

Bis-quartäre Ammoniumsalze der Stilben-Reihe

VON GÜNTHER DREFAHL UND HANS LÜCKERT

Inhaltsübersicht

Darstellung und Eigenschaften bis-quartärer Ammoniumsalze des 4-Amino-4'-aminomethyl-stilbens, p,p'-Bis-aminomethyl-4-azoxystilbens und 4,4'-Bis-aminomethyl-stilbens werden beschrieben.

Die Darstellung dieser Verbindungen, die großes pharmakologisches Interesse beanspruchen, wurde zunächst durch Umsetzung des 4-Dimethylamino-4'-methyl-stilbens mit N-Bromsuccinimid zur Brommethylverbindung versucht, die anschließend nach bekanntem Verfahren gut in die ditertiären Amine überführbar sein sollte. Alle Versuche zur Bromierung des 4-Dimethylamino-4'-methyl-stilbens mit N-Bromsuccinimid führten jedoch unter lebhafter Reaktion zu tiefgrünen Zersetzungsprodukten. Aus diesem Grunde wurde das gut zugängliche 4-Nitro-4'-methyl-stilben²⁾ mit N-Bromsuccinimid in Gegenwart kleiner Mengen Dibenzoylperoxyd bromiert. Das 4-Nitro-4'-brommethyl-stilben kann im Gegensatz zum 4-Brommethyl-stilben durch Umkristallisation aus Benzol rein erhalten werden. Durch Umsetzung mit sekundären Aminen erhält man daraus 4-Nitro-4'-[dialkylamino-methyl]-stilben. Die Umwandlung der Nitro- in die Amino-Gruppe wurde durch selektive katalytische Hydrierung mit RANEY-Nickel in Methanol unter Normalbedingungen erreicht. Nach Aufnahme von 3 Mol H₂ nimmt die Hydrierungsgeschwindigkeit sichtlich ab. Der RANEY-Katalysator muß allerdings stärker als üblich ausgewaschen werden, weil sonst die Reduktion auf der Azoxystufe³⁾ stehen bleibt, da diese Verbindungen auf Grund ihrer Schwerlöslichkeit ausfallen. Für kleine Ansätze ist auch die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in konz. Salzsäure anwendbar. Die Verbindungen sind rein weiße, gut kristallisierende Substanzen, die sich an der Luft, vor allem in Gegenwart von Feuchtigkeitsspuren, sofort verfärben.

¹⁾ XXII. Mitteil.: G. DREFAHL u. H. LÜCKERT, J. prakt. Chem. [4] **9**, 302 (1959).

²⁾ P. PFEFFER, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1792 (1915).

³⁾ G. DREFAHL, O. HENNING u. G. RUDAKOFF, Chem. Ber. **91**, 286 (1958).

Zur Überführung der dargestellten 4-Amino-4'-[dialkylamino-methyl]-stilbene in bis-quartäre Ammoniumsalze wurde zunächst die tertiäre Aminogruppe quaternisiert und anschließend in wäßriger Lösung mit Methyljodid auch die primäre Aminogruppe vollständig methyliert.

Die erhaltenen bis-quartären Ammoniumsalze sind im Gegensatz zu den mono-quartären Verbindungen selbst als Jodide ausgezeichnet wasserlöslich.

Die bekannten cancerogenen Eigenschaften des 4-Amino-stilbens und seiner Derivate ließen jedoch die Synthese von Verbindungen geraten erscheinen, bei denen beide basische Funktionen nicht direkt an den aromatischen Ring gebunden sind, in diesem Falle von Derivaten des 4,4'-Bis-aminomethyl-stilbens.

Die Darstellung erfolgte über das 4,4'-Dimethyl-stilben durch Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Chloroform unter Zusatz von Benzoylperoxyd zum 4,4'-Bis-brommethyl-stilben. Diese relativ beständige Verbindung läßt sich ohne Schwierigkeiten zu ditertiären Aminen umsetzen, die danach in bis-quartäre Ammoniumverbindungen übergeführt werden können. Diese Salze sind hervorragend wasserlöslich.

Beschreibung der Versuche

4-Nitro-4'-brommethyl-stilben

18 g 4-Nitro-4'-methyl-stilben²⁾ werden in 400 cm³ Tetrachlorkohlenstoff mit 15 g N-Brom-succinimid und 100 mg Dibenzoylperoxyd 3—4 Stunden unter Feuchtigkeitsschluß am Rückfluß erhitzt. Das danach an der Flüssigkeitsoberfläche schwimmende Succinimid wird abgesaugt und gut gewaschen, die Lösung mehrmals mit Wasser geschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Der beim Abdestillieren des Tetrachlorkohlenstoffs im Vakuum verbleibende Rückstand wird 2mal aus Benzol umkristallisiert. Die erhaltenen gelben Nadeln sind in Chloroform und Aceton gut löslich, in Methanol und Äthanol schwer löslich.

Schmp. 137°. Ausbeute 60% d. Th.

C₁₅H₁₂O₂NBr (318,2) ber.: C 56,61; H 3,80; N 4,41; Br 25,12;
gef.: C 56,23; H 4,25; N 4,59; Br 25,11.

4-Nitro-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben

Wie beschrieben, werden 9 g 4-Nitro-4'-methyl-stilben mit 7,5 g N-Brom-succinimid bromiert. Die Tetrachlorkohlenstofflösung wird nach dem Trocknen unter kräftigem Rühren mit 10 g Dimethyl-amin versetzt, wobei sofort die exotherme Reaktion einsetzt. Nach 1/2stündigem Erhitzen am Rückfluß wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der trockene, pulverisierte Rückstand wird mit 200 cm³ heißer 2 n Salzsäure und 3mal mit je 200 cm³ siedendem Wasser extrahiert und die freie Base aus den salzsauren Extrakten durch Neutralisieren mit konz. Ammoniak in amorpher Form abgeschieden. Die nach 2maliger Umkristallisation aus Methanol erhaltenen zitronengelben Blättchen sind in Aceton, Äther, Äthanol, Benzol und Chloroform leicht löslich, in Wasser unlöslich.

Schmp. 114°. Ausbeute 68% d. Th.

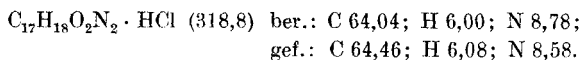
4,4'-Bis-[dimethylamino-methyl]-stilben-

	Darstellung	Umkryst. aus	Schmp. (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	Analyse			
					C	H		
1. bis-methojodid $C_{22}H_{32}N_2J_2$ (578,3)	mit CH_3J in Äther 1 Std. bei 20° stehen lassen	Methanol/Äther		92	ber. gef.	45,69 45,98	5,58 5,99	4,84 5,08
2. bis-methobromid $C_{22}H_{32}N_2Br_2$ (484,3)	die acetoneische Lösung bei 0° mit CH_3Br sättigen und über Nacht stehen lassen	Äthanol/Äther		85	ber. gef.	54,55 54,15	6,66 6,50	5,79 5,83
3. bis-methochlorid $C_{22}H_{32}N_2Cl_2$ (395,4)	mit CH_3Cl in Aceton im Bombenrohr 2 Stunden auf 100° erhitzen	Äthanol/Äther	250—252°	83	ber. gef.	66,82 66,79	8,16 8,72	7,08 6,59
4. bis-äthojodid $C_{24}H_{36}N_2J_2$ (606,4)	mit C_2H_5J in Aceton 1 Stde. am Rückfluß erhitzen	Methanol/Äther		85	ber. gef.	47,53 47,42	5,99 6,34	4,62 4,37

4,4'-Bis-[diäthylamino-methyl]-stilben-

5. bis-methojodid $C_{26}H_{40}N_2J_2$ (634,4)	mit CH_3J in Aceton 1 Stde. am Rückfluß erhitzen	Methanol		82	ber. gef.	49,22 49,40	6,36 6,94	4,41 4,37
6. bis-methobromid $C_{26}H_{40}N_2Br_2$ (540,5)	die acetoneische Lösung bei 0° mit CH_3Br sättigen und über Nacht stehen lassen	Methanol/Äther	255°	81	ber. gef.	57,78 57,17	7,46 7,83	5,19 5,44
7. bis-methochlorid $C_{26}H_{40}N_2Cl_2$ (451,5)	mit CH_3Cl in Aceton im Bombenrohr 2 Stunden auf 100° erhitzen	Äthanol/Äther	243°	80	ber. gef.	69,16 68,99	8,93 8,66	6,20 6,50
8. bis-äthojodid $C_{28}H_{44}N_2J_2$ (662,5)	mit C_2H_5J in Benzol 6 Stdn. am Rückfluß erhitzt	Methanol/Äther		75	ber. gef.	50,76 50,08	6,69 6,88	4,23 4,38

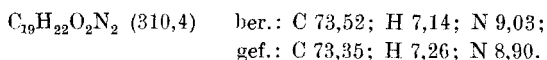
Zur Darstellung des Hydrochlorids leitet man einen trockenen HCl-Strom in die ätherische Lösung der tertiären Base. In Wasser und Methanol leicht lösliche, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 235—236° (Zers.) (aus Isopropanol).



4-Nitro-4'-[diäthylamino-methyl]-stilben

Darstellung und Löslichkeit entsprechen der beschriebenen homologen Dimethylamino-Verbindung.

Orangegelbe Nadeln vom Schmp. 94°. Ausbeute 70% d. Th.

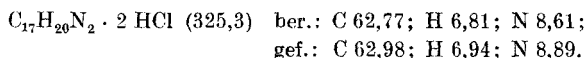


Das Hydrochlorid zeigt einen Zersetzungspunkt von 186°.

4-Amino-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben

a) Durch Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid in Salzsäure: Eine Lösung von 40 g Zinn(II)-chlorid in 100 cm³ konz. Salzsäure wird nach Zusatz von 5 g 4-Nitro-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben 3 Stunden auf dem Wasserbad unter Rühren erhitzt. Aus der gelben Lösung scheidet sich beim Stehen im Kühlschrank ein rotes, schmieriges Produkt ab. Man dekantiert die überstehende Flüssigkeit ab und fällt aus der Lösung des Rückstandes in 200 cm³ Wasser in der Hitze das Zinn-(II)-sulfid durch Einleiten von Schwefelwasserstoff. Nach Abfiltrieren und Auswaschen des Niederschlages mit siedendem Wasser wird durch Neutralisieren des Filtrats mit Ammoniak das 4-Amino-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben abgeschieden. Farblose, perlmuttartig glänzende Blättchen vom Schmp. 111° (aus wässrigem Methanol), Ausbeute 57% d. Th. Das Amin ist in Äthanol, Benzol, Äther und Chloroform sehr leicht löslich. Die methanolische Lösung färbt sich an der Luft braun bis schwarz.

Das in Wasser und Methanol gut lösliche Bis-hydrochlorid wird durch Einleiten von HCl-Gas in die ätherische Lösung der Base erhalten.



b) Durch partielle katalytische Hydrierung:

9 g 4-Nitro-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben werden in 300 cm³ Methanol gelöst und mit RANEY-Nickel als Katalysator (aus 3 g Legierung) in 6—8 Stunden bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 2400 cm³ Wasserstoff läßt die Hydrierungsgeschwindigkeit bedeutend nach. Man unterbricht, filtriert den Katalysator ab und versetzt die auf 70 cm³ eingeeengte methanolische Lösung in der Hitze bis zur Trübung mit Wasser. Die sich beim Erkalten abscheidende Base wird nach zweimaliger Umkristallisation aus wässrigem Methanol in farblosen Blättchen erhalten.

Schmp. 111°. Ausbeute 72% d. Th.

Darstellung des Katalysators: Man löst 15 g Natriumhydroxyd in 35 cm³ Wasser, trägt 3 g der Ni—Al-Legierung portionsweise ein und hält 20 Minuten auf 105—110°. Dann wird dekantiert und 10mal mit je 100 cm³ Wasser gewaschen.

4-Amino-4'-[diäthylamino-methyl]-stilben

Diese Verbindung kann nach beiden vorstehenden Verfahren dargestellt werden.

Schmp. 76°. Ausbeute 62% bzw. 70% d. Th.

$C_{19}H_{24}N_2$ (280,4) ber.: C 81,38; H 8,63; N 9,99;

gef.: C 80,16; H 8,56; N 10,13.

Der Zersetzungspunkt des Bis-hydrochlorids liegt bei 235°.

4-Dimethylamino-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben-bis-methojodid

0,8 g 4-Amino-4'-[dimethylamino-methyl]-stilben werden in 20 cm³ Aceton mit 2 g Methyljodid kurze Zeit erwärmt. Das auskristallisierende monoquartäre Salz wird abfiltriert und mit Aceton gewaschen. 1 g der Verbindung wird in 500 cm³ Wasser gelöst und mit 0,3 g Soda und 1 g Methyljodid 4–5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Aus der im Vakuum auf 50 cm³ eingeeengten wäßrigen Lösung scheidet sich das bis-quartäre Salz beim Erkalten ab. Nach Umkristallisation aus Methanol–Äther farblose Nadeln, die sich in Wasser leicht, in Methanol, Äthanol schwer lösen. Ausbeute 70% d. Th

$C_{21}H_{30}N_2J_2$ (564,3) ber.: C 44,70; H 5,36; N 4,97;

gef.: C 44,61; H 5,77; N 5,06.

4-Dimethylamino-4'-[diäthylamino-methyl]-stilben-bis-methojodid

Die Darstellung erfolgt nach vorstehender Vorschrift aus 4-Amino-4'-[diäthylamino-methyl]-stilben. Farblose Nadeln aus Methanol–Äther, gut löslich in Wasser, schwer löslich in Methanol, Äthanol. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{23}H_{34}N_2J_2$ (592,4) ber.: C 46,63; H 5,79; N 4,73;

gef.: C 45,94; H 6,09; N 5,05.

p,p'-Bis-[diäthylamino-methyl]-4-azoxystilben

9 g 4-Nitro-4'-[diäthylamino-methyl]-stilben werden in 300 cm³ Methanol katalytisch hydriert, wobei der RANEY-Katalysator nur 4mal mit je 100 cm³ Wasser gewaschen wird. Wenn nach Aufnahme von etwa 2000 cm³ Wasserstoff die Hydriergeschwindigkeit sinkt, wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung auf 100 cm³ eingeeengt. Beim Erkalten scheidet sich das p,p'-Bis-[diäthylamino-methyl]-4-azoxy-stilben ab. (Aus der Mutterlauge können 3 g 4-Amino-4'-[diäthylamino-methyl]-stilben isoliert werden.) Tief gelb-orange Nadeln vom Schmp. 201° (aus Essigester). Ausbeute 20% d. Th. Die Verbindung ist in Methanol, Äthanol schwer löslich, in Aceton leicht löslich.

$C_{38}H_{44}ON_4$ (572,8) ber.: C 79,68; H 7,74; N 9,78;

gef.: C 79,96; H 7,78; N 9,42.

p,p'-Bis-[diäthylamino-methyl]-4-azoxystilben-bis-methojodid

1,5 g p,p'-Bis-[diäthylamino-methyl]-4-azoxystilben werden in 30 cm³ Aceton mit 2 g Methyljodid $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene quartäre Salz abfiltriert, mit Aceton gewaschen und aus Äthanol–Äther umkristallisiert. Gelbe Nadeln, die oberhalb 250° verkohlen, und in Wasser, Methanol und Äthanol gut löslich sind. Ausbeute 92% d. Th.

$C_{40}H_{50}ON_4J_2$ (856,7) ber.: C 56,08; H 5,88; N 6,54;

gef.: C 55,98; H 5,89; N 6,67.

4,4'-Bis-brommethyl-stilben

2 g 4,4'-Dimethyl-stilben, 5 g pulverisiertes N-Brom-succinimid und 30 mg frisch bereitetes Dibenzoylperoxyd werden in 200 cm³ Chloroform 5–6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und auf 30 cm³ eingengt. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Perlmutterartig glänzende Blättchen vom Schmp. 192–193°, gut löslich in Benzol und Toluol, schwer löslich in Methanol, Äthanol. Ausbeute 26% d. Th.

C₁₆H₁₄Br₂ (366,1) ber.: C 52,49; H 3,86; Br 43,66;
gef.: C 52,60; H 3,85; Br 43,60.

4,4'-Bis-[dimethylamino-methyl]-stilben

4 g 4,4'-Dimethyl-stilben werden wie beschrieben in 400 cm³ Chloroform bromiert. Aus der gewaschenen und getrockneten Reaktionslösung werden 250 cm³ Chloroform abdestilliert, abgekühlt und 5 g Dimethylamin zugesetzt. Nach 1/2-stündigem Erhitzen am Rückfluß wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird getrocknet und mit 200 cm³ heißer 2 n Salzsäure, sowie 2mal mit je 200 cm³ siedendem Wasser extrahiert. Aus der salzsauren Lösung wird das 4,4'-Bis-[dimethylamino-methyl]-stilben durch Neutralisieren mit Ammoniak in flockiger Form abgeschieden. Die nach Umkristallisation aus wäßrigem Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhaltenen farblosen Blättchen sind in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser aber unlöslich. Schmp. 101°. Ausbeute 57% d. Th.

C₂₀H₂₆N₂ (294,4) ber.: C 81,58; H 8,90; N 9,52;
gef.: C 81,62; H 8,82; N 9,15.

4,4'-Bis-[diäthylamino-methyl]-stilben

Darstellung, Reinigung und Löslichkeit analog der vorstehenden Vorschrift. Farblose Blättchen vom Schmp. 77°. Ausbeute 60% d. Th.

C₂₄H₃₄N₂ (350,5) ber.: C 82,23; H 9,77; N 7,99;
gef.: C 82,73; H 9,96; N 8,15.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 6. August 1959.