatz des Alkylhalogenids (**11 - 14** und **16**) monoalkyliert. Die als Nebenreaktion auftretende Dialkylierung des Malonesters konnte durch Verwendung eines Überschusses an Malonester verhindert werden. Aufgrund des großen Volumens der Alkylhalogenide war zudem die Entstehung des Dialkylierungsprodukts sterisch gehindert.



(i)  $\text{SOCl}_2$ , abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (ii)  $\text{NaH}$ , Malonsäurediethylester, abs.  $\text{DMF}$ . (iii) 1.  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1);  
2.  $\text{H}^+$ . (iv) Schmelze.

<b>R</b>					
<b>n</b>	4	4	5	5	4
<b>Nr.</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>

**Abb. 2.3-3** Synthese der längerkettigen Carbonsäuren **31** - **35** via Malonester-Synthese

Als Lösemittel wurde wegen seiner positiven Effekte auf Reaktionsdauer und Ausbeute *N,N*-Dimethylformamid verwendet.<sup>197</sup>

Die gebildeten substituierten Malonester wurden anschließend einer basenkatalysierten Esterhydrolyse unterzogen.

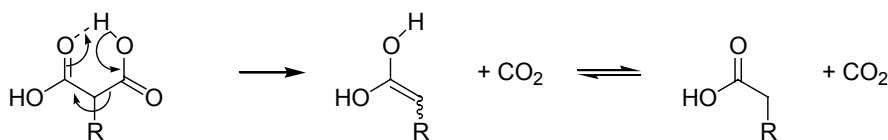
Aufgrund der hohen thermodynamischen Triebkraft dieser Reaktion liegt das Hydrolysegleichgewicht vollkommen auf der Seite des Carboxylat-Anions. Daher wurden die Malonester quantitativ zu den substituierten Malonsäuren verseift. Nicht umgesetzte Alkylhalogenide und Malonester konnten auf dieser Stufe leicht durch Extraktion entfernt werden. Deshalb wurde mit Ausnahme von Verbindung **31** auf eine säulenchromatographische Aufreinigung und analytische Charakterisierung der substituierten Malonester verzichtet.

Die substituierten Malonsäuren wurden durch Erwärmen auf  $10\text{ }^\circ\text{C}$  über ihrem Schmelzpunkt zu den Monocarbonsäuren **31** - **35** decarboxyliert.

Die Decarboxylierungsreaktion verläuft über einen sechsgliedrigen, cyclischen Übergangszustand, in dem drei Valenzelektronenpaare gleichzeitig verschoben werden

(Retro-En-Reaktion). Bei Zerfall dieses Intermediats entstehen primär  $\text{CO}_2$  und ein Enol, das sofort zur entsprechenden Carbonsäure tautomerisiert (Abb. 2.3-4).

Auch diese Reaktion verlief nahezu quantitativ und erforderte nur geringen Aufreinigungsaufwand.

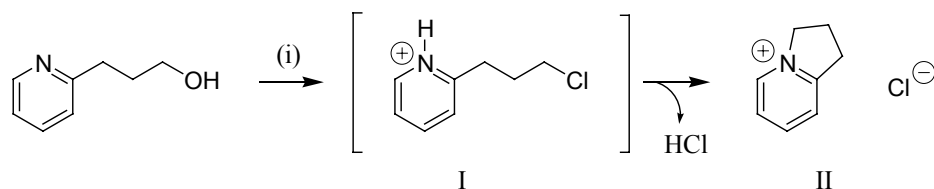


**Abb. 2.3-4** Decarboxylierung der substituierten Malonsäuren

### 2.3.2.3 Kettenverlängerung um mehrere $\text{CH}_2$ -Einheiten

Während 5-(Pyridin-3-yl)pentansäure (**33**) und 5-(Pyridin-4-yl)pentansäure (**34**) problemlos durch Chlorierung von 3-(Pyridin-3-yl)- bzw. 3-(Pyridin-4-yl)propanol und anschließende Malonester-Synthese zugänglich waren, scheiterte die Darstellung des (Pyridin-2-yl)-Derivates auf diesem Weg.

Die Umsetzung von 3-(Pyridin-2-yl)propanol mit Thionylchlorid lieferte nicht die gewünschte Chloralkyl-Verbindung als Edukt für die Kettenverlängerung via Malonester-Synthese. Vermutlich kam es unter den Reaktionsbedingungen zu einer spontanen intramolekularen Cyclisierung des intermediär gebildeten Pyridinium-Salzes (I) unter Ausbildung eines bicyclischen Systems (II).<sup>198</sup> Die Bildung dieser quartären Ammonium-Verbindung ist begünstigt durch die Möglichkeit zur Ausbildung eines stabilen 5-Rings (Abb. 2.3-5).



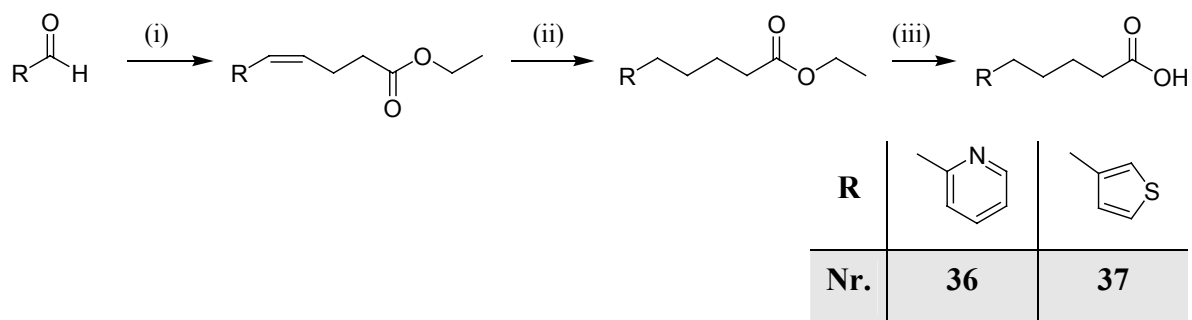
(i)  $\text{SOCl}_2$ , abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

**Abb. 2.3-5** Entstehung einer bicyclischen quartären Ammonium-Verbindung durch Chlorierung von 3-(Pyridin-2-yl)propanol



Die Darstellung von 5-(Pyridin-2-yl)pentansäure (**36**) gelang schließlich über die *Wittig*-Reaktion.<sup>199-201</sup>

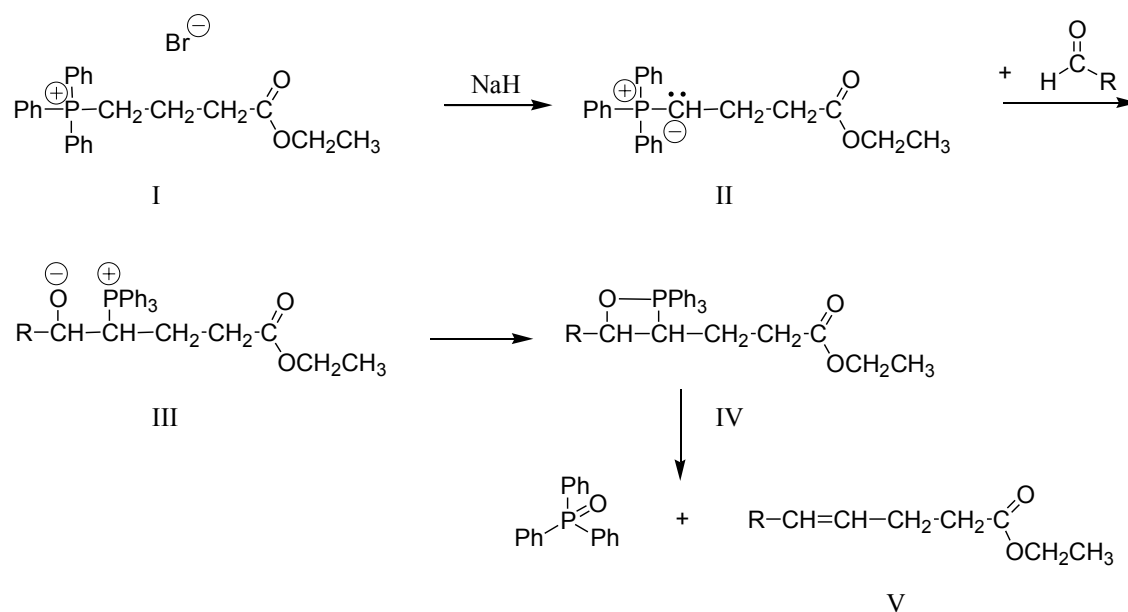
Bei dieser häufig zur C-C-Kettenverlängerung angewandten Methode entsteht aus dem entsprechenden Arylcarbaldehyd ein Olefin, das in einem weiteren Reaktionsschritt zum Aliphaten hydriert werden kann. Der generelle Ablauf der Synthese längererkettiger Carbonsäuren via *Wittig*-Synthese ist in Abb. 2.3-6 dargestellt.



