

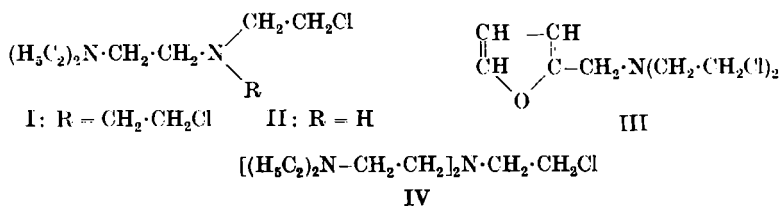
258. Günther Drefahl und Karl-Heinz König: Stickstofflost-Verbindungen, II. Mittel.*): Stickstofflost-Verbindungen mit Antihistamin-Struktur

[Aus dem Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität, Jena, und dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena]

(Eingegangen am 21. Juli 1954)

Es werden die Darstellungen einiger Stickstofflost-Verbindungen beschrieben, die konstitutionsmäßig einer Kombination der sog. „Antihistamin-Strukturen“ des Äthylendiamin- und Colamin-Typs mit der „N-Lost-Struktur“ gleichkommen.

In der Chemotherapie maligner Tumoren halten sich trotz z.Tl. nicht unerheblicher Nebenwirkung mehr oder minder stark umstritten die sog. N-Lost-Verbindungen, nicht zuletzt aus Mangel an besseren Cytostaticis, recht hartnäckig. Ein Versuch, zu physiologisch verträglicheren N-Lost-Verbindungen als den therapeutisch z. Zt. am meisten verwendeten, Methyl-bis- $[\beta\text{-chlor-äthyl}]$ -amin-hydrochlorid und Tris- $[\beta\text{-chlor-äthyl}]$ -amin-hydrochlorid, zu gelangen, stellt die Kombination der sog. Antihistamin-Strukturen (N,N-Dialkyl-äthylendiamin bzw. N,N-Dialkyl-colamin) mit der unter den N-Lost-Verbindungen bisher carcinokolytisch wohl am wirksamsten N-Mono- bzw. N,N-Bis- $[\beta\text{-halogen-äthyl}]$ -Struktur etwa der Formeln I–IV dar:



Einmal scheint die in vielen Pharmaka erprobte Triäthylamino-Gruppierung physiologisch zweifellos recht gut verträglich zu sein, zum anderen bietet sie die Gewähr für eine gute Wasserlöslichkeit, die offenbar – zusammen mit dem Verteilungskoeffizienten zwischen wäßriger und lipoider Phase – eine wesentliche Voraussetzung für eine effektive Wirkung in der Zelle darstellt.

Da N-mono- $[\beta\text{-chlor-äthyl}]$ -substituierte Amine dieser Art in letzter Zeit oft auch recht beträchtliche spasmolytische, lokalanästhetische und hypnotische Effekte zeigten, beanspruchen diese also auch in anderer Hinsicht einiges Interesse.

Die Synthese der oben durch Formeln wiedergegebenen Verbindungen, die aus den entsprechenden Aminoalkoholen bzw. deren Hydrochloriden durch Chlorierung mit Thionylchlorid erreicht wurde, basierte also auf der Darstellung ihrer Oxyäthylamino-Vorstufen. Unter den sehr mannigfaltigen untersuchten Darstellungsweisen bewährte sich besonders die alkalische Kondensation von Mono- bzw. Bis- $[\beta\text{-oxy-äthyl}]$ -amin mit freiem Diäthylamino-äthylchlorid.

* I. Mittel. s. vorstehende Abhandlung (Chem. Ber. 87, 1628 [1954]).

Zur Darstellung des Furylmethyl-bis-[β -oxy-äthyl]-amins (III, jedoch OH statt Cl) wurde eine Variation der Leuckart-Wallach-Reaktion, die zuerst am bekannten *N,N*-Bis-[β -oxy-äthyl]-benzylamin (als Modellreaktion) ausprobiert wurde, verwendet. Durch Erhitzen von *N,N*-Bis-[β -oxy-äthyl]-ammoniumformiat mit Benzaldehyd erhielt man unter reichlicher Kohlendioxid-Entwicklung und ohne große Schwierigkeiten und Nebenreaktionen in etwa 60–65-proz. Ausbeute das gewünschte *N,N*-Bis-[β -oxy-äthyl]-benzylamin, das den Brechungsindex dieser Substanz zeigte und den geforderten Zerewitinoff-Wert ergab; es ließ sich in guter Ausbeute mit Phosphortribromid in das *N,N*-Bis-[β -brom-äthyl]-benzylamin-hydrobromid überführen, das den Schmelzpunkt der in der Literatur beschriebenen Verbindung¹⁾ zeigte. Die analoge Reaktion mit Furfurol als Carbonylkomponente führte zum *N,N*-Bis-[β -oxy-äthyl]-[furyl-(2)-methyl]-amin, das nach der Destillation als sehr viscoses rotes Öl anfiel, bei der Umsetzung mit Thionylchlorid aber bisher kein reines kristallines Produkt ergab.

Bei der Einwirkung von Aminoäthanol auf Furfurol in Äther mit oder ohne Kaliumcarbonat, aber ohne Ameisensäure, wurde das Furyl-(2)-oxazolidin-(2) als gut lösliches Öl erhalten. Die Verbindung polymerisiert im Laufe von Tagen trotz Licht- und Luftausschluß zu einer braunschwarzen, unlöslichen Masse.

Das *N,N*-Diäthyl-*N',N'*-bis-[β -oxy-äthyl]-äthylendiamin zeigt offenbar gute Komplexbildungseigenschaften, da es mit einigen Schwermetallsalzen – besonders Kobalt(II)-Verbindungen – selbst in hochverdünnter wäbr. Lösung Fällung einer rotviolettten, gut kristallisierten Substanz hervorruft.

Über die z. Tl. erfreulichen pharmakologischen Eigenschaften einiger dieser Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

N,N-Diäthyl-*N',N'*-bis-[β -chlor-äthyl]-äthylendiamin (I)

1. *N,N*-Diäthyl-*N',N'*-bis-[β -oxy-äthyl]-äthylendiamin: 157 g *N,N*-Bis-[β -oxy-äthyl]-amin und 138 g gut gepulvertes kalziniertes Kaliumcarbonat werden bei etwa 60–70° in einem Sulfierkolben unter Rühren allmählich mit 243 g frisch dest. Diäthylamino-äthylchlorid versetzt. Die Temperatur steigt dabei allmählich auf 110°, bei der man die Reaktion 5 Stdn. hält; dann saugt man noch heiß das Kaliumcarbonat/Kaliumchlorid-Gemisch ab, wäscht mit wenig absol. Alkohol, entfernt den Alkohol i. Vak. und destilliert schließlich im Ölpumpenvakuum. Hauptfraktion: Sdp._{0.16} 140–141°. Ausb. 81%; n_D^{20} 1.4712; d_{40} 0.9344; η_{30} 11.2 cp.

$C_{10}H_{24}O_2N_2$ (204.3) Ber. N 13.71 akt. H 2.00 Gef. N 13.48 akt. H 1.72 (Zerewitinoff)

Hydrochlorid: Schmp. 92.5° (aus Aceton).

$C_{10}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$ (240.8) Ber. C 49.88 H 10.47 N 11.64 Cl 14.73

Gef. C 50.25 H 10.51 N 12.00 Cl 15.04

Dipikrat: Schmp. 192.5–193.5° (aus Alkohol).

$C_{10}H_{24}O_2N_2 \cdot 2C_6H_5O_2N_2$ (662.5) Ber. N 16.92 Gef. N 17.42

2. *N,N*-Diäthyl-*N',N'*-bis-[β -chlor-äthyl]-äthylendiamin-dihydrochlorid: 48 g aus Aceton umkrist. *N,N*-Diäthyl-*N',N'*-bis-[β -oxy-äthyl]-äthylendiamin-hydrochlorid versetzt man mit 59 g reinem Thionylchlorid. Die Reaktion, die unter starker Braunfärbung, Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid-Entwicklung vor sich geht, ist nach 2 Min. Erhitzen auf dem Dampfbad beendet. Man destilliert überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab, kocht in absol. Alkohol das rotbraune Öl einige Male mit Aktivkohle auf, engt erneut ein, versetzt mit wenig Alkohol-Essigester (1:3) und stellt zur Kristallisation in den Eisschrank. Ausb. 67%; Schmp. 146.5–147°.

$C_{10}H_{22}N_2Cl_2 \cdot 2HCl$ (314.1) Ber. C 38.23 H 7.70 N 8.92 Cl 45.14

Gef. C 38.63 H 7.87 N 9.10 Cl 45.08

¹⁾ S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2386 [1896].

N,N-Diäthyl-*N'*-[β -chlor-äthyl]-äthylendiamin-dihydrochlorid
(Dihydrochlorid von II)

Die Darstellung des benötigten Aminoalkohols erfolgte nach W. Forberg²⁾, die Chlorierung mit Thionylchlorid nach der vorstehenden Vorschrift. Ausb. 65%; Schmp. 138 bis 139°.

