

Ramoškene, E.B.; Kazlauskas, D.A.

Nitrosieren der Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane

Deutsche Vollübersetzung aus:

Metabolizm i ego reguljacija biologičeski aktivnymi veščestvami. Vilnius:
1979, S. 54 - 62.

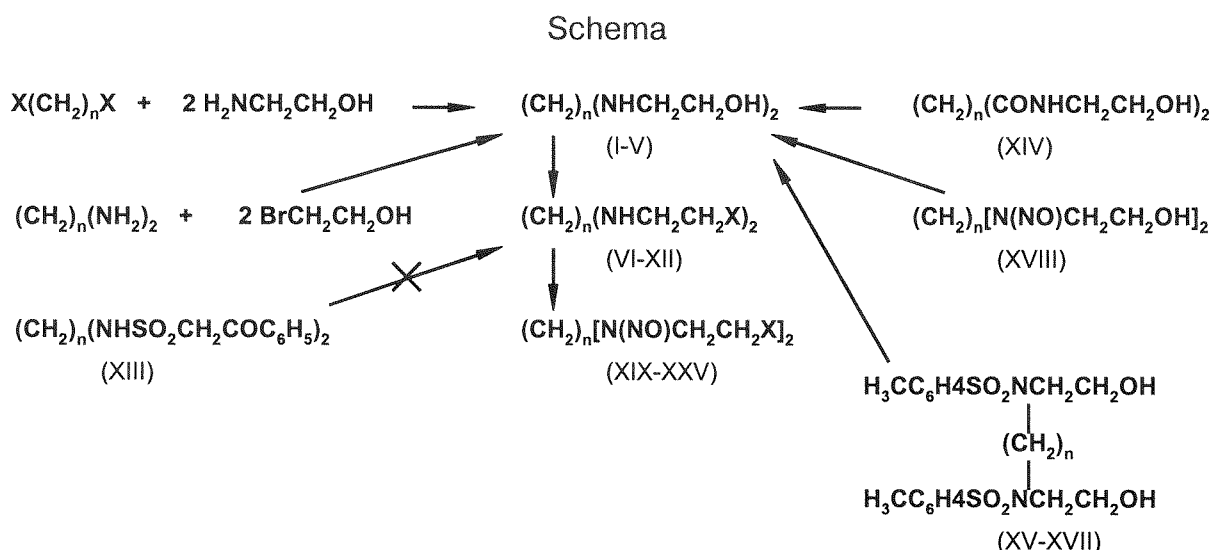
Russ.: Нитрозирование Ди/N-(2-хлорэтил)амино/алканов
Nitrozirovanie Di-N-(2-chloretil)amino/alkanov

1. Einleitung

Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane werden als Antitumor-Verbindungen beschrieben, deren biologische Aktivität von der Länge und Art der Verbindungskette abhängt [1 - 3, 4]. Bei Wasserstoffsubstitution in diesen Verbindungen verringert sich beim Stickstoffatom der Oxidgruppe ihre Toxizität [2].

Deshalb scheint es interessant zu sein zu untersuchen, wie die biologische Aktivität vom Einfluß der Elektronenakzeptor-Nitrosogruppe und von der Länge der die zytotoxischen Gruppen verbindenden Kette der Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane abhängt.

2. Versuchsergebnisse und ihre Diskussion



Hier bezeichnen:

$n = 2$ (I), (XVIII); Cl (VI), XIX); Br (VII), (XX).

$n = 3$ (II), (XV); Cl (VIII), (XXI).

$n = 4$ (III), (XIII), (XIX), (XVI); Cl (IX), (XXII); Br (X), (XXIII).

$n = 5$ (IV), (XVII); Cl (XI), (XXIV).

$n = 6$ (V), Cl (XII), (XXV).

In der Literatur ist die Darstellung der Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane (I, V) mit geringem Ausbeute durch Reaktion der entsprechenden Dichloralkane mit Monoethanolamin beschrieben [1]. Verfügbar sind auch deren 2-Bromethyl-Analoga, die aus den Verbindungen (XV - XVII) bei Abspaltung der Tosylgruppen