(i) NaH, (3-(Ethoxycarbonyl)propyl)-triphenylphosphoniumbromid, abs. 1,2-Dimethoxyethan. (ii) H<sub>2</sub>, Palladium/Kohle, EtOH, Normaldruck. (iii) KOH, EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1).

**Abb. 2.3-6** Darstellung der längererkettigen Carbonsäuren **36** und **37**

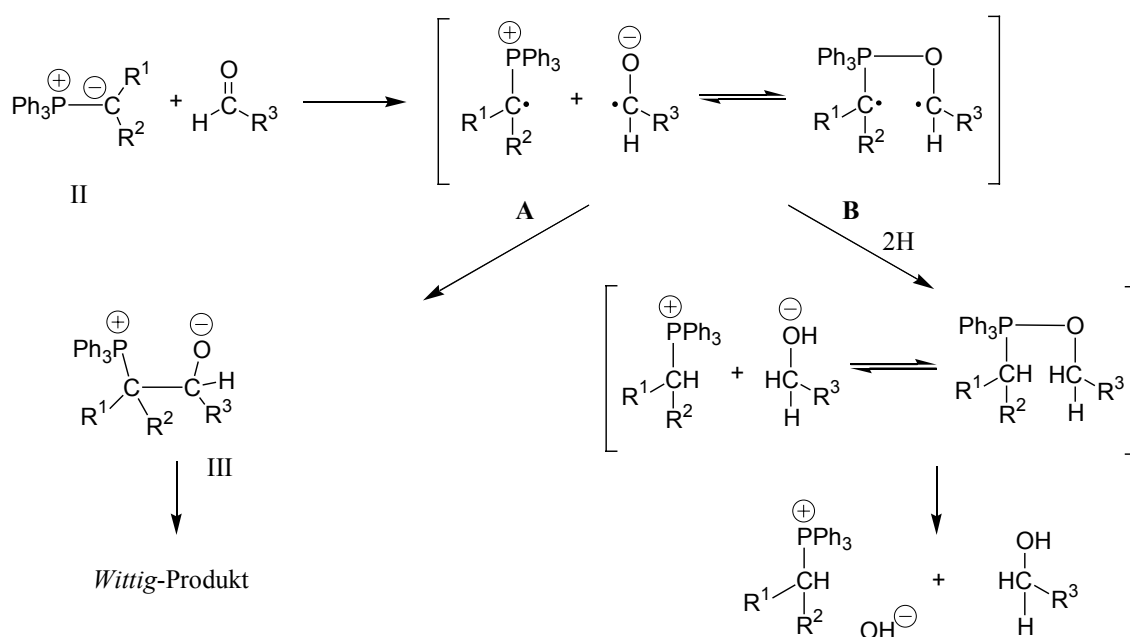
Als *Wittig*-Reagenz wurde (3-(Ethoxycarbonyl)propyl)triphenylphosphoniumbromid (I) verwendet. Dieses wurde in einem ersten Reaktionsschritt unter wasserfreien Bedingungen und Inertbegasung mit Hilfe von Natriumhydrid zum entsprechenden reaktiveren Phosphoran (II) umgesetzt (Abb. 2.3-7).<sup>202</sup>



**Abb. 2.3-7** Mechanismus der *Wittig*-Synthese

Dieses Ylid besitzt ein negativiertes Kohlenstoff-Atom, das in einer (2 + 2)-Cycloaddition mit dem positivierten Kohlenstoff-Atom des Aldehyds koppeln kann. Das intermediär gebildete Betain (III) wird unter Ausbildung einer P-O-Bindung zum Oxaphosphetan (IV) umgelagert. In diesem heterocyclischen 4-Ring sind alle Liganden des 5-bindigen Phosphors in einer trigonalen Bipyramide angeordnet. Durch eine als Pseudorotation bezeichnete Umlagerung kommt es zur Öffnung des Phosphetan-Rings unter Bildung eines Betains. Aus diesem kurzlebigen Zwischenprodukt entsteht unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid das gewünschte Olefin (V).<sup>203</sup>

Mechanistisch wird ein initialer 1-Elektronen-Übergang vom Alkylditriphenylphosphoran (II) auf die Carbonyl-Verbindung postuliert (Abb. 2.3-8). Das dadurch gebildete radikalische Ionenpaar steht im Gleichgewicht mit einem diradikalischen Intermediat, welches eine kovalente P-O-Bindung aufweist.<sup>202,204</sup>



**Abb. 2.3-8** Konkurrenzreaktionen bei der *Wittig*-Synthese

Aus diesem Intermediat entsteht unter „normalen“ Bedingungen durch Kopplung die Betainverbindung (III), die im folgenden zum *Wittig*-Produkt umgelagert wird (Weg A).

Bei sterisch gehinderten Reaktionen dagegen kommt es häufig zu Enolisierung des Ketons und erhöhter Neigung zur Selbstkondensation bzw. zur Reduktion der Carbonyl-Verbindung zum Alkohol (Weg B). Diese Konkurrenzreaktion wird begünstigt durch Verwendung von Lösemitteln, die als Wasserstoff-Donator fungieren können; daher spielt die Auswahl des Lösemittels eine signifikante Rolle für den Ablauf der Reaktion.

Die Verwendung des aprotischen Lösemittels 1,2-Dimethoxyethan wirkte sich daher positiv auf die Ausbeute an Olefin aus.

Auf demselben Weg wie 5-(Pyridin-2-yl)pent-4-ensäureethylester (**36a**) wurde auch die analoge Thieryl-Verbindung 5-(Thiophen-3-yl)pent-4-ensäureethylester (**37a**) hergestellt.

Durch die Ausbildung eines Oxaphosphetans (IV, Abb. 2.3-7) als cyclischen Übergangszustand war die überwiegende Entstehung des (*Z*)-konfigurierten Isomers zu erwarten. Der Vergleich der Kopplungskonstanten ( $^3J_{cis} = 11.6$  Hz) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigte dies bei beiden Verbindungen, da bei einer (*E*)-Konfiguration eine Kopplungskonstante von etwa 16 Hz zu erwarten wäre.<sup>205</sup>

Die so erhaltenen olefinischen Ester konnten in Gegenwart katalytischer Mengen Palladium/Kohle durch Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur praktisch quantitativ zu den entsprechenden aliphatischen Estern **36b** und **37b** hydriert werden.

Diese wurden im Anschluß durch alkalische Verseifung und nachfolgende Protonierung in die freien Carbonsäuren **36** und **37** überführt (Abb. 2.3-6).

#### 2.3.2.4 Carbonsäuren durch Oxidation

Die Darstellung von 3-(Pyridin-2-yl)propansäure (**38**) und 3-(Pyridin-3-yl)-propansäure (**39**) erfolgte in einer klassischen Redoxreaktion.

