

52. Antimykotisch wirksame Imidazolyl-alkene: Synthese und Röntgenstrukturanalyse von Omoconazol

von Kurt Thiele, Ludwig Zirngibl und Max H. Pfenninger

Pharma-Forschung und Entwicklung, *Siegfried AG*, CH-4800 Zofingen

und Martin Egli und Max Dobler*

Laboratorium für organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, CH-8092 Zürich

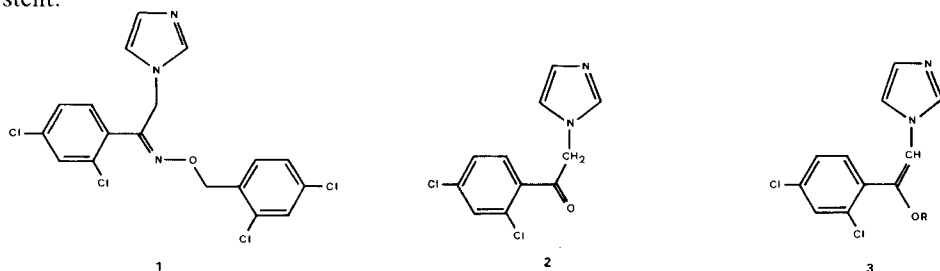
(22.XII.86)

Antimycotic Imidazolyl-alkenes: Synthesis and X-Ray Crystal Structure of Omoconazol

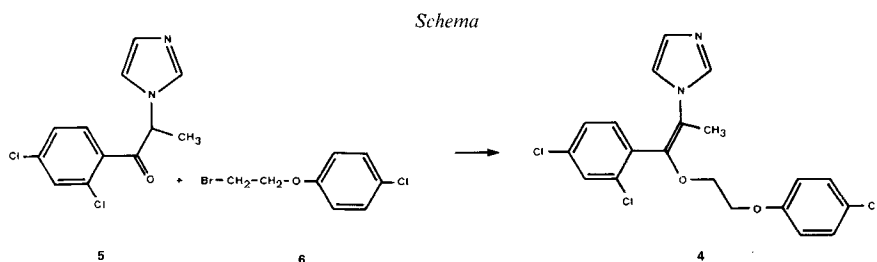
The synthesis of omoconazol **4** from 2',4'-dichloro- α -(1*H*-imidazol-1-yl)propiofenon (**5**) and 1-bromo-2-(4-chlorophenoxy)ethane (**6**) is described. Omoconazol, C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₂, crystallises in the monoclinic space group *P*2₁/*n*, *a* = 14.329, *b* = 8.703, *c* = 16.791 Å, β = 105.75°. The crystal structure showed that omoconazol has the (*Z*)-configuration, in accordance with previous NMR results.

Einleitung. – Die wachsende Bedeutung von Pilzkrankheiten veranlasste in den vergangenen Jahren verschiedene Forschungsgruppen, neue 1*H*-Imidazol- und 1*H*-Triazol-Derivate zu synthetisieren [1]. Wir bearbeiteten verschiedene Substanzklassen mit dem Ziel, moderne Antimykotica zu entwickeln. Eine solche Klasse bilden Imidazolylloxim-ether-Derivate, z. B. Oxiconazol **1** (Myfungar[®], Gyno-Myfungar[®]) [2].

Oxiconazol wird aus [(1*H*-Imidazol-1-yl)methyl]-(2,4-dichlorophenyl)-keton **2** hergestellt.



Wir beabsichtigten, das Methylene-C-Atom im Acetophenon-Derivat **2** zu alkylieren. Beim Versuch, mit Hilfe von NaH eine C-Alkylierung zu erreichen; erhielten wir 1977 aber als Produkt (Imidazolylvinyl)ether-Derivate **3** [3] [4]. Dies war überraschend, da bekanntlich die einfachen Acetophenone kaum eine isomere Enolform bilden, und auch Desoxybenzoin in Anwesenheit von NaOEt C-alkyliert wird [5]. Auch war bekannt, dass das Keton **2** mit NaH/MeI zu **5** alkyliert wird [6]. Einige Jahre später wurden 1,2,4-Triazol-1-vinylether beschrieben [7], was zeigt, dass auch bei der Umsetzung von analogen Triazolketonen Vinylether-Derivate entstehen. Diese Befunde ebneten den Weg zur Her-



stellung von unbekanntem (Imidazolyl-alkenyl)ether-Derivaten mit potentieller antimykotischer Wirkung [3] [4].