mittels Bromwasserstoffsäure gewonnen werden [3]. Die Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane (VII - IX) wurden in einem vielstufigen und arbeitsaufwendigem Verfahren gewonnen [4]. Deshalb haben wir zur Synthese der Verbindungen (VIII, IX, XI) und deren 2-Oxyethyl-Analoga (I - V) andere Verfahren benutzt. Unlängst wurde eine neue Methode zur Synthese von Monoalkylaminen durch Alkylierung der Phenazylsulfonylamine mit darauffolgender Abspaltung der Phenazylsulfonylgruppe mittels Zinkpulver in Essigsäure vorgestellt [5]. Durch Einwirkung von Phenazylsulfonylchlorid auf Tetramethyldiamin in Methylenchlorid bei 0 °C wurde Bisphenazylsulfonyltetramethyldiamin (XIII) als Zwischenprodukt gewonnen. Jedoch blieb der Versuch erfolglos, dieses Zwischenprodukt durch 1-Brom-2-chlorethan in Aceton im Beisein von Pottasche bzw. in Dimethylformamid im Beisein von Natriummethylat zu alkylieren. Verlockend erschien die Darstellung der Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane (VI - XII) durch Reduktion leicht verfügbarer Di-N-(2-Halogenethyl)aminoalkane. Der Reduktionsversuch mit Lithiumalkylhydrid war anscheinend deshalb nicht von Erfolg gekrönt, weil die Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane in Ether bzw. Tetrahydrofuran nicht löslich sind. Das besser lösliche N/N'-(2-Oxyethyl)amipinamid (XIV) liefert unter diese Bedingungen die Verbindung (V) mit geringem Ausbeute. Festgestellt wurde, daß bei Erwärmung der Di-N-(2-Oxyethyl)(p-toluylsulfonyl)aminoalkane (XV - XVII) mit konzentrierter Salzsäure die Tosylgruppen entfernt werden und sich die entsprechenden Diamine (II - IV) mit ausreichend großem Ausbeute bilden. Die geeignetste und gleichzeitig universelle Methode zur Darstellung der Di-N-(2-Oxyethyl)aminoalkane (II, III, V) ist die Reaktion der aliphatischen Diamine mit Bromhydrin bei 130 °C. Die Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane (VI, VIII, IX, XI, XII) wurden durch Chlorieren der entsprechenden 2-Oxyethyl-Analoga (I - V) mit Thionylchlorid und deren 2-Bromethylanaloga (VII, X) aus den Verbindungen (I) und (XVI) durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure gewonnen.

Die Ausgangsverbindungen 2-Chlorethylmethylamin, Di-N-(2-oxyethyl)- und (2-halogenethyl)aminoalkane (I, VI - XII) wurde in Salzsäurelösung bei 0 - 5 °C durch Natriumnitrit-Einwirkung nitrosiert. Die entsprechenden Di-N-nitroso-N-(2-halogenethyl)aminoalkane (XVIII - XXV) ergeben sich mit ausreichend großer Ausbeute. Die N,N'-Dinitrosoderivate (XVIII - XXV) stellen kristalline oder öartige gelbliche Substanzen dar, die in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser unlöslich sind. Bei monatelanger Lagerung im Dunkeln und kaltem Zustand (0 - 5 °C) erwiesen sich die kristallinen Di-N-nitroso-N-(2-halogenethyl)aminoalkane (XIX, XX, XXII, XXIII, XXIV) als stabil, als weniger stabil ihre öartigen Analoga (XXI, XXIV) und als kaum stabil das öartige 2-Oxyethyl-Derivat (XXV). Es muß noch angemerkt werden: wenn N-Nitroso-N(2-chlorethyl)methylamin vakuumdestilliert wird, so zerfallen die N,N'-Dinitroso-Derivate beim Vakuumdestillieren.

In den IR-Spektren der Di-N-Nitroso-N-(2-Halogenethyl)aminoalkane (XIX - XXV) sind für die Gruppe N-N = O Absorptionsbanden im Intervall 1450 - 1400 cm⁻¹

und $1050 - 1030 \text{ cm}^{-1}$ charakteristisch, auch daß keine Absorption im Bereich $3500 - 3300 \text{ cm}^{-1}$ vorkommt, was für die N-Gruppe der sekundären Amine charakteristisch ist. Die Absorptionsbande bei 600 cm^{-1} gehört offensichtlich zu den Valenzschwingungen der Kohlenstoff-Halogen-Bindung ($800 - 650 \text{ cm}^{-1}$).

Im IR-Spektrum von Di-N-Nitroso-N-(2-oxyethyl)aminoethan (XVIII) kommt anstelle der zu erwartenden Absorptionsbande bei $1460 - 1430 \text{ cm}^{-1}$, die für die Valenzschwingungen der Gruppe $-N-N=O$ charakteristisch ist, eine starke Bande bei 1380 cm^{-1} vor. Die intensive Bande bei 1050 cm^{-1} entspricht der charakteristischen Frequenz der Nitrosogruppe ($1050 - 1030 \text{ cm}^{-1}$), die offensichtlich von der Absorptionsbande der Hydroxylgruppe der primären Alkohole überlagert wird ($1075 - 1000 \text{ cm}^{-1}$). Die Bande bei 3400 cm^{-1} gehört ihrem Charakter nach zur primären Hydroxylgruppe.

3. Experimenteller Teil

Die Schmelztemperatur wurde mit einem "Bostius" Mikroheiztisch bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer-10 aufgezeichnet: die Spektren der kristallinen Produkte wurden in Tablettenform mit Kaliumbromid aufgenommen, die flüssigen in Dünnschicht.