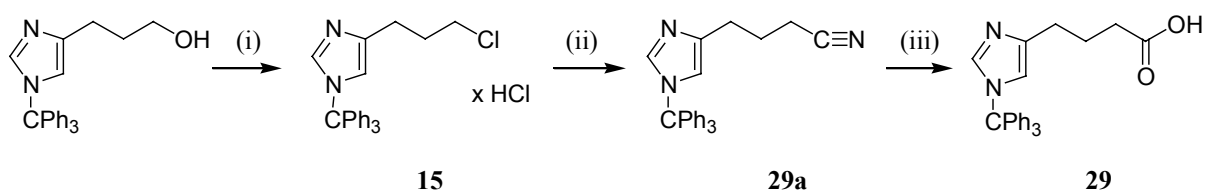
Kommerziell erhältliches Pyridylpropanol wurde durch einen Überschuß Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Lösung praktisch quantitativ zur Carbonsäure oxidiert. Die Reaktion verläuft stark exotherm und folgt vermutlich einer Kinetik 1. Ordnung.<sup>206</sup> Trotz des im Vergleich zum sauren Milieu geringeren Redoxpotentials wurde die Reaktion in schwach alkalischer Lösung durchgeführt, da die Pyridylcarbonsäuren aufgrund ihres amphiphilen Charakters der Wasserphase nicht extraktiv entzogen werden konnten. Unter diesen Reaktionsbedingungen fiel als Reduktionsprodukt Braunstein an, der über Celite<sup>®</sup> abfiltriert werden konnte. Das Filtrat wurde mit Salzsäure auf pH 4 - 5 eingestellt und unter vermindertem Druck stark konzentriert. Durch mehrmaliges Ausrühren des Rückstands mit kleinen Mengen Aceton konnten anorganische Salze quantitativ ausgefällt werden. Aus dem Filtrat konnten die Pyridylcarbonsäuren **38** und **39** nach destillativer Entfernung des restlichen Lösemittels als Hydrochloride DC-rein gewonnen werden.

### 2.3.2.5 Trityl-geschützte Imidazolycarbonsäuren **29** und **40**

Imidazol-Verbindungen sind durch eine hohe Anfälligkeit gegenüber Acylierungsreaktionen gekennzeichnet. Die Darstellung von  $N^{\alpha}$ -Imidazolylalkyl-Histaprodifenen durch Amidierung von Carbonsäuren und nachfolgende Reduktion der entstandenen Amide erforderte die Einführung einer Schutzgruppe am Imidazol-Stickstoff der Verbindungen **29** und **40**. Zu diesem Zweck wurde nach einer gängigen Methode eine Triphenylmethyl- (*trityl*-) Gruppe am  $N^{\tau}$ -Stickstoff des Imidazols eingeführt.<sup>207-209</sup>

Als Ausgangsverbindung für die Darstellung von 4-(1-Triphenylmethyl-1*H*-imidazol-4-yl)-butansäure (**29**) (Abb. 2.3-9) wurde trityliertes 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propanol verwendet, welches freundlicherweise von Madame Dr. J.-M. Lecomte, Fa. Bioprojet, Paris, zur Verfügung gestellt wurde. Die Umsetzung mit Thionylchlorid lieferte die Chloralkyl-Verbindung **15** als Hydrochlorid in nahezu quantitativer Ausbeute.

Nach Freisetzung der Base aus dem Salz wurde diese einer klassischen *Kolbe*-Nitrilsynthese zugeführt und lieferte nach Hydrolyse des Nitrils **29a** die Carbonsäure **29** (Kap. 2.3.2.1).

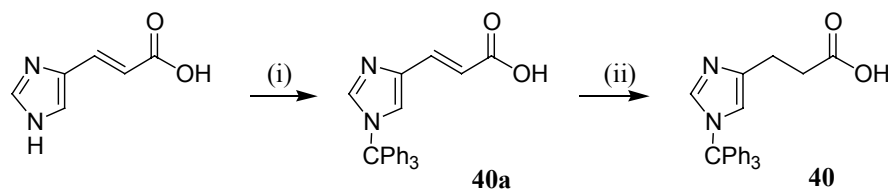


(i)  $\text{SOCl}_2$ , abs. THF. (ii) 1. alkal. Extraktion; 2. KCN, KI, abs. DMSO. (iii) KOH, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1); 2.  $\text{H}^+$ .

#### Abb. 2.3-9 Darstellung von 4-(1-Triphenylmethyl-1*H*-imidazol-4-yl)butansäure (**29**)

3-(1-Triphenylmethyl-1*H*-imidazol-4-yl)propansäure (**40**) konnte ausgehend von 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)acrylsäure (Urocaninsäure) gewonnen werden (Abb. 2.3-10).

Diese wurde durch Umsetzung mit Triphenylmethylchlorid im alkalischen Milieu trityliert und in einem zweiten Schritt unter Palladium/Kohle-Katalyse zur substituierten Propansäure hydriert (Kap. 2.3.2.3).



(i) Triphenylmethylchlorid, abs. Triethylamin, abs. DMF. (ii) Pd/Kohle, H<sub>2</sub>, abs. Ethanol, Normaldruck.

**Abb. 2.3-10** Darstellung von 3-(1-Triphenylmethyl-1*H*-imidazol-4-yl)propansäure (**40**)

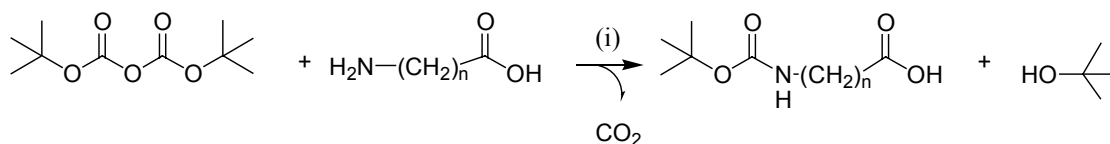
### 2.3.2.6 *Boc*-geschützte Carbonsäuren

Im Rahmen der Synthese *N*<sup>α</sup>-substituierter Histaprodifene wurden auch Verbindungen mit aliphatischen Aminoalkyl-Substituenten synthetisiert.

Als Edukte für diese Histaprodifene wurden ω-Aminocarbonsäuren verwendet. Da diese jedoch unter den bei der Darstellung der Amid-Vorstufen vorherrschenden Reaktionsbedingungen zur Selbstkondensation unter Ausbildung peptidischer Bindungen neigen, war die Einführung einer Schutzgruppe an der Amin-Funktion notwendig.

Die Wahl fiel auf eine *tert.*-Butoxycarbonyl-Gruppe (*Boc*), da diese gegenüber anderen Schutzgruppen verschiedene Vorteile aufweist.<sup>210</sup> Sie ist über weite pH-Bereiche (pH 3 - 12) stabil, nur im stark sauren und stark alkalischen Milieu erfolgt eine Abspaltung der Schutzgruppe. Die Entschützung gelingt praktisch quantitativ durch Erwärmen des in Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran gelösten Produkts mit einer starken Säure wie HCl oder Trifluoressigsäure.<sup>211,212</sup> Zudem zeigt die *Boc*-Gruppe nur geringfügige Reaktivität gegenüber Nukleophilen wie Aminen oder Alkoholaten.

Ein weiterer Grund für die Verwendung dieser Schutzgruppe war ihre Stabilität gegenüber den meisten gängigen Reduktionsmitteln wie Natriumborhydrid, Diboran oder komplexen Hydriden. Mit Lithiumaluminiumhydrid dagegen reagiert die *Boc*-Gruppe unter Reduktion zur Methyl-Gruppe. Auch unter oxidativen Bedingungen und den Bedingungen bei katalytischer Hydrierung weist die *Boc*-Schutzgruppe nur geringfügige Reaktivität auf und geht unverändert aus der Reaktion hervor.



(i) 1. NaOH, H<sub>2</sub>O, 1,4-Dioxan; 2. H<sup>+</sup>.

**Abb. 2.3-11** Darstellung der *Boc*-geschützten Aminocarbonsäuren **41** ( $n = 1$ ) und **42** ( $n = 4$ )

Die Einführung der *Boc*-Schutzgruppe (Abb. 2.3-11) gelang durch Umsetzung der  $\omega$ -Aminocarbonsäuren mit Di-*tert.*-butyldicarbonat<sup>213</sup> in einem Gemisch aus verdünnter Natronlauge und 1,4-Dioxan. Der Zusatz von Dioxan war nötig, da das Produkt in wässrigem Medium unlöslich ist, jedoch in den meisten organischen Lösemitteln gute Löslichkeit aufweist.

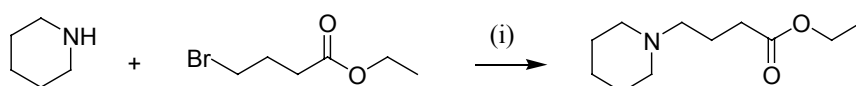
Auf eine Katalyse der Reaktion durch Hydroxylamin<sup>214</sup> bzw. 4-Dimethylaminopyridin<sup>215</sup> wurde verzichtet, da sie ausreichend schnell verlief und gute Ausbeuten lieferte.

Neben der *Boc*-geschützten Aminocarbonsäure und CO<sub>2</sub> entstand bei der Reaktion *tert.*-Butanol, der die Kristallisation des Produkts verhinderte und zudem schlecht abdestillierbar war. Die Produkte wurden im schwach sauren Milieu extraktiv gereinigt und fielen nach Abdestillieren des Lösemittels in kristalliner Form an. Letzte Reste an *tert.*-Butanol wurden durch Trocknen an der Ölpumpe entfernt ( $p < 1$  mbar).

### 2.3.2.7 4-(*N*-Piperidinyl)butansäureethylester (43)

Als Substituent für die Darstellung alicyclischer Histaprodifen-Derivate wurde 4-(*N*-Piperidinyl)butansäureethylester (43) dargestellt.

Die Synthese erfolgte durch Amin-Alkylhalogenid-Kopplung (Kap. 2.4.1) von käuflichem 4-Brombutansäureethylester mit Piperidin in Gegenwart einer katalytischen Menge Kaliumiodid. Dabei ist der Einsatz eines Überschusses an Piperidin erforderlich, da primäre Bromide mit 2 Mol Piperidin unter Bildung von 1 Mol tertiärem Amin (Produkt) und 1 Mol Piperidinhydrobromid reagieren.<sup>216</sup> Zudem wird die Bildung quartärer Piperidinium-Salze verhindert.<sup>217</sup>



(i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KI, abs. EtOH.

**Abb. 2.3-12** Darstellung von 4-(*N*-Piperidinyl)butansäureethylester (43)

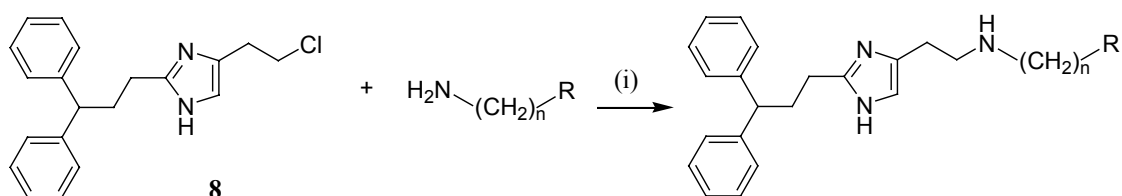
## 2.4 $N^\alpha$ -Substituierte Histaprodifene

### 2.4.1 Histaprodifene durch Amin-Alkylhalogenid-Kopplung

Ein gängiges Verfahren zur Darstellung von sekundären Aminen ist die Einführung einer Amino-Gruppe durch Amin-Alkylhalogenid-Kopplung.<sup>218</sup>

Durch diese Methode wurden die  $N^\alpha$ -Phenylalkyl-Histaprodifene **44** - **47** sowie  $N^\alpha$ -(2-(Pyridin-2-yl)ethyl)histaprodifen (**48**) und Suprahistaprodifen (**3**)<sup>168</sup> zugänglich.

Als Ausgangsverbindung für diese Synthese diente die Histaprodifen-Vorstufe 4-(2-Chlorethyl)-2-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-imidazol (**8**). Diese koppelte mit der jeweiligen Amin-Komponente nach einem nukleophilen Reaktionsmechanismus ( $S_N2$ ) (Abb. **2.4-1**). Um den Anteil an disubstituiertem Produkt zu minimieren, war der Einsatz eines großen Überschusses an nukleophilem Amin erforderlich.



(i)  $K_2CO_3$ , KI, EtOH,  $H_2O$ .

<b>R</b>						
<b>n</b>	1	2	5	6	2	2
<b>Nr.</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>3</b>

**Abb. 2.4-1** Darstellung der Histaprodifene **44** - **48** und **3**<sup>168</sup> durch Amin-Alkylhalogenid-Kopplung

Der Reaktionsverlauf kann durch Hinzufügen von Kaliumcarbonat und einer katalytischen Menge Kaliumiodid positiv beeinflusst werden.

Der Zusatz der Base Kaliumcarbonat ist notwendig, um das bei der Reaktion freigesetzte HCl zu binden und damit die Edukte als freie Basen in Lösung zu halten.

Durch Kaliumiodid-Katalyse wird die Reaktivität des Alkylhalogenids erhöht, da Chlor in einer  $S_N2$ -Reaktion intermediär durch Iod substituiert werden kann; dieses stellt gegenüber Chlor eine bessere Abgangsgruppe dar.<sup>219</sup>



Neben dem Lösemittel Ethanol wurde dem Ansatz zur Löslichkeitsverbesserung ein Anteil Wasser zugesetzt. Hierdurch konnten erhöhte Ausbeuten erzielt werden.

Trotz Verwendung eines bis zu 10-fachen Überschusses an Amin entstand bei dieser Reaktion überwiegend dialkyliertes Produkt. Zudem trat im Massenspektrum ein Peak der Masse  $[M + 12]$  auf, der vermutlich auf Ausbildung einer Methylenbrücke zwischen  $N^{\alpha}$ -Atom und  $N^{\pi}$ -Stickstoff des Imidazol-Rings basiert.

Der große Überschuss an primärem Amin erschwerte aufgrund seiner ähnlichen chemischen Eigenschaften die Isolierung entstandener kleiner Mengen an sekundärem Amin.

Da sich auch die Darstellung größerer Mengen primärenamins schwierig gestaltete, wurde in der Folge nach anderen Wegen für die Synthese  $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifene gesucht.

#### 2.4.2 Syntheseversuch durch reduktive Aminierung

Die reduktive Aminierung ist ein elegantes Verfahren zur Darstellung sekundärer Amine. Dabei koppelt zunächst ein Aldehyd mit einem Amin unter Wasserabspaltung zum Imin. Dieses wird durch nachfolgende Reduktion mit komplexen Hydriden in das sekundäre Amin umgewandelt.<sup>220</sup>

Arbeiten in wasserfreiem Medium sowie Zusatz einer wasserziehenden Säure wie Eisessig verschieben das Reaktionsgleichgewicht durch Bindung des Reaktionswassers auf die Seite des Imins.

Der Zusatz katalytischer Mengen der Lewissäure Titan(IV)isopropoxid wirkt sich ebenfalls positiv auf den Reaktionsverlauf der reduktiven Alkylierung von Aminen mit Carbonyl-Verbindungen aus, auch in Gegenwart säuresensitiver Funktionen. Als Katalysemechanismus wird eine Stabilisierung des Imins durch Ausbildung eines transienten Iminium-Komplex-Intermediats angenommen.<sup>221</sup>

Die Zugabe des Reduktionsmittels Natriumborhydrid bzw. Natriumcyanoborhydrid erfolgt erst nach abgeschlossener Imin-Bildung (Abb. 2.4-2). Diese stufenweise Reduktion zeigt sich wegen der geringen Möglichkeit zur Bildung dialkylierter Produkte sehr vorteilhaft.

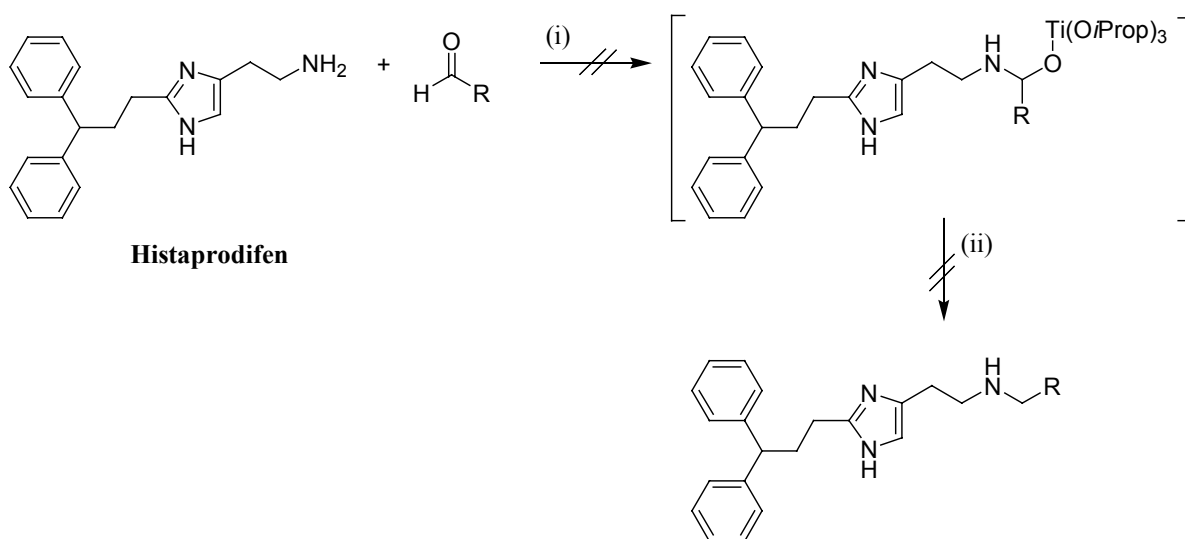
Als Amin-Komponente wurde Histaprodifen eingesetzt.

Die Aldehyd-Komponente wurde durch Oxidation des jeweiligen Alkohols mit Oxalylchlorid (Swern-Oxidation)<sup>222,223</sup> bzw. durch Reduktion des jeweiligen Nitrils durch das komplexe Hydrid Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (DIBALH)<sup>224,225</sup> hergestellt.

Trotz mehrerer Versuche mit unterschiedlichen Carbonyl-Verbindungen lieferte die reduktive Aminierung in keinem Fall das gewünschte sekundäre Amin.

Das Versagen der reduktiven Aminierung bei der Darstellung von Histaprodifen liegt vermutlich darin begründet, daß die Amin-Komponente (Histaprodifen) eine ungeschützte Imidazol-Struktur aufweist. Diese kann unter den gegebenen Reaktionsbedingungen mit der primären Amin-Funktion um den Aldehyd konkurrieren.

Versuche zur Einführung einer Triphenylmethyl-Schutzgruppe am *N*<sup>r</sup>-Atom des Histaprodifens scheiterten jedoch. Als Ursache ist ein erschwerter Angriff dieser raumerfüllenden Schutzgruppe am durch die sperrige Diphenylpropyl-Seitenkette abgeschirmten Imidazol-Ring zu vermuten.



(i) Titan(IV)isopropoxid. (ii) EtOH, NaBH<sub>2</sub>CN.

#### Abb. 2.4-2 Syntheseversuche durch reduktive Aminierung

Da sich durch parallel laufende Versuche inzwischen ein anderer Weg zur Darstellung sekundärer Amine aufgetan hatte, wurde die reduktive Aminierung nicht weiter verfolgt.

### 2.4.3 Histaprodifene durch Reduktion von Amiden

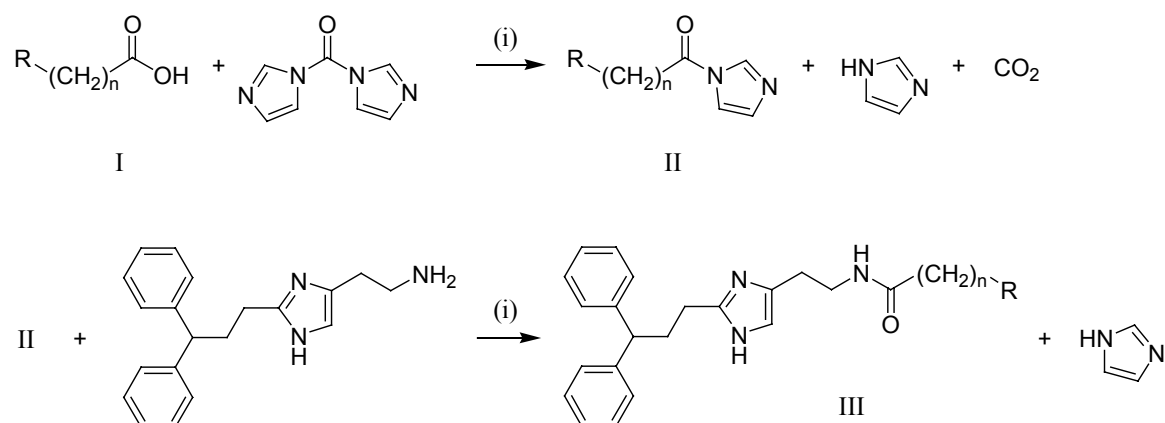
Die Darstellung  $N^{\alpha}$ -substituierter Histaprodifene gelang schließlich durch Acylierung von Histaprodifen mit verschiedenen Carbonsäuren (Kap. 2.4.3.1.1) bzw. Carbonsäureestern (Kap. 2.4.3.1.2) und nachfolgende Reduktion der gebildeten Amide mit komplexen Hydriden (Kap. 2.4.3.2.1 - 2.4.3.2.3).

#### 2.4.3.1 Darstellung von Amiden

##### 2.4.3.1.1 Amide aus aktivierten Carbonsäuren

Die Acylierung von Aminen durch Carbonsäuren ist eine häufig verwendete präparative Methode zur Darstellung von Amiden.

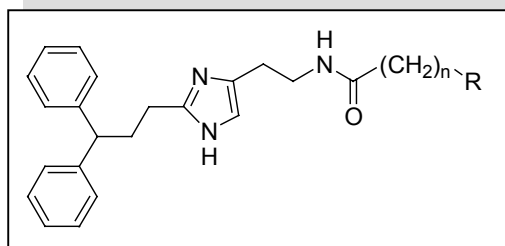
Da die Reaktivität von Carbonsäuren für eine direkte Umsetzung mit Aminen zu gering ist, müssen diese zuvor aktiviert werden. Dies kann zum Beispiel durch Überführung in ein Säurechlorid erreicht werden. Eine Aktivierung unter milderem Bedingungen gelingt durch Umsetzung der Carbonsäure (I) mit  $N,N'$ -Carbonyldiimidazol (CDI), einem in der Peptid-Synthese häufig verwendeten Reagenz.<sup>226</sup> In einer schwach exothermen Reaktion entsteht zunächst ein Acylimidazol (II), das in einem weiteren Reaktionsschritt mit dem Amin zum Amid (III) reagiert (Abb. 2.4-3).



(i) abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw. abs. THF, RT.

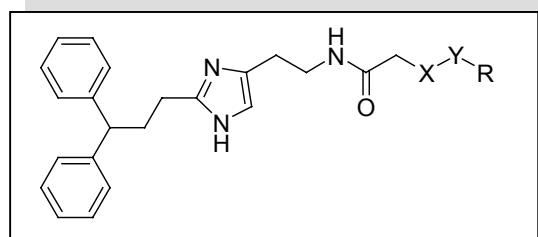
**Abb. 2.4-3** Darstellung von Amiden aus aktivierten Carbonsäuren mit CDI

Tab. 2.4.1 Amide aus aktivierten Carbonsäuren (I)



Nr.	n	R	Nr.	n	R
49	1		65	0	
50	2		66	1	
51	3		67	2	
52	4		68	3	
53	1		69	4	
54	2		70	2	
55	3		71	3	
56	4		72	1	
57	0		73	2	-NH <sub>2</sub>
58	2		74	3	
59	3		75	4	
60	4		76	4	
61	1		79	4	
62	2		80	4	
63	3				
64	4				

Tab. 2.4.2 Amide aus aktivierten Carbonsäuren (II)



Nr.	X	Y	R
77	-CH <sub>2</sub> -	-O-	
81	-O-	-CH <sub>2</sub> -	
78	-CH <sub>2</sub> -	-NH-	

Als Nebenprodukt fällt neben Kohlendioxid nur Imidazol an, das problemlos extraktiv entfernt werden kann.

Obwohl die Hauptreaktionen schneller verlaufen als die Nebenreaktionen, ist es empfehlenswert, das Amin erst nach vollständiger Bildung des Acylimidazols zuzusetzen, da sonst schwer isolierbare Harnstoff-Derivate als Verunreinigung entstehen können. Ebenso ist der Einsatz äquimolarer Mengen an Carbonsäure und CDI sinnvoll, um eine Umsetzung von überschüssigem CDI mit dem Amin unter Verringerung der Ausbeute zu verhindern.

Die Verwendung frisch absolutierter, wasserfreier Lösemittel ist für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf von essentieller Bedeutung, da CDI bei Wasserkontakt sofort zerfällt. Auch das gebildete Acylimidazol ist nur kurzfristig gegen Hydrolyse stabil.

Als Lösemittel für die Darstellung der Amide **49** - **79** (Tab. **2.4.1** und **2.4.2**) haben sich frisch absolutes Methylchlorid oder Tetrahydrofuran bewährt. Letzteres weist eine bessere Löslichkeit für Pyridylcarbonsäuren auf. Alkohole sind als Lösemittel ungeeignet, da sie mit CDI unter Bildung von Kohlensäureestern reagieren.

Die Synthese von Amidinen aus Pyridylcarbonsäure Hydrochloriden erfolgte unter Zusatz einer äquimolaren Menge an absolutem Pyridin, um die anfallenden Protonen abzufangen und die Löslichkeit des Edukts zu erhöhen.

Die Darstellung von *N*-(2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-benzyloxyacetamid (**81**) erfolgte ohne weitere Aktivierung durch Umsetzung von Histaprodifen mit kommerziell erhältlichem Benzyloxyessigsäurechlorid in absolutem Tetrahydrofuran.

### 2.4.3.1.2 Amide aus Carbonsäureestern

Die Verbindungen *N*-(2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-2-benzylaminoacetamid (**82**) und *N*-(2-(2-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethyl)-4-(*N*-piperidinyl)butanamid (**83**) wurden durch Umsetzung von Estern zu Amiden dargestellt (Tab. **2.4.3**).

Die direkte Umwandlung von Estern in Amide ist in ihrer praktischen Anwendbarkeit begrenzt, da die Aminolyse von Estern häufig hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten<sup>227,228</sup> sowie Katalyse durch stark alkalische metallorganische Verbindungen erfordert,<sup>229-231</sup> so daß (thermo)labile Verbindungen auf diesem Weg nicht zugänglich sind.

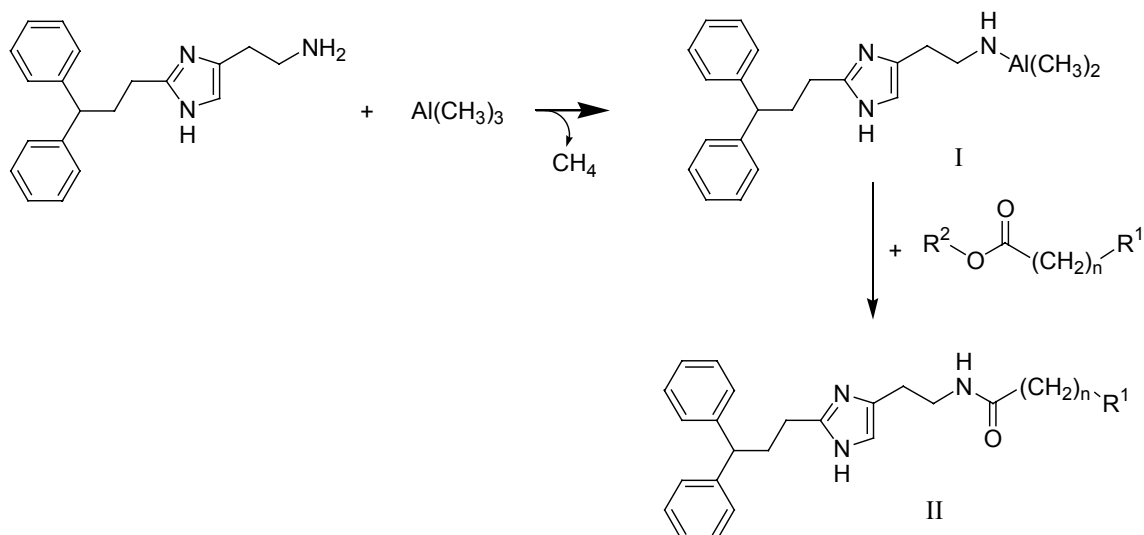
Neben anderen Katalysatoren wie 2-Pyridon<sup>232</sup> oder Bortribromid<sup>233</sup> hat sich Trimethylaluminium<sup>234</sup> bei der Aminolyse von Estern hervorgetan. Dieser Katalysator ermöglicht die Darstellung einer großen Vielfalt an Amiden in guten Ausbeuten und unter sehr milden Reaktionsbedingungen.

Trimethylaluminium reagiert mit primären und sekundären Aminen bei Raumtemperatur in einem 1:1-Verhältnis unter Entwicklung von Methangas zu Dimethylaluminiumaminen (I). Diese können bei Bedarf *in situ* generiert werden, besitzen jedoch auch ausreichende Stabilität, um unter Kühlung über einen längeren Zeitraum gelagert werden.

Nach Zugabe des Esters und nachfolgender leichter Erwärmung über einen Zeitraum von 5 - 24 Stunden entsteht das Amid (II) (Abb. **2.4-4**).

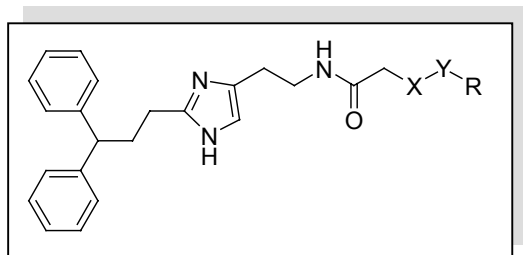
Für die Reaktion kommen verschiedene Lösemittel in Frage, unter anderem Methylenchlorid, Hexan und Toluol; aufgrund der besseren Löslichkeit der Edukte wurde letztlich absolutes Methylenchlorid verwendet.

Nach Aufreinigung des Rohprodukts durch alkalische Extraktion und Säulenchromatographie lieferte die Aminolyse von Estern die gewünschten Amide in hervorragenden Ausbeuten.