$C_8H_{19}N_2Cl \cdot 2HCl$ (251.6) Ber. N 11.13 Cl 42.27 Gef. N 10.99 Cl 41.9

Bis-[β -diäthylamino-äthyl]-[β -chlor-äthyl]-amin (IV)

1. Bis-[β -diäthylamino-äthyl]-[β -oxy-äthyl]-amin: Die Darstellung erfolgt in analoger Weise wie beim *N,N*-Diäthyl-*N',N'*-bis-[β -oxy-äthyl]-äthylendiamin durch alkal. Kondensation von 183 g β -Oxy-äthyl-amin, 475 g Kaliumcarbonat und 840 g Diäthylamino-äthylchlorid. Ausb. 86%; n_D^{20} 1.4664; d_{20} 0.8876.

$C_{14}H_{33}ON_3$ (259.4) Ber. N 16.19 akt. H 1 Gef. N 16.10 akt. H 1.17 (Zerewitinoff)

Trihydrochlorid: Äußerst hygroskopische, weiße Kristalle aus Aceton; Schmp. 148.5°.

$C_{14}H_{33}ON_3 \cdot 3HCl$ (368.8) Ber. C 45.58 H 9.84 N 11.39 Cl 28.84
Gef. C 45.12 H 10.01 N 10.94 Cl 28.51

Tripikrat: Gefällt aus wäbr.-alkohol. Lösg.; Schmp. 144.5° (aus viel Alkohol).

$C_{14}H_{33}ON_3, 3C_6H_5O_7N_3$ (946.8) Ber. N 17.75 Gef. N 17.59

2. Bis-[β -diäthylamino-äthyl]-[β -chlor-äthyl]-amin-trihydrochlorid (Trihydrochlorid von IV): Die Chlorierung des Aminoalkohol-trihydrochlorids mit Thionylchlorid folgt der oben gegebenen Vorschrift. Schmp. 192.5° (aus Aceton/Alkohol). Ausb. 73%.

$C_{14}H_{32}N_3Cl \cdot 3HCl$ (387.3) Ber. C 43.42 H 9.11 N 10.85 Cl 36.62
Gef. C 43.75 H 9.32 N 10.87 Cl 36.34

Furyl-(2)-oxazolidin-(2): 61 g β -Oxy-äthylamin in 200 ccm Äther und 70 g Kaliumcarbonat werden langsam mit 96 g frischdestilliertem Furfurol versetzt. Wenn die stark exotherme Reaktion abgeklungen ist, hält man noch etwa 2 Stdn. am gelinden Sieden, verreibt den Äther i. Vak. und destilliert anschließend im Ölpumpenvakuum. Sdp._{0.8} 99–103°; n_D^{20} 1.5537. Fast farbloses, stark lichtbrechendes, viscoses Öl, das einmal auch kristallin erhalten wurde (Schmp. 49.5–50.5°), sonst jedoch ölig blieb. Beim Aufbewahren tritt nach 1–2 Stdn. Braunfärbung, nach einigen Tagen tiefschwarzbraune Färbung auf.

$C_7H_9O_2N$ (139.1) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.06 akt. H 1
Gef. C 60.17 H 5.98 N 10.00 akt. H 0.96 (Zerewitinoff)

N,N-Bis-[β -oxy-äthyl]-[furyl-(2)-methyl]-amin (III, jedoch OH statt Cl): 105 g Bis-[β -oxy-äthyl]-amin werden mit 1.2 Mol möglichst hochprozentiger (80- bis 100-proz.) Ameisensäure unter guter Kühlung versetzt, die Temperatur der Lösung allmählich auf 100° gesteigert und nun mit 96 g frischdestilliertem Furfurol im Laufe $\frac{1}{2}$ Stdc. versetzt. Die tiefschwarze Reaktionslösung hält man noch 5 Stdn. am gelinden Sieden und unterwirft sie anschließend der Destillation im guten Ölpumpenvakuum. Nach einem Vorlauf von Wasser und nicht umgesetztem Furfurol erhält man die Hauptfraktion als ein bei Sdp._{1.2} 174–176° siedendes, dunkelrotes Öl. Ausb. 63%; n_D^{20} 1.496.

$C_9H_{15}O_3N$ (185.2) Ber. N 7.56 akt. H 2 Gef. N 7.91 akt. H 1.73 (Zerewitinoff)
 $C_9H_{15}O_3N \cdot HCl$ (221.7) Ber. N 6.31 Cl 16.00 Gef. N 6.09 Cl 16.18

Pikrat: Schmp. 242° (aus Alkohol).

$C_9H_{15}ON_3, C_6H_5O_7N_3$ (414.3) Ber. N 13.52 Gef. N 13.31

²⁾ Dissertat. Leipzig, 1953.