

Ätherphase i. Vak. auf etwa 0.3 ccm eingeengt und auf eine mit Petroläther (Sdp. 40 bis 50°) befeuchtete Aluminiumoxydsäule (Brockmann, Aktivität II; 25 × 1.2 ccm) gebracht. Nach dem Eindringen der überstehenden blauen Phase wurde Petroläther/Äther (2:1) aufgegeben. Nach einiger Zeit trennte sich die blaue Zone in eine etwas schneller wandernde und eine sich nur langsam vorschiebende Zone. Die ersten aufgefangenen farblosen Durchläufe enthielten Benzol und *p*-Toluolsulfochlorid, die anschließend aufgefangene blaue Fraktion (Tosylat) lag nach Entfernung des Lösungsmittels und nochmaliger chromatographischer Reinigung als blaues, stark viscoses Öl vor, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

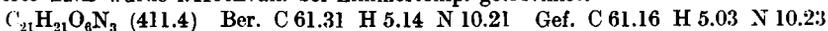


Trinitrobenzolat: Das in üblicher Weise bereitete TNB kristallisierte in violetten Nadelbüscheln, die nach Umkristallisation aus wenig absol. Alkohol bei 99.5–101.0° schmolzen.

3. Hydrierende Spaltung des Tosylats zum Guajazulen: 47 mg des in 0.5 ccm absol. Äther gelösten Tosylats wurden nach Eintropfenlassen in eine Suspension von 38 mg Lithiumaluminiumhydrid in 2 ccm absol. Äther 2 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurde in kleinen Anteilen wasserhaltiger Äther zugegeben; anschließend mit 1*n*HCl und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das auf etwa 0.3 ccm eingeengte blaue Reaktionsprodukt wurde auf eine mit Petroläther (Sdp. 40–50°) befeuchtete Aluminiumoxydsäule (10 × 0.8 ccm; Brockmann, Aktivität I/II) gebracht und nach dem Eindringen Petroläther nachgegeben. Eine blaue Zone (A) wanderte schnell voraus, eine kleine blaue Zone blieb im oberen Teil der Säule fest haften. Bei der nachfolgenden Zugabe von Petroläther/Äther (1:1) trennte sich diese in eine schneller wandernde (B) und eine erst mit Äther gut eluierbare, langsam wandernde Zone (C). Nach Entfernung der Lösungsmittel wurden die Trinitrobenzolate bereit.

		TNB, Schmp.	Pikrat, Schmp.	
Fraktion A	14.1 mg	151–152°	122–123°	Misch-Schmp. mit Guajazulen ohne Erniedrigung Tosylat Azulenalkohol
Fraktion B	1.8 mg	98–101°		
Fraktion C	3.1 mg	148–149°		

Trinitrobenzolat der Fraktion A: Das mehrmals aus absol. Alkohol umkristallisierte TNB wurde i. Hochvak. bei Zimmertemp. getrocknet.



257. Günther Drefahl und Karl-Heinz König: Stickstofflost-Verbindungen, I. Mitteil.: β -Oxy- und β -Chlor-äthyl-Derivate des Nicotin- und Isonicotinsäureamids

[Aus dem Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, und dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena] (Eingegangen am 29. Juli 1954)

Die Darstellung einiger Mono- und Bis- $[\beta$ -oxy-äthyl]- und $[\beta$ -chlor-äthyl]-Derivate des Nicotinsäure- und des Isonicotinsäureamids wird beschrieben, von denen besonders die β -Chlor-äthyl-Verbindungen wegen carcinokolytischer Eigenschaften von Interesse erscheinen.

Da in den letzten Jahren sich außer den bekannten Stickstofflost-Verbindungen wie Methyl-bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin und Tris- $[\beta$ -chlor-äthyl]-aminhydrochlorid z. Tl. auch Polyoxymethyl-amine besonders vom 1.3.5-Triazin

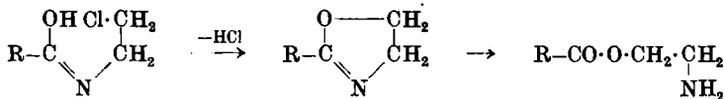
nach F.L. Rose, J.A. Hendry und A.L. Walpole¹⁾ als recht gut wirksame Cytostatika erwiesen haben, erschien es interessant, ob und in welchem Maße Oxyäthyl- bzw. Chloräthyl-derivate des physiologisch bedeutsamen Nicotinsäureamids bzw. Isonicotinsäureamids ähnliche Effekte zeigen würden. Obwohl eine antimittotische Wirkung einer ganzen Reihe von basischen Chloralkylderivaten mit den verschiedensten organischen Resten zuzukommen scheint, dürfte doch wohl die *N*-Bis-[β -chlor-äthyl]-Gruppierung, und in geringerem Maße auch die *N*-Mono-[β -chlor-äthyl]-Gruppierung, bisher die stärksten carcinokolytischen Effekte unter den Stickstofflost-Verbindungen aufweisen. Es wurde deshalb versucht, die Mono- bzw. Bis-[β -chlor-äthyl]-Gruppen in die Carbonamidgruppe des Nicotinsäure- bzw. Isonicotinsäureamids einzubauen und die erhaltenen Verbindungen zu testen.

Unter den verschiedenen Synthesemöglichkeiten, die zwangsläufig fast immer erst zu den entsprechenden Oxyäthylverbindungen führen mußten, bewährte sich am besten die Darstellung der gewünschten Oxyäthylamide durch Umsetzung der Nicotinsäure und Isonicotinsäuremethyl- bzw. -äthylester mit Mono- bzw. Bis-[β -oxy-äthyl]-amin²⁾. Hierbei entstehen unter Alkoholabspaltung zwischen den Pyridincarbonsäureestern und den verwendeten Aminoalkoholen die β -Oxy-äthyl-amide.

Diese wurden durch Hydrochlorid- oder Pikratbildung charakterisiert. Die Bis-[β -oxy-äthyl]-Derivate des Nicotinsäure- und Isonicotinsäureamids ließen sich nicht rein gewinnen, da sie sich im Hochvak. (etwa 10^{-4} Torr) nicht unzersetzt destillieren ließen und auch nicht kristallin zu erhalten waren.

Über die Hydrochloride der Oxyäthylamide wurden mit Thionylchlorid die entsprechenden β -Chlor-äthyl-Verbindungen hergestellt.

Arbeitet man bei der Darstellung der freien Mono- β -chloräthyl-amide nicht mit genügender Kühlung, so erhält man unter intramolekularer Cyclisierung die entsprechenden 2-Pyridyl-(3 bzw. 4)-oxazoline, die mit alkohol. Salzsäure die oben erwähnten Pyridincarbonsäure-aminoäthylester unter Ringöffnung bilden. Die Oxazolinbildung wird dabei sicher über das enolisierte β -Chlor-äthyl-amid erfolgen:



Daß diese bekannten Umlagerungen: Oxyäthylamid \rightleftharpoons Aminoäthylester über die entsprechenden Oxazoline verlaufen, hat schon S. Gabriel³⁾ vermutet. Beim Bis-[β -chlor-äthyl]-nicotinsäureamid entsteht unter entsprechenden Bedingungen durch Ringschluß das Nicotinsäuremorpholid, das bereits durch R. H. Harradence und F. Lions⁴⁾, allerdings mit geringer Ausbeute, aus Nicotinsäureester und Morpholin dargestellt wurde.

Beim Versuch, die an der Carbonamidgruppe oxyäthylierten Derivate durch Alkylierung des Nicotinsäureamids bzw. des Oxyäthyl-nicotinsäureamids mit Äthylenchlorhydrin herzustellen, sowie bei der entsprechenden Umsetzung mit Diäthylaminoäthylchlorid wurden die am Heterostickstoff substituierten quartären Nicotiniumsalze erhalten.

Hrn. Prof. Dr. H. Knöll sind wir für die Anregung zu Arbeiten auf diesem interessanten Gebiet zu Dank verpflichtet.

¹⁾ Nature [London] 165, 993 [1950].

²⁾ Franz. Pat. 926115; C. 1948 (West) I, 521.

³⁾ S. Gabriel u. Th. Heymann, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 2495 [1890].

⁴⁾ J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 70, 428 [1937]; C. 1938 I, 326.

Beschreibung der Versuche

A. Derivate der Nicotinsäure

Nicotinsäure-mono- $[\beta\text{-oxy-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid: Man erhitzt äquimolare Mengen Nicotinsäure-methylester und Äthanolamin etwa 2 Stdn. vorsichtig unter Rückfluß und destilliert den entstandenen Alkohol i. Vak. langsam ab. (Es empfiehlt sich dabei, den letzten Rest des abgespaltenen Alkohols möglichst vorsichtig abzudestillieren, da andernfalls starke Verfärbung oder Verharzung eintreten kann.) Nach einigen Tagen ist die Masse durchkristallisiert. Zur Reinigung wird im guten Vak. destilliert oder aus Aceton oder Chloroform umkristallisiert; Ausb. 88% d. Th.; Schmp. 92°; Sdp._{0.4-0.6} 185–195°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166.2) Ber. C 57.81 H 6.07 N 16.86 aktiv. H 1.00 (Atome)

Gef. C 57.63 H 6.27 N 16.99 aktiv. H 1.20 („)

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die methanolische Lösung des Amins; Schmp. 171.5–172.5°.

$C_8H_{10}O_2N_2 \cdot HCl$ (202.6) Ber. N 13.83 Cl 17.49 Gef. N 13.84 Cl 17.36

Pikrat: Schmp. 123–124°.

$C_8H_{10}O_2N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (395.3) Ber. N 17.72 Gef. N 18.00

Nicotinsäure-mono- $[\beta\text{-chlor-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid-hydrochlorid: 51 g trockenes Nicotinsäure-mono- $[\beta\text{-oxy-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid-hydrochlorid werden ohne Lösungsmittel langsam mit 70 g Thionylchlorid versetzt. Nach 2stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad entfernt man überschüssiges Säurechlorid i. Vak. und nimmt in heißem absol. Methanol auf. Nach dem Einengen erhält man bei guter Kühlung die Verbindung vom Schmp. 140.5°; Ausb. 90% d. Theorie.

$C_8H_9ON_2Cl \cdot HCl$ (221.1) Ber. C 43.46 H 4.56 N 12.67 Cl 32.07

Gef. C 43.59 H 4.68 N 12.50 Cl 31.60

Das freie Nicotinsäure-mono- $[\beta\text{-chlor-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid erhält man durch Ausschütteln der bei guter Kühlung alkalisch gemachten wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit Chloroform als fast farbloses Öl.

2-Pyridyl-(3)- Δ^2 -oxazolin: Durch Versetzen einer konz. wäßrigen Lösung von Nicotinsäure- $[\beta\text{-chlor-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid-hydrochlorid mit alkohol. Natronlauge und 3stdg. Erhitzen der rotbraunen Lösung auf dem Wasserbad bildet sich das Oxazolin, das durch starkes Einengen und Kühlen vom Kochsalz getrennt und mit Äther extrahiert wird. Die getrocknete Lösung wird eingeengt und liefert beim Einstellen in eine Kältemischung Kristalle vom Schmp. 71°; Ausb. 50% d. Theorie.

$C_8H_8ON_2$ (148.2) Ber. C 64.84 H 5.44 N 18.90 Gef. C 64.61 H 5.23 N 18.79

Dipikrat: Schmp. 181° (aus Alkohol).

$C_8H_8ON_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ (606.4) Ber. N 18.48 Gef. N 18.40

Nicotinsäure-bis- $[\beta\text{-oxy-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid: Die Darstellung analog der Vorschrift des Monoxyäthylderivats ergibt ein äußerst viscoses gelbliches Öl, das sich auch in der Molekulardestillationsapparatur nicht destillieren läßt und keine Kristallisationstendenz zeigt. Es wird deshalb direkt zur Chloräthylverbindung umgesetzt.

Nicotinsäure-bis- $[\beta\text{-chlor-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid-hydrochlorid: Man löst 110 g des rohen Amins in 200 cem Chloroform in der Wärme auf und scheidet das Hydrochlorid mit Chlorwasserstoff als schmierige, zähe Masse ab. Nach beendeter Umsetzung läßt man 145 g Thionylchlorid langsam zutropfen und erhitzt die schwarz gefärbte Reaktionsmasse noch 3 Stdn. unter Rückfluß. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und die zurückbleibende schwarze, zähe Masse durch Umkristallisieren aus Methanol bei intensiver Behandlung mit Aktivkohle und Bleicherde gereinigt; Ausb. 45% d. Th. vom Schmp. 202°. $C_{10}H_{12}ON_2Cl_2 \cdot HCl$ (283.6) Ber. C 42.35 H 4.62 Cl 37.51 Gef. C 42.50 H 5.06 Cl 37.38

$\beta\text{-Oxy-}\alpha\text{-thyl-amid}$ des 1- $[\beta\text{-Oxy-}\alpha\text{-thyl}]$ -3-carboxy-pyridiniumchlorids: Molare Mengen von Nicotinsäure- $[\beta\text{-oxy-}\alpha\text{-thyl}]$ -amid und Äthylenchlorhydrin erhitzt man 3 Stdn. im Bombenrohr auf 120°. Die entstandene orangegelbe Masse von pechartiger Konsistenz läßt sich aus wenig Alkohol bei intensiver Kühlung umkristallisieren. Ausb. 80% d. Th. vom Schmp. 128°.

$C_{10}H_{13}O_3N_2Cl$ (246.7) Ber. C 48.68 H 6.13 Cl 14.37 Gef. C 48.57 H 6.15 Cl 14.76

Amid des 1-[β -Oxy-äthyl]-3-carboxy-pyridiniumchlorids: Man erhitzt molare Mengen von Äthylenchlorhydrin und Nicotinsäureamid i. Ggw. von wenig Pyridin 2–3 Stdn. auf etwa 80–90° und dampft i. Vak. fast alles Pyridin ab. Beim Abkühlen erhält man Kristalle vom Schmp. 182°. Ausb. 70% d. Theorie.

$C_8H_{11}O_2N_2Cl$ (202.6) Ber. N 13.82 Cl 17.49 Gef. N 13.71 Cl 17.18

β -Oxy-äthyl-amid des 1-[β -Diäthylamino-äthyl]-3-carboxy-pyridiniumchlorids: Mono-[β -oxy-äthyl]-nicotinsäureamid und frisch destilliertes Diäthylamino-äthylchlorid im Verhältnis 1:1.2 werden mit dem 3fachen Vol. Chloroform bis zur Entstehung einer homogenen Lösung geschüttelt und 6 Stdn. im Bombenrohr bei 100° gehalten. Die aus der gekühlten Lösung abgeschiedenen Kristalle werden aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 163°.

$C_{14}H_{24}O_2N_3Cl$ (301.7) Ber. C 55.72 H 8.01 Cl 11.75 Gef. C 55.52 H 7.86 Cl 11.53

B. Derivate der Isonicotinsäure

Die Darstellung folgte den Vorschriften der analogen Nicotinsäurederivate.

Isonicotinsäure-mono-[β -oxy-äthyl]-amid: Ausb. 95% d. Th. vom Schmp. 134.5°.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166.2) Ber. C 57.81 H 6.07 N 16.85 Gef. C 57.79 H 6.21 N 16.82

Hydrochlorid: Schmp. 182.5° (aus absol. Äthanol).

$C_8H_{10}O_2N_2 \cdot HCl$ (202.6) Ber. C 47.41 H 5.47 N 13.83 Cl 17.50
Gef. C 47.42 H 5.68 N 13.93 Cl 17.55

Pikrat: Schmp. 144° (aus Äthanol).

$C_8H_{10}O_2N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (395.3) Ber. C 42.53 H 3.31 N 17.72
Gef. C 42.81 H 3.30 N 18.02

Isonicotinsäure-mono-[β -chlor-äthyl]-amid-hydrochlorid: Ausb. 90% d. Th. vom Schmp. 170–171.5° (aus absol. Äthanol).

$C_8H_9ON_2Cl \cdot HCl$ (221.1) Ber. N 12.67 Cl 32.07 Gef. N 12.74 Cl 31.71

2-Pyridyl-(4)- Δ^2 -oxazolin: Ausb. 67.5% d. Th. vom Schmp. 117° (aus verd. Äthanol).

$C_8H_8ON_2$ (148.2) Ber. C 64.84 H 5.44 N 18.91 Gef. C 64.72 H 5.85 N 19.03

Dipikrat

$C_8H_8ON_2 \cdot 2 C_6H_5O_7N_3$ (606.4) Ber. N 18.48 Gef. N 18.41

Isonicotinsäure-bis-[β -oxy-äthyl]-amid: Zur Reinigung wird das Hydrochlorid dargestellt, das farblose, äußerst hygroskopische Kristalle vom Schmp. 153.5° bildet.

$C_{10}H_{14}O_3N_2 \cdot HCl$ (246.7) Ber. N 11.35 Cl 14.37 Gef. N 11.25 Cl 14.55

Isonicotinsäure-bis-[β -chlor-äthyl]-amid-hydrochlorid kristallisiert weit besser als das entsprechende Nicotinsäurederivat. Ausb. 85% d. Th. vom Schmp. 186.5 bis 187.5° (aus absol. Methanol).

$C_{10}H_{12}ON_2Cl_2 \cdot HCl$ (283.8) Ber. N 9.87 Cl 37.50 Gef. N 9.75 Cl 37.21