1. Di-(N-Phenazylsulfonylamino)butan (XIII). Zur Lösung aus 1,76 g (0,02 mol) Tetramethyldiamin und 1,58 g Pyridin wurde in 50 ml Methylenchlorid bei $0 - 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und unter Rühren tropfenweise eine Lösung aus 8,72 g (0,04 mol) Phenazylsulfonylchlorid in 150 ml Methylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch verblieb über Nacht bei Zimmertemperatur. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rest mit Wasser versetzt, getrocknet und aus Methanol kristallisiert. Wir erhielten 7,2 g (Ausbeute 79,8 %) kristalline Substanz, Schmelztemp. $122 - 124 \text{ }^{\circ}$. Zusammensetzung in %: C 53,27, H 5,62, S 14,11, N 6,24. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{N}_2\text{O}_6$. Rechnerisch in %: C 53,01, H 5,36, S 14,18, N 6,19.

2. Di-N-(2-Oxyethyl)-(p-toluylensulphonyl)aminoalkane (XV - XVIII) wurden nach der in [3] beschriebenen Methode gewonnen.

3. Di-N-(2-Oxyethyl)aminoalkane (I - V).

- a) Di-N-(2-Oxyethyl)aminoethan (I) wurde nach der Methode in [1] gewonnen; Ausbeute 24 %, Schmelztemp. 100 - 101 ° (aus Methanol).
- b) Di-N-(2-Oxyethyl)aminopropan (II) Dihydrochlorid. Das Gemisch aus 94,12 g (0,2 mol) der Verbindung (XV) und 600 ml konz. Salzsäure wurde destilliert. Nach dem Abdestillieren von 280 ml Wasser wurde der Rest 40 h lang gekocht, danach Abdestillieren von 50 ml Wasser mit darauffolgender 2-stündiger Erwärmung (vier mal wiederholt). Das entstandene dunkle Öl wurde durch Azeotropdestillation mit Benzol (3 x 15 ml) getrocknet, und nach der Behandlung mit Aceton erhielt man 68,8 g (Ausbeute 29,3 %) einer feinkristallinen Substanz, Schmelztemp. 155 - 156 °C (aus Methanol) [4].
- c) Di-N-(2-Oxyethyl)aminobutan (III) Dihydrochlorid wurde analog aus der Verbindung (XVI) gewonnen, der Ausbeute betrug 61,7 %, Schmelztemp. 156 - 157 ° (aus Ethanol) [4].
- d) Di-N-(2-Oxyethyl)aminopentan (IV) Dihydrochlorid analog aus der Verbindung (XVII), Ausbeute 39,8 %, Schmelztemp. 216 - 218 °C (aus Ethanol) [4].
- e) Di-N-(2-Oxyethyl)aminohexan (V). Zur Suspension von 5,54 g Lithiumaluminium-Hydrid in 350 ml abs. Tetrahydrofuran wurde portionsweise 9,24 g (0,04 mol) Di-N-(2-Oxyethyl)amidobutan gegeben, danach das Reaktionsgemisch 44 h lang gekocht. Der LiAlH₄-Überschuß wurde mit 20 ml Wasser zersetzt, der Rest abgefiltert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt und getrocknet. Ausbeute 7,82 %, Schmelztemp. 78 - 80 °C (aus Alkohol) [1].
- f) Di-N-(2-Oxyethyl)aminopropan (II) Dihydrobromid. Zu 14,8 g auf 110 °C erwärmtem 1,3-Propandiamin wurden allmählich 49,86 g Ethylenbromhydrin gegeben, so daß die Reaktionstemperatur 130 °C nicht überschritt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h lang auf dieser Temperatur gehalten. Die entstandene karamellartige Masse wurde mit 30 ml Propanol behandelt, wodurch eine feinkristalline Substanz erhalten wurde. Ausbeute 42,3 %, Schmelztemp. 140 - 142 ° (aus Ethanol). Zusammensetzung in %: C 26,14, H 6,39, Br 49,44, N 8,68. C₇H₂₀Br₂N₂O₂. Rechnerisch in %: C 25,94, H 6,22, Br 49,31, N 8,64.
- g) Di-N-(2-Oxyethyl)aminobutan (III) Dihydrobromid wurde analog gewonnen. Ausbeute 40,8 %, Schmelztemp. 133 - 135 ° (aus Alkohol). Zusammensetzung in %: C 28,26, H 6,36, Br 47,42, N 8,02. C₈H₂₂Br₂N₂O₂. Rechnerisch in %: C 28,42, H 6,55, Br 47,27, N 8,28.
- h) Di-N-(2-Oxyethyl)aminohexan (V) Dihydrobromid ebenso analog. Ausbeute 41,2 %, Schmelztemp. 162 - 164 ° (aus Alkohol) [6].

4. Di-N-(2-Chlorethyl)aminoalkane (VI, