

Synthese potentieller Cytostatica. IV¹⁾**Harnstoffkomplexe aliphatischer Brombutyläther**

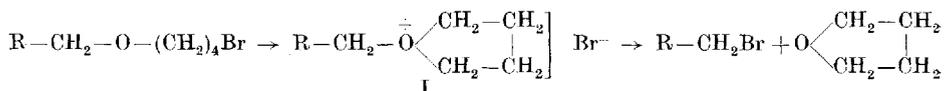
VON GERHARD SIEBER

Inhaltsübersicht

Die 4-Brombutyläther vom Typ $\text{Br}(\text{CH}_2)_4[\text{O}(\text{CH}_2)_4]_n \text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$, $n = 0$ bis 3, werden durch Überführung in ihre Harnstoffkomplexe stabilisiert.

Von den aliphatischen, nicht basischen Brombutyläthern hemmen vor allem die oben genannten Verbindungen das Wachstum von experimentellem Tierkrebs signifikant²⁾. Diese Substanzen stellen jedoch bei Zimmertemperatur wasserunlösliche Öle dar. In Zusammenhang mit den niedrigen Schmelzpunkten und der schlechten Kristallisationstendenz steht eine Unbeständigkeit, die die Lagerfähigkeit beschränkt. Diese Eigenschaften erschweren eine eventuelle Anwendung in der Praxis.

Bei der Zersetzung werden die Brombutyläther unter Abspaltung von Tetrahydrofuran abgebaut. Bei dieser Reaktion bildet sich ein cyclisches Oxonium-Ion (I) als Zwischenprodukt:



Erfahrungsgemäß hängt die Unbeständigkeit der Brombutyläther, abgesehen von der Basizität des Äther-Sauerstoffatoms, vom Schmelzpunkt ab. Ist das Molekül in ein Kristallgitter fest eingebaut, so kann sich die cyclische Struktur I nicht mehr ausbilden, und die Substanz ist stabil. Es lag deshalb nahe, diese Verbindungen in die Harnstoffkomplexe zu überführen und dadurch die langen Kettenstrukturen starr zu fixieren, wodurch Stabilisierung eintreten mußte. Außerdem war eine Verbesserung der Applikationsweise zu erwarten. Beim Kontakt mit Wasser zerfallen die Komplexe, die Bromäther werden als Emulsion frei und können so injiziert werden.

¹⁾ III. Mitteilung: G. SIEBER u. I. ULBRICHT, J. prakt. Chem. [4] **29**, 43 (1965).

²⁾ G. SIEBER, W. JUNGSTAND u. W. GUTSCHE, Mber. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin **7**, 203 (1965).

Die Darstellung der Komplexe erfolgte auf bekannte Weise. Erwartungsgemäß nahm ihre Bildungstendenz und Stabilität mit der Kettenlänge zu. Die Schmelzpunkte lagen bei dem des reinen Harnstoffs, wobei die Komplexe schon vorher zerfielen, indem sich die Bromäther als Öltropfen abschieden (Mikro-Schmelzpunktapparat Boëtius), und zwar der 4,4'-Dibrom-dibutyläther-Komplex schon ab 80°, der 4,4'-Dibrom-pentabutyl-tetraäther-Komplex erst kurz vor dem Schmelzpunkt. Nach einjährigem Stehen bei Zimmertemperatur zeigte nur der Komplex des 4,4'-Dibrom-dibutyläthers geringe Zeichen von Zersetzung: Ein schwacher Geruch, der aber für Tetrahydrofuran nicht charakteristisch war, der Komplex zerfiel ungefähr 5° tiefer als der frisch hergestellte, die Harnstoffkristalle schmolzen 1° tiefer unter Dunkelfärbung.

Die molekulare Zusammensetzung ergab sich aus den Werten der Elementaranalyse (Leiter der analytischen Abteilung des Instituts Dr. W. HERB).

Darstellung der Harnstoffkomplexe

30 g Harnstoff werden in 150 ml warmem Methanol gelöst und dazu eine Lösung von 10 g des entsprechenden Bromäthers in 20 ml Methanol gegeben. Die Auskristallisation des Komplexes wird im Eisschrank vervollständigt. Der Komplex des 4,4'-Dibrom-dibutyläthers beginnt erst in der Kälte zu kristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

4,4'-Dibrom-dibutyläther · 10 Harnstoff

Ausbeute 45% d. Th.

$C_8H_{16}Br_2O \cdot 10CH_4N_2O$ ber.: C 24,33; H 6,34; Br 17,98; N 31,54;
gef.: C 24,64; H 6,37; Br 18,11; N 31,77.

4,4'-Dibrom-tributyl-diäther · 12 Harnstoff

Ausbeute 51% d. Th.

$C_{12}H_{24}Br_2O_2 \cdot 12CH_4N_2O$ ber.: C 26,67; H 6,72; Br 14,79; N 31,11;
gef.: C 26,85; H 6,70; Br 14,99; N 31,44.

4,4'-Dibrom-tetrabutyl-triäther · 14 Harnstoff

Ausbeute 50% d. Th.

$C_{16}H_{32}Br_2O_3 \cdot 14CH_4N_2O$ ber.: C 28,30; H 6,97; Br 12,56; N 30,81;
gef.: C 28,32; H 6,91; Br 12,76; N 31,59.

4,4'-Dibrom-pentabutyl-tetraäther · 18 Harnstoff

Ausbeute 50% d. Th.

$C_{20}H_{40}Br_2O_4 \cdot 18CH_4N_2O$ ber.: C 28,79; H 7,12; Br 10,08; N 31,81;
gef.: C 28,91; H 7,15; Br 10,35; N 32,44.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 19. November 1965.