**Abb. 2.4-4** Syntheschema der Aminolyse von Estern unter Katalyse durch Trimethylaluminium

**Tab. 2.4.3** Amide aus Carbonsäureestern



Nr.	X	Y	R
82	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	
83	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	

## 2.4.3.2 Reduktion von Amidn durch komplexe Hydride

### 2.4.3.2.1 Darstellung der Thienyl-Derivate 87 - 89

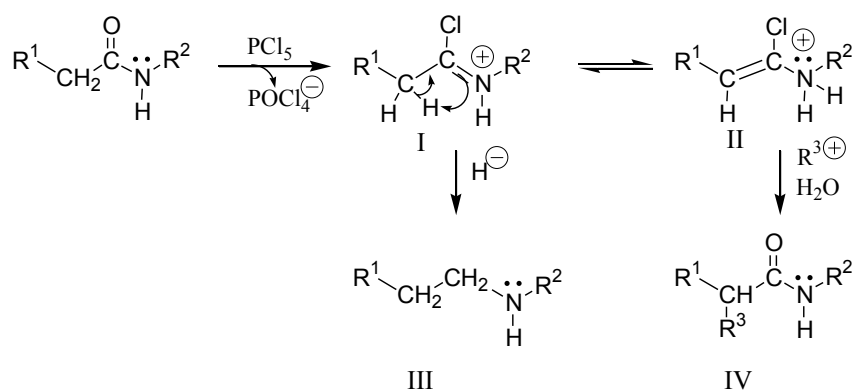
Nachdem Versuche gezeigt hatten, daß bei Reduktion der Amide mit Lithiumaluminiumhydrid aufgrund der relativ aggressiven Reaktionsbedingungen nur eine minimale Ausbeute an gewünschtem Produkt entstand und das Amid unter Abspaltung der Seitenkette weitgehend zu Methylhistaprodifen reduziert wurde,<sup>235</sup> war die Suche nach milderem, effizienten Reduktionsmitteln erforderlich.

Als geeignete Methode zur Darstellung Thienylalkyl-substituierter Histaprodifene erwies sich die Reduktion des jeweiligen Amids mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Phosphoroxidchlorid (POCl<sub>3</sub>) oder Phosphorpentachlorid (PCl<sub>5</sub>).

$\text{POCl}_3$  und  $\text{PCl}_5$  sind häufig verwendete Reagenzien zur Aktivierung des  $\alpha$ -Kohlenstoffs von Amiden und Imiden, um diese einer Alkylierung oder Halogenierung durch geeignete Elektrophile zugänglich zu machen.

Dabei entsteht ein *Vilsmeier*-Komplex (I), der über ein Chlorenamin (II) tautomeriestabilisiert ist. Ein Angriff elektrophiler Verbindungen am Chlorenamin-Tautomer (II) liefert in  $\alpha$ -Position substituierte Amide oder Imide (IV) (Abb. 2.4-5).

Daneben kann der *Vilsmeier*-Komplex (I) durch Angriff von Hydrid-Ionen zum Amin (III) reduziert werden.<sup>236</sup>



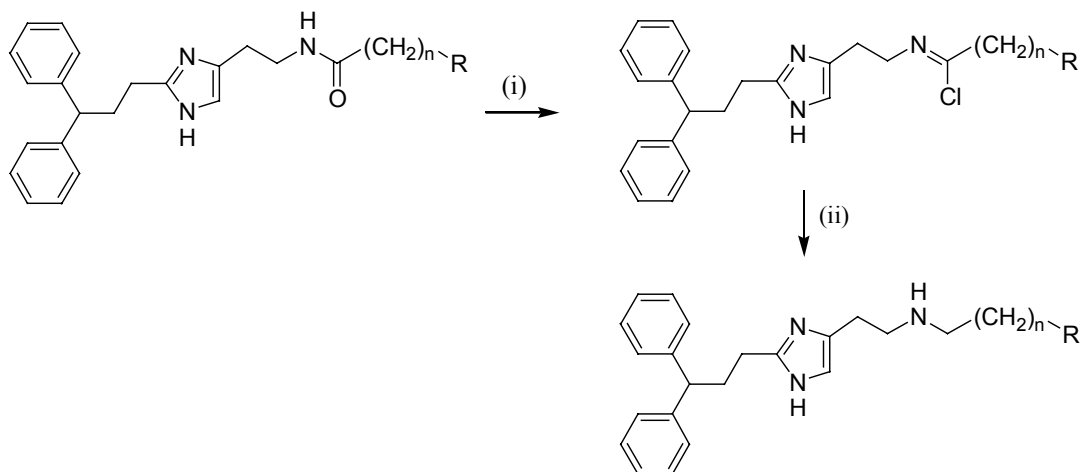
**Abb. 2.4-5** Mechanismus der Aktivierung über *Vilsmeier*-Komplexe

Der Komplex wird durch Erhitzen einer äquimolaren Mischung von  $\text{POCl}_3$  (für tertiäre Amide) bzw.  $\text{PCl}_5$  (für sekundäre Amide) und Amid in absolutem Toluol oder Chloroform hergestellt (Abb. 2.4-6). Nach Abkühlen auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  wird ein 5-facher Überschuss Natriumborhydrid in Ethanol zugesetzt. Einem erneuten kurzen Erwärmen folgt die Aufreinigung des gebildetenamins.

Die Methode erwies sich geeignet zur Reduktion sekundärer und tertiärer Amide, während primäre Amide unter Wasserabspaltung zu Nitrilen reagieren.

Bei Reduktion von Amiden mit neutralen aromatischen Resten in der Seitenkette lieferte dieses Verfahren das gewünschte Amin in guten Ausbeuten, jedoch versagte es bei Reduktion von Amiden mit basischen Pyridyl-Resten. Eine mögliche Ursache für dieses Versagen könnte ein elektrophiler Angriff des  $\text{PCl}_5$  am Pyridin-Stickstoff sein.





(i)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ . (ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ .

<b>R</b>			
<b>n</b>	5	2	3
<b>Nr.</b>	<b>87</b>	<b>88</b>	<b>89</b>

**Abb. 2.4-6** Darstellung der Thienylalkyl-Histaprodifene **87 - 89**

#### 2.4.3.2.2 Reduktionen mit Diboran

Die meisten  $N^{\alpha}$ -substituierten Histaprodifen-Derivate wurden durch Reduktion des Amids mit Diboran dargestellt (**84 - 86**, **90 - 106** und **111 - 118**, Tab. **2.4.4** und **2.4.5**).

Dieses milde, breit anwendbare präparative Verfahren erlaubt im Gegensatz zur Verwendung von anderen Reduktionsmitteln wie Lithiumaluminiumhydrid, die beinahe jede funktionelle Gruppe in einem organischen Molekül reduzieren können, auch die Darstellung von Aminen in Gegenwart anderer gegen Reduktion empfindlicher funktioneller Gruppen wie Nitro-, Ester- oder Halogen-Funktionen.<sup>237,238</sup>

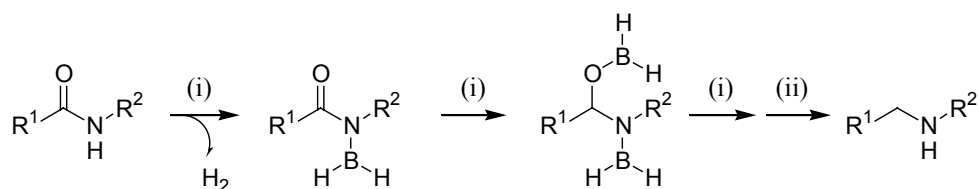
Zudem tritt bei Verwendung dieses selektiven Reduktionsmittels im Vergleich zu klassischen Reduktionsmitteln als Nebenreaktion seltener eine Reduktion des Amids zum Alkohol unter Spaltung der C-N-Bindung auf.

Unter relativ milden Reaktionsbedingungen reagieren sowohl aliphatische als auch aromatische primäre, sekundäre und tertiäre Amide mit der Lewisäure Diboran schnell und quantitativ zu ihren korrespondierenden Aminen.

Das Ausmaß der Reduktion ist stark abhängig von der vorhandenen Menge an „aktivem Hydrid“.