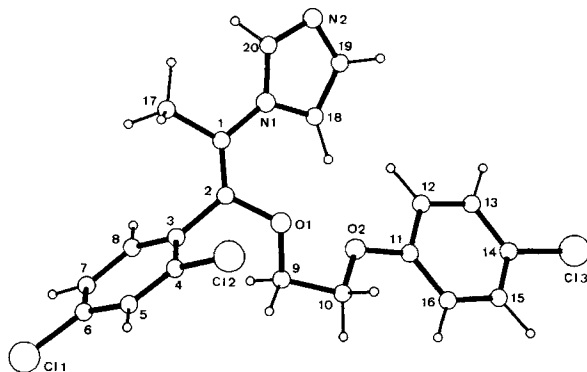
Wir berichten hier über die Synthese und die Röntgenstrukturanalyse von Omoconazol **4**. Diese Verbindung wurde aus einer grösseren Anzahl Verbindungen für die klinischen Untersuchungen ausgewählt. Über die Struktur-Aktivität-Korrelation dieser Verbindungsklasse werden wir später berichten.

Synthese. – Als Ausgangsmaterial für die Synthese von Omoconazol \cdot HNO_3 (Sgd 12878) benützten wir 2',4'-Dichlor- α -(1H-imidazol-1-yl)propiophenon (**5**) [4] [6], das wir mit 1-Brom-2-(4-chlorphenoxy)ethan (**6**) in das gewünschte Alkenylether-Derivat überführt haben.

Für die Herstellung dieser Verbindungsklasse haben wir zwei Verfahren ausgearbeitet.

Verfahren A. Das Keton **5** wurde in einem aprotischen Lösungsmittel wie z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst, mit NaH-Dispersion in Öl versetzt. Dem erwärmten Gemisch wurde danach in kleinen Portionen ein Alkyl-halogenid oder Aryloxyalkyl-halogenid zugefügt. Das Gemisch enthält eine Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren der entstandenen (Imidazolyl-alkenyl)ether-Derivate. Die Isolierung der biologisch aktiveren (*Z*)-Isomeren in reiner Form erwies sich dabei als schwierig [4]. Dementsprechend waren auch die Ausbeuten unbefriedigend.

Verfahren B. Um die Herstellung der gewünschten Ether-Derivate zu verbessern, versuchten wir eine stereoselektivere Synthese auszuarbeiten. Zu diesem Zweck wurde **5** in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators im Zweiphasen-System mit dem Alkyl-halogenid-Derivat umgesetzt. So entsteht in guter Ausbeute das gewünschte (*Z*)-Isomere [8].



Figur. Molekülstruktur von **4**

Röntgenstrukturanalyse. - Die beiden Isomeren, die bei der Synthese von Omoconazol (**4**) gemäss Verfahren A und teilweise auch bei B entstehen, konnten wir als Nitrat-Salze isolieren (Code-Nummern Sgd 12878 und Sgd 6079). Die NMR-Spektren [9] ergaben Hinweise, Sgd 12878 als das Isomere mit (Z)-Konfiguration und Sgd 6079 als (E)-Konfiguration zu betrachten. Um eindeutige Zuordnung vornehmen zu können, wurde eine Röntgenstrukturanalyse der Base von Sgd 12878 durchgeführt. Das Resultat ist in der Figur dargestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass die untersuchte Omoconazol-Base von Sgd 12878 die (Z)-Konfiguration besitzt, in Übereinstimmung mit den NMR-Resultaten.

Experimenteller Teil

Synthese. - (E)- und (Z)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-1-[2-(4-chlorphenoxy)ethoxy]-2-(1H-imidazol-1-yl)propen-(nitrat) ((Z)-Isomeres ist Omoconazol-Nitrat-INN, Sgd 12878; CAS 74512-12-2, **4**). Verfahren A. Zu einer Lsg. von 131,3 g (0,488 mol) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-1-propanon in 440 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPTA) im 1,5-l-Sulfierkolben mit Rückflusskühler (geschützt durch Trockenrohr), Innenthermometer und Tropftrichter gibt man unter Rühren und Kühlung bei 0° bis 5° in 1 1/2 h portionenweise 25,7 g (0,536 mol) 50% NaH (Öl-Dispersion). Nach 30 min Rühren bei RT., und 1 h bei 50° kühlt man wieder ab und fügt eine Lsg. von 163 g (0,693 mol) 1-Brom-2-(4-chlorphenoxy)ethan in 70 ml HMPTA im Verlaufe von 5 h zu. Das Kältebad wird entfernt und 50 h bei RT. gerührt. Man giesst das Gemisch auf H₂O und extrahiert mit AcOEt. Das getrocknete (Na₂SO₄) Extrakt wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (147,7 g Öl) wird an 1,9 kg Kieselgel (Woelm) mittels CH₂Cl₂ aufgetrennt. Man erhält zunächst aus den ersten Fraktionen durch Eindampfen, Aufnehmen in AcOEt/Et₂O 2:1 und vorsichtiges Ansäuern mit 65% HNO₃ zusammen 14,2 g (29,1 mmol, 6% der theoretischen Ausbeute) eines Produktes mit Schmp. 145-146,5° (Sgd 6079), (E)-1-(2,4-Dichlorphenyl)-1-[2-(4-chlorphenoxy)ethoxy]-2-(1H-imidazol-1-yl)propen-(nitrat). Anal. ber. für C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₂ · HNO₃ (486,8): C 49,35, H 3,73, N 8,64, Cl 21,85; gef.: C 49,03, H 3,74, N 8,42, Cl 21,63.

Aus den restlichen CH₂Cl₂-Eluaten isoliert man auf dieselbe Weise 20,3 g (41,7 mmol, 8,5% der theoretischen Ausbeute) das gewünschte (Z)-Isomere (Schmp. 118-120° (Büchi), Schmp. 122,5° (Mettler), Sgd 12878, Omoconazol · HNO₃. Anal. gef.: C 49,41, H 3,84, N 8,52.

Verfahren B. In einem 2,5-l-Kolben mit mechanischem Rührer, Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter wird eine Mischung von 166 g (0,5 mol) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-1-propanon, 500 ml 50% NaOH, 400 ml Toluol und 40 ml einer 40% wässr. Lsg. von Bu₄NOH vorgelegt. Bei 50° tropft man dann eine Lsg. von 141 g (0,6 mol) 1-Brom-2-(4-chlorphenoxy)ethan in 400 ml Toluol im Verlaufe von 10 h zu. Man rührt weitere 15 h bei 50° unter Überwachung durch DC (Merck, Kieselgel 60-F254), 0,25-mm-Fertigplatte, CH₂Cl₂/AcOEt/HCOOH (98-100%)/EtOH (94%)/H₂O 45:40:10:5:1 (v/v) bis die Reaktion abgeschlossen ist. Dann kühlt man ab und fügt soviel H₂O und CHCl₃ zu, bis die wässr. Phase leichter ist als die org. Schicht. Letztere wird getrocknet (Na₂SO₄), dann filtriert und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand (260 g dunkles Öl) wird in 500 ml AcOEt gelöst, mit 65% HNO₃ unter Kühlung bis pH 5 angesäuert und mit ca. 250 ml Et₂O zur Kristallisation gebracht. Man erhält so 117 g Rohprodukt mit einem Schmp. 102-110°. Nach Umkristallisieren aus AcOEt/EtOH isoliert man 107 g (44% der theoretischen Ausbeute; Schmp. 117-121°) des isomeren (Z)-Produktes, Sgd 12878, Omoconazol · HNO₃. Anal. ber. für C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₂ · HNO₃ (486,8): C 49,35, H 3,73, N 8,64, Cl 21,85; gef.: C 49,39, H 3,72, N 9,02, Cl 21,64.

Weitere Umkristallisation gibt Schmp. 122-125° (Mettler). Die Mutterlaugen werden vereinigt, mit NaOH alkalisch gestellt und mit H₂O gewaschen. Die org. Schicht trocknet man (Na₂SO₄) und dampft im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand von 166 g dunklem Öl wird mit CH₂Cl₂ an 1,5 g Kieselgel (Woelm, zur Trockensäulen-Chromatographie) aufgetrennt. Die ersten Fraktionen zu 150 ml, welche Produkt eluieren, werden in AcOEt gelöst und mit 65% HNO₃ und Et₂O daraus das Nitrat gefällt. Man erhält 3,34 g vom isomeren (E)-Produkt, Schmp. 145-146,5° (Sgd 6079). Anal. gef.: C 49,03, H 3,74, N 8,42, Cl 21,63.

Herstellung von Omoconazol (4**); Sgd-12878-Base.** Um das Omoconazol · HNO₃ in die freie Base zu überführen, werden 292 g des Nitratsalzes in 3 l AcOEt mit 2,4 l 1% wässr. NH₃-Lsg. intensiv gerührt. Danach wird die wässr. Phase abgetrennt und die org. Phase 3mal mit 1,2 l H₂O gewaschen. Die org. Phase ist zu trocknen (Na₂SO₄) und nach Filtration das Lsgm. zu verdampfen. Der nach kurzer Zeit fest werdende ölige Rückstand wird aus 2,5 l AcOEt/Hexan 1:4 umkristallisiert. Ausbeute 240,4 g (94,5% der theoretischen Ausbeute), Schmp. 89-90°. Anal. ber. für C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₂: C 56,69, H 4,04, N 6,61, Cl 25,10; gef.: C 56,96, H 4,02, N 6,39, Cl 25,21,

Röntgenstrukturanalyse. - **Kristalldaten.** Omoconazol, C₂₀H₁₇Cl₃N₂O₂, Mol.-Gew. 423,6, monoklin, a = 14,329(36), b = 8,703(10), c = 16,791(13) Å, β = 105,75(14)°, V = 2015,3 Å³, Z = 4, Raumgruppe P2₁/n, D_x = 1,40 g/cm³.

Strukturanalyse und Verfeinerung. Die Raumgruppe wurde aus Präzessionsaufnahmen, die Zellkonstanten aus Diffraktometermessungen mit MoK_α -Strahlung bestimmt. Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte auf einem automatischen Diffraktometer (*Enraf-Nonius CAD4*, graphitmonochromatisierte MoK_α -Strahlung). Bis zu $\theta = 24^\circ$ wurden 3138 Reflexe beobachtet, von denen 1619 mit $I > 3\sigma(I)$ für die Strukturanalyse verwendet wurden.

Die Struktur wurde mit direkten Methoden (SHELXS 86 [10]) bestimmt. Die Verfeinerung erfolgte durch das Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate, sie wurde durch Differenzsynthesen überprüft. Für alle H-Atome wurden berechnete Lagen in die Verfeinerung eingeschlossen. Mit anisotropen Temperaturfaktoren für die Nicht-H-Atome und isotropen Temperaturfaktoren für die H-Atome, die 120% des Wertes von $U_{\text{äq}}$ des entsprechenden C-Atoms entsprachen, ergab sich ein abschliessender *R*-Faktor von 0,095. Die Atomkoordinaten sind in *Tab. 1* zusammengestellt, die Bindungslängen in *Tab. 2*¹⁾.

Tab. 1. *Atomkoordinaten.* Standardabweichungen ($\times 10^4$) in Klammern. $U_{\text{äq}}$ [\AA^2]¹⁾.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{äq}}$		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{äq}}$
C(1)	0,4989(8)	0,3929(14)	0,8620(7)	0,059	C(15)	-0,0283(9)	0,0945(18)	0,8779(9)	0,089
C(2)	0,4740(8)	0,2569(16)	0,8393(8)	0,069	C(16)	0,0587(9)	0,0716(16)	0,8590(8)	0,079
C(3)	0,5413(8)	0,1307(15)	0,8301(8)	0,070	C(17)	0,6014(8)	0,4497(16)	0,8684(8)	0,080
C(4)	0,5436(8)	0,0760(16)	0,7510(8)	0,077	C(18)	0,3477(10)	0,4852(18)	0,8937(8)	0,085
C(5)	0,6078(9)	-0,0350(15)	0,7437(8)	0,076	C(19)	0,3232(11)	0,6301(19)	0,9111(9)	0,095
C(6)	0,6696(8)	-0,0984(15)	0,8151(10)	0,079	C(20)	0,4526(12)	0,6538(21)	0,8902(10)	0,111
C(7)	0,6643(9)	-0,0526(19)	0,8904(9)	0,093	O(1)	0,3741(6)	0,2175(12)	0,8160(6)	0,096
C(8)	0,6013(9)	0,0617(17)	0,8994(9)	0,086	O(2)	0,2289(6)	0,1562(12)	0,8890(6)	0,097
C(9)	0,3499(9)	0,0661(16)	0,8290(9)	0,091	N(1)	0,4369(7)	0,5060(12)	0,8799(6)	0,065
C(10)	0,2428(8)	0,0566(17)	0,8264(9)	0,086	N(2)	0,3862(11)	0,7373(16)	0,9084(9)	0,118
C(11)	0,1350(9)	0,1646(16)	0,8995(8)	0,073	Cl(1)	0,7523(2)	-0,2364(5)	0,8038(3)	0,111
C(12)	0,1261(9)	0,2789(17)	0,9559(8)	0,084	Cl(2)	0,4705(3)	0,1589(5)	0,6647(2)	0,107
C(13)	0,0387(10)	0,2945(17)	0,9740(8)	0,089	Cl(3)	-0,1482(2)	0,2228(7)	0,9561(3)	0,141
C(14)	-0,0355(8)	0,2002(19)	0,9342(8)	0,078					

$$^1) U_{\text{äq}} = 1/3 \sum_{ij} a_i^* \cdot a_j^* \cdot a_i \cdot a_j \cdot U_{ij}$$

Tab. 2. *Bindungslängen* [\AA]. Geschätzte Standardabweichungen ($\times 10^2$) in Klammern.

C(1)–C(2)	1,27(2)	C(6)–C(7)	1,35(2)	C(13)–C(14)	1,37(2)
C(1)–C(17)	1,53(2)	C(6)–Cl(1)	1,73(1)	C(14)–C(15)	1,34(2)
C(1)–N(1)	1,41(1)	C(7)–C(8)	1,38(2)	C(14)–Cl(3)	1,76(1)
C(2)–C(3)	1,50(2)	C(9)–C(10)	1,53(1)	C(15)–C(16)	1,38(2)
C(2)–O(1)	1,42(1)	C(9)–O(1)	1,40(2)	C(18)–C(19)	1,36(2)
C(3)–C(4)	1,42(2)	C(10)–O(2)	1,42(1)	C(18)–N(1)	1,37(1)
C(3)–C(8)	1,38(2)	C(11)–C(12)	1,40(2)	C(19)–N(2)	1,31(2)
C(4)–C(5)	1,36(2)	C(11)–C(16)	1,38(2)	C(20)–N(1)	1,31(2)
C(4)–Cl(2)	1,70(1)	C(11)–O(2)	1,41(1)	C(20)–N(2)	1,30(2)
C(5)–C(6)	1,40(2)	C(12)–C(13)	1,37(2)		

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Zirngibl, *Progr. Drug Res.* **1983**, *27*, 253.
- [2] G. Mixich, K. Thiele, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1510.
- [3] L. Zirngibl, J. Fischer, K. Thiele, *Siegfried AG*, D.O.S. 2757 113, US Patent 4210 656, 1977.
- [4] L. Zirngibl, J. Fischer, K. Thiele, *Siegfried AG*, E.P. 8804, US Patente 4210 657, 4330 545, 1978.
- [5] V. Meyer, L. Oelkers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1297.
- [6] E. F. Godefroi, J. Heeres, J. van Cutsem, P.A.J. Janssen, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 790.
- [7] H. Erhardt, B. Sachse, P. Hartz, *Hoechst AG*, D.O.S. 3313 499, 1983.
- [8] L. Zirngibl, K. Thiele, *Siegfried AG*, E.P. 69754, US Patent 4 554 356, 1981.
- [9] V. Lo Gatto, private Mitteilung (Sanofi Recherche, F-34082 Montpellier Cedex).
- [10] G. Sheldrick, SHELXS 86, 1986.

¹⁾ Listen mit Strukturparametern und anisotropen Vibrationsparametern stehen auf Verlangen zur Verfügung.