

Synthese potentieller Cytostatica. II¹⁾

4,4'-Dibrom-dialkyläther mit sekundären Brom- oder Äthergruppen

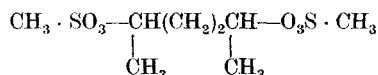
VON GERHARD SIEBER und IRMHILD ULBRICHT

Inhaltsübersicht

3,3'-Dibrom-dipropyläther wurde unter Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in die entsprechende bifunktionelle GRIGNARD-Verbindung überführt, diese mit aliphatischen Aldehyden oder Aceton zu 4,4'-Dihydroxy-dialkyläthern umgesetzt und daraus die Bromäther hergestellt. Außerdem wurden Bis-(4-brombutoxy)-octan-(2,7) und 3,3',4,4'-Tetrabrom-dibutyläther synthetisiert.

Zu den bisher bekannten Klassen alkylierend wirkender Cytostatica, den Stickstoff- und Schwefellosen, Sulfosäureestern und Äthylenimininen, haben sich in letzter Zeit die 4-Brombutyl-äther gesellt²⁾³⁾. Sie ähneln in ihrer Wirkungsweise am meisten den Losten. Wie bei diesen sind die Halogenatome durch einen Nachbargruppeneffekt des Heteroatoms aktiviert, und für eine biologische Wirksamkeit ist ebenso das Vorhandensein von mindestens zwei aktivierten Halogenatomen nötig. Am wirksamsten sind die Bromäther. Grundkörper dieser „Ätherlose“ ist der 4,4'-Dibrom-dibutyläther. Auch die bifunktionellen 4-Brombutyl-äther von aliphatischen und aliphatisch-aromatischen Glykolen¹⁾ sind wirksam.

In der Literatur wurde mehrmals über alkylierende Cytostatica mit sekundär gebundenen reaktionsfähigen Gruppen berichtet. Besonders soll Dimethyl-sulfonylhexan-(2,5), das sog. „Dimethylmyleran“⁴⁾ (I), günstige biologische Ergebnisse gezeigt haben. Es war deshalb von Interesse,



¹⁾ I. Mittel.: G. SIEBER, D. A. S. 1106306, C. 1962, 1322.

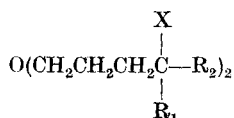
²⁾ G. SIEBER, Liebigs Ann. Chem. 631, 180 (1960).

³⁾ G. SIEBER, W. GUTSCHE u. W. JUNGSTAND, Mber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin 2, 748 (1960).

⁴⁾ L. A. ELSON, Ann. New York Acad. Sci. 68, 826 (1958).

auch in der Reihe der Halogenbutyläther analoge Verbindungen, bei denen also Halogen- oder Äthergruppen an sekundäre Kohlenstoffatome gebunden sind, herzustellen und auf ihre biologischen Eigenschaften prüfen zu lassen.

In dieser Arbeit wurden einige 4,4'-Dibrom-dialkyläther (IIIa–c) und der Bis-(4-brombutyl)-äther des Octandiols-(2,7) (IVd) synthetisiert. Zur Darstellung der Dihydroxy-dialkyläther (IIa–e) als Vorstufe für die Bromäther wurde zuerst versucht, Oxydibuttersäure-dichlorid mit Alkyl-cadmiumhalogeniden in die entsprechenden 4,4'-Diketo-dialkyläther überzuführen, die dann weiter hydriert werden sollten. Aber schon in der ersten Stufe konnten nicht die gewünschten Produkte erhalten werden. Die Über-



II: X = OH

a: R₁ = H; R₂ = CH₃

b: R₁ = H; R₂ = C₂H₅

c: R₁ = H; R₂ = n-C₃H₇

d: R₁ = H; R₂ = i-C₃H₇

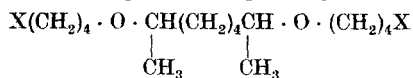
e: R₁ = CH₃; R₂ = CH₃

III: X = Br

a: R₁ = H; R₂ = CH₃

b: R₁ = H; R₂ = C₂H₅

c: R₁ = H; R₂ = n-C₃H₇



IVa: X = Cl

b: X = OOCCH₃

c: X = OH

d: X = Br

führung von 3,3'-Dibrom-dipropyläther in die bifunktionelle GRIGNARD-Verbindung und anschließende Umsetzung mit Aldehyden und Ketonen führte zunächst auch nicht zum Ziel. Die GRIGNARD-Verbindung wurde zwar in Diäthyläther als Lösungsmittel erhalten, aber sie war darin derart schwer löslich, daß sie mit Acetaldehyd nicht weiterreagierte. Dagegen verlief die Reaktion mit Tetrahydrofuran (THF), das inzwischen auch an anderen Stellen mit Erfolg bei bifunktionellen GRIGNARD-Synthesen eingesetzt wurde⁵⁾⁶⁾, befriedigend. Die Umsetzung mit Benzaldehyd führte zu einem Öl, das im Ölpumpenvakuum nicht mehr unzersetzt destilliert werden konnte, so daß die Arbeiten in dieser Richtung nicht weiter fortgesetzt wurden.