Zur Reduktion primärer Amide werden insgesamt 7 „aktive Hydride“ (entsprechend 2,33 Äquivalente Boran) benötigt, davon zwei für die Reaktion mit den beiden reaktiven Wasserstoffen am Amid-Stickstoff und zwei für die Reduktion des Amids; die übrigen drei sind im nach Reduktion gebildeten Amin-Boran-Komplex gebunden.

Da bei sekundären bzw. tertiären Amiden weniger aktive Wasserstoff-Atome abgefangen werden müssen, sinkt die Menge an benötigtem „aktivem Hydrid“ für die Reduktion sekundärer Amide auf 6 (entsprechend 2 Äquivalente Boran) bzw. tertiärer Amide auf 5 (entsprechend 1,67 Äquivalente Boran) (Abb. 2.4-7).



(i)  $BH_3$ , abs. THF. (ii) 1.  $NaOH$  (fest); 2. 3 N  $HCl$ , THF.

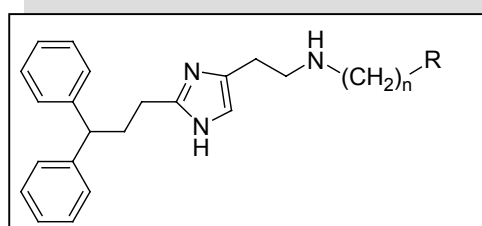
#### Abb. 2.4-7 Mechanismus der Reduktion sekundärer Amine mit Diboran

Die Reaktion erweist sich als empfindlich gegenüber sterischen und elektrischen Effekten; so sinkt die Reaktivität der Amide in der Reihenfolge tertiär > sekundär > primär; aliphatisch substituierte Amide weisen höhere Reaktionsgeschwindigkeit auf als aromatische Amide.

Bei Darstellung von Histaprodifenen mit neutraler Seitenkette lieferte die Reaktion das gewünschte sekundäre Amin in guten Ausbeuten, während bei den basisch substituierten Derivaten die Ausbeute durch Bildung schwerlöslicher Boran-Komplexe mit der zusätzlichen basischen Funktion stark vermindert wurde.

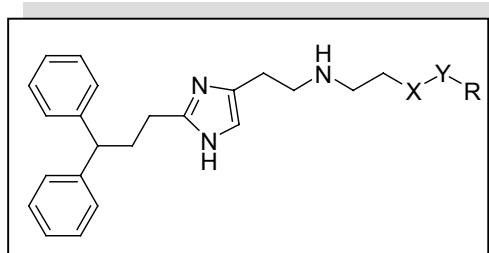
Dieses Problem konnte durch Aufkochen des gebildeten Komplexes mit verdünnter Salzsäure teilweise behoben werden. Zudem wurde zum Ausgleich von Verlusten durch Komplexbildung ein größerer Überschuss an Diboran eingesetzt.

Tab. 2.4.4 Histaprodifene durch Reduktion mit Diboran (I)



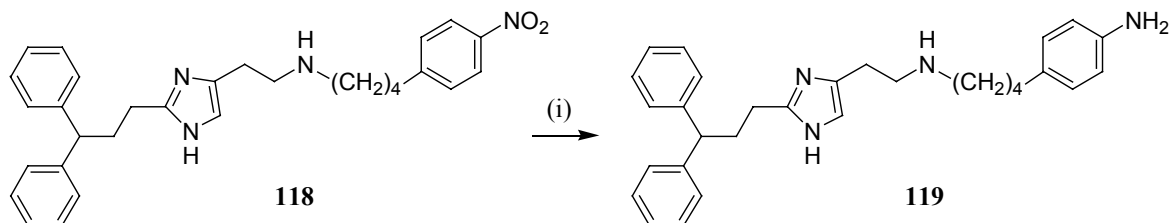
Nr.	n	R	Nr.	n	R
84	2		103	4	
85	3		104	5	
86	4		105	3	
90	4		106	4	
91	5		111	4	
92	1		112	4	
93	3		117	4	
94	4				
95	5				
96	2		118	4	
97	3				
98	4				
99	5				
100	1				
101	2				
102	3				

Tab. 2.4.5 Histaprodifene durch Reduktion mit Diboran (II)



Nr.	X	Y	R
113	-CH <sub>2</sub> -	-O-	
114	-O-	-CH <sub>2</sub> -	
115	-CH <sub>2</sub> -	-NH-	
116	-NH-	-CH <sub>2</sub> -	

Das 4-(4-Aminophenyl)butyl-Derivat **119** konnte aus der analogen Nitro-Verbindung **118** durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle und Wasserstoff bei Normaldruck gewonnen werden (Abb. 2.4-8).



(i) Pd/Kohle, H<sub>2</sub>, abs. Ethanol, Normaldruck.

**Abb. 2.4-8** Darstellung der 4-(4-Aminophenyl)butyl-Verbindung **119**

### 2.4.3.2.3 Darstellung der Aminoalkyl-Derivate 107 - 110

Die Reduktion von Amidinen mit Hilfe von *in situ* generierten Acyloxyhydriden stellt eine weitere präparativ einfache, aber zugleich selektive und effiziente Methode zur Gewinnung von Aminen dar.<sup>239</sup>

Diese Variante der Reduktion mit komplexen Hydriden wurde zur Darstellung der primären N<sup>α</sup>-Aminoalkyl-Derivate (**107** - **110**) des Histaprodifens verwendet (Abb. 2.4-9).

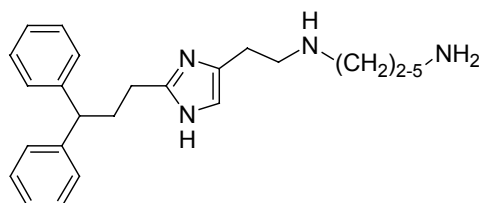
Carbamate wie die zum Schutz der primären Amin-Funktion eingeführte *Boc*-Schutzgruppe der Amide **72a** - **75a** werden unter den milden Reaktionsbedingungen der Reduktion mit Acyloxyborhydriden nicht angegriffen.

Äquimolare Mengen Natriumborhydrid und eine wasserfreie Säure reagieren in Tetrahydrofuran bzw. Dioxan unter Bildung von Acyloxyborhydriden, die dann das zugesetzte Amid zum Amin reduzieren können. Dabei reagieren primäre und sekundäre Amide schnell und quantitativ, während sich tertiäre Amide relativ reaktionsträge verhalten. Ihre Reduktion gelingt nur bei Verwendung der sehr starken Säure Trifluoressigsäure in zufriedenstellenden Ausbeuten.

Auch bei sterisch gehinderten Amidinen erweist sich der Einsatz von Trifluoressigsäure vorteilhaft. Daher wurde zur Darstellung der sekundären Histaprodifen-Derivate Trifluoracetoxyborhydrid verwendet.

Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht abschließend geklärt; eine *In-situ*-Generierung von Diboran kann jedoch ausgeschlossen werden, da tertiäre Amide gegenüber Diboran höhere Reaktivität aufweisen als primäre und sekundäre Amide (Kap. 2.4.3.2.2).

Zudem kann keine Reaktion der gebildeten Gase mit Pyridin unter Bildung von Pyridiniumborat beobachtet werden.



**Abb. 2.4-9** Histaprodifene **107 - 110** durch Reduktion mit Trifluoracetoxyborhydrid

Diese Methode wurde gewählt, um die durch Komplexbildung der stark basischen terminalen primären Amin-Funktion mit Diboran zu erwartenden Schwierigkeiten bei der Isolierung des gewünschtenamins zu umgehen.

Jedoch traten auch bei dieser Reduktionsvariante schwerlösliche Komplexe auf. Diese konnten nach Isolierung des Komplexes durch Erhitzen in verdünnter Salzsäure zerstört werden.

Da bei diesem Reaktionsschritt auch die *Boc*-Schutzgruppe angegriffen wurde, wurde in einigen Fällen auf eine Isolierung und Charakterisierung des geschützten Intermediats verzichtet und das freie Amin direkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung gewonnen.