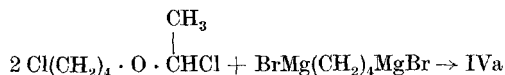
Die Synthese des 4,4'-Dijod-dipentyläthers gelang nur unbefriedigend. Bei der Umsetzung von 4,4'-Dichlor-dipentyläther⁷⁾ ging der Halogenaustausch nur sehr langsam und unvollständig vonstatten, und auch aus 4,4'-Dibrom-dipentyläther konnte kein vollständig reines Produkt erhalten werden.

⁵⁾ G. SIEBER u. I. STEHFEST, J. prakt. Chem. [4] **15**, 118 (1962).

⁶⁾ M. SANDER, Chem. Ber. **95**, 473 (1962).

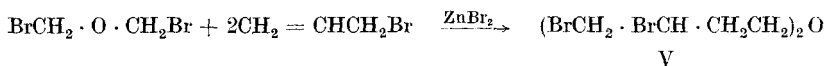
⁷⁾ K. ALEXANDER u. L. E. SCHNIEPP, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1839 (1948).

Die Äther des Octandiols-(2,7) wurden folgendermaßen synthetisiert: 1,4-Butylen-bis-magnesiumbromid wurde mit (1-Chloräthyl)-(4-chlorbutyl)-äther zum Bis-(4-chlorbutoxy)-octan-(2,7) (IVa) umgesetzt und aus diesem über das Acetat (IVb) die Hydroxyverbindung (IVc) hergestellt.



Die Hydroxyäther wurden mit PBr_3 in die Bromäther überführt. Aus 4,4'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-di-n-hexyläther (II d) und 4,4'-Dihydroxy-4,4'-dimethyl-di-n-pentyläther (II e) konnten die entsprechenden Bromäther nicht isoliert werden, da bei der Destillation im Ölpumpenvakuum HBr -Abspaltung eintrat. Von einer Synthese höherer Homologe vom Typ IV wurde abgesehen, da schon bei IV d die Grenze der Destillierbarkeit im Ölpumpenvakuum erreicht war.

In Zusammenhang mit dieser Arbeit wurde noch der 3,3',4,4'-Tetrabrom-dibutyläther (V) aus 1,1'-Dibrom-dimethyläther und Allylbromid in Anlehnung an die Arbeitsweise von C. D. NENITZESCU und V. PRZEMETZKY⁸⁾ hergestellt.



Sämtliche hier synthetisierten Verbindungen enthalten zwei asymmetrische C-Atome. Isomere wurden in dieser Arbeit nicht isoliert.

Über die biologischen Testergebnisse wird an anderer Stelle berichtet.

Für experimentelle Mitarbeit danken wir Frl. REGINE REUSS und Frl. URSULA KNABE. Die Analysen wurden von der analytischen Abteilung unseres Institutes (Dr. W. HERB) durchgeführt.

Beschreibung der Versuche

3,3'-Dihydroxy-dipropyläther⁹⁾

In einem 1,5-l-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitrohr, Tropftrichter und Rückflußkühler + KOH-Rohr erwärmt man 560 g Trimethylen-glykol und 23 g Natrium im N_2 -Strom auf dem Wasserbad. Mit 70° setzt die Reaktion ein und bedarf nun keiner äußeren Erwärmung mehr. Nachdem alles gelöst ist, werden bei 100° innerhalb einer Stunde 94 g Trimethylen-chlorhydrin zugetropft und dann das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde auf 100° und $2\frac{1}{2}$ Stunden auf 130° erhitzt. Nach Absaugen von dem ausgefallenen NaCl destilliert man das überschüssige Trimethylen-glykol über eine RASCHIG-Kolonne ab (Sdp.₁₄ $100-110^\circ$), dann den Rückstand ohne Kolonne. Sdp.₁₅ $148-162^\circ$, Ausb. 76,8 g (57% d. Th.).

⁸⁾ C. D. NENITZESCU u. V. PRZEMETZKY, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 676 (1941).

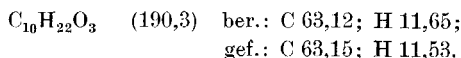
⁹⁾ in Anlehnung an Franz. Pat. 950257, C. 1950, II, 1630.

3,3'-Dibrom-dipropyläther

Zu einer Lösung von 324 g 3,3'-Dihydroxy-dipropyläther und 500 ml CCl_4 läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung eine Lösung von 480 g PBr_3 in 250 ml CCl_4 langsam zutropfen, so daß die Temperatur zwischen 0 und 10° bleibt. Anschließend wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, langsam erwärmt und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen gießt man das Reaktionsprodukt unter Rühren auf Eis, trennt nach einigem Stehen unter Rühren die organische Schicht ab, wäscht mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert. Sdp.₁₅ 118–125°, Ausbeute 427 g (68% d. Th.).

4,4'-Dihydroxy-di-n-pentyläther (IIa)

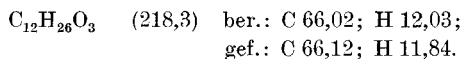
Aus 38,4 g Magnesium und einer Lösung von 208 g 3,3'-Dibrom-dipropyläther in 600 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) bereitet man sich bei 35–40° eine Lösung des bifunktionellen metallorganischen Reagens. Nachdem zur Vervollständigung der Reaktion noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt wurde, tropft man langsam und unter Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung eine Lösung von 70,4 g Acetaldehyd in 100 ml absol. THF zu und läßt anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird das Reaktionsprodukt, ohne nochmal zu erwärmen, mit konz. NH_4Cl -Lösung zerlegt, die THF-Schicht abgetrennt und destilliert. Sdp._{0,7} 115–130°, Ausbeute 53 g (35% d. Th.), n_D^{20} 1,4544.



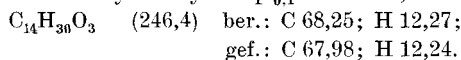
Auf diese Weise werden weiter aus $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_3 \cdot 0 \cdot (\text{CH}_2)_3\text{MgBr}$ und der entsprechenden Oxoverbindung hergestellt:

4,4'-Dihydroxy-di-n-hexyläther (IIb)

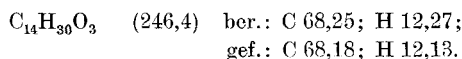
Aus Propionaldehyd. Sdp._{0,3 0,4} 118–127°, Ausbeute 53% d. Th., n_D^{20} 1,4583.

**4,4'-Dihydroxy-di-n-heptyläther (IIc)**

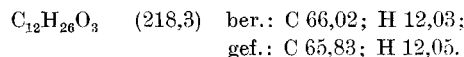
Aus n-Butyraldehyd. Sdp._{0,1} 133–150°, Ausbeute 54% d. Th., n_D^{20} 1,4572.

**4,4'-Dihydroxy-5,5'-dimethyl-di-n-hexyläther (IIId)**

Aus Isobutyraldehyd. Sdp._{0,3} 115–121°, Ausbeute 47% d. Th., n_D^{20} 1,4594

**4,4'-Dimethyl-4,4'-dihydroxy-di-n-pentyläther (IIe)**

Aus Aceton. Sdp._{0,2} 91–112°, Ausb. 20% d. Th.



(1-Chloräthyl)-(4-chlorbutyl)-äther

In die Mischung von 325,5 g 4-Chlorbutanol und 132,2 g Paraldehyd wird Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet, wobei durch Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung dafür gesorgt wird, daß die Reaktionstemperatur $+10^\circ$ nicht überschreitet. Das Reaktionsprodukt bleibt über Nacht unter Eiskühlung stehen, wobei sich zwei Schichten bilden. Die organische Phase wird in Methylenchlorid aufgenommen, über CaCl_2 getrocknet und destilliert. Sdp.₁₅ $90-91^\circ$, Ausbeute 245 g (48% d. Th.).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$ (171,1) ber.: C 42,13; H 7,07; Cl 41,45;
gef.: C 42,59; H 7,21; Cl 40,69.

Bis-(4-chlor-butoxy)-octan-(2,7) (IVa)

Aus 121 g 1,4-Dibrombutan, 400 ml THF und 27 g Magnesium bereitet man sich eine Lösung von $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_4\text{MgBr}^5$ und tropft dazu langsam unter Rühren und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung die Lösung von 192 g (1-Chloräthyl)-(4-chlorbutyl)-äther in 200 ml THF. Nach Stehen über Nacht wird das THF weitgehend auf dem Wasserbad abdestilliert, Äther zugegeben, das Reaktionsprodukt mit Eis-Salzsäure zerlegt und die Ätherlösung nach Waschen und Entsäuern über Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Sdp._{0,05 0,2} $136-141^\circ$, Ausbeute 123 g (67% d. Th.), n_D^{20} 1,4600.

$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (327,4) ber.: C 58,71; H 9,85; Cl 21,66;
gef. C 58,34; H 9,88; Cl 20,93.

Bis-(4-hydroxy-butoxy)-octan-(2,7) (IVc)

185,5 g Bis-(4-chlor-butoxy)-octan-(2,7), 224 g frisch geschmolzenes Kaliumacetat und 110 ml Eisessig werden 18 Stunden auf dem Ölbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Sodalösung entsäuert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Man erhält 152 g (72% d. Th.) Diacetat (IVb) vom Sdp._{0,2} $163-170^\circ$. Zur Umesterung werden 143 g des Diacetates dreimal mit je 250 ml 3proz. methanolischer HCl 45 Minuten zum Sieden erhitzt und jeweils wieder abdestilliert, dann der Rückstand destilliert. Sdp._{0,1 0,2} $160-168^\circ$, Ausbeute 88,5 g (80% d. Th.), n_D^{20} 1,4591.

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (290,5) ber.: C 66,16; H 11,80;
gef.: C 66,20; H 11,66.

4,4'-Dibrom-di-n-pentyläther (IIIa)

Zu 79 g 4,4'-Dihydroxy-dipentyl-äther und 100 ml CCl_4 tropft man unter Rühren eine Lösung von 74,4 g PBr_3 in 100 ml CCl_4 , wobei die Temperatur durch Kühlen zwischen 0 und $+10^\circ$ gehalten wird. Anschließend wird eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, langsam erwärmt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis, rührt einige Zeit, trennt die organische Phase ab, entsäuert, wäscht, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert. Sdp._{0,2} $87-89^\circ$, Ausbeute 89,5 g (68% d. Th.), n_D^{20} 1,4878.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{O}$ (316,1) ber.: C 38,01; H 6,38; Br 50,56;
gef.: C 38,01; H 6,43; Br 50,13.

Auf diese Weise werden aus den entsprechenden Hydroxyäthern hergestellt:

4,4'-Dibrom-di-n-hexyläther (IIIb)

Sdp._{0,2} 95–110°, Ausbeute 59% d. Th., n_D^{20} 1,4881.

$C_{12}H_{24}Br_2O$ (344,2) ber.: C 41,88; H 7,03; Br 46,44;
gef.: C 41,99; H 7,04; Br 46,18.

4,4'-Dibrom-di-n-heptyläther (IIIc)

Sdp._{0,05} 110–125°, Ausbeute 58% d. Th., n_D^{20} 1,4844.

$C_{14}H_{28}Br_2O$ (372,2) ber.: C 45,18; H 7,58; Br 42,94;
gef.: C 45,82; H 7,55; Br 42,73.

Bis-(4-brombutoxy)-octan-(2,7) (IVd)

Sdp._{0,2} 128–142°, Ausbeute 63% d. Th., n_D^{20} 1,4814.

$C_{16}H_{32}Br_2O_2$ (416,3) ber.: C 46,17; H 7,75; Br 38,40;
gef.: C 46,06; H 7,67; Br 39,06.

4,4'-Dijod-di-n-pentyläther

31,6 g 4,4'-Dibrom-dipentyläther, 33 g wasserfreies NaJ und 500 ml trockenes Aceton werden $7\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Das ausfallende Natriumbromid wird von Zeit zu Zeit abgesaugt. Man destilliert das Aceton ab, versetzt den Rückstand mit Wasser, nimmt das ausgeschiedene Öl in Chloroform auf und wäscht dieses zur Entfärbung mit verdünnter $Na_2S_2O_3$ -Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird destilliert. Sdp._{0,4} 110–117°, Ausbeute 29,8 g (72% d. Th.), n_D^{20} 1,5285.

$C_{10}H_{20}J_2O$ (410,1) ber.: C 29,29; H 4,92;
gef.: C 31,43; H 5,57.

3,3',4,4'-Tetrabrom-di-n-butyläther (V)

58,2 g 1,1'-Dibrom-dimethyläther und 15 g wasserfreies Zinkbromid werden bei 0° tropfenweise mit 69 g Allylbromid versetzt und 5 Stunden bei 0°, dann 5 Stunden bei 45°, gerührt. Anschließend nimmt man das dunkle Reaktionsprodukt in Chloroform auf, wäscht mit verdünnter HCl, Wasser, verdünnter Sodalösung und nochmal mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert.

Sdp._{0,5} 156–164°, Ausbeute 75,6 g (59% d. Th.), n_D^{20} 1,5596.

$C_4H_4Br_4O$ (445,9) ber.: C 21,55; H 3,17; Br 71,70;
gef.: C 21,52; H 3,16; Br 71,38.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 22. August 1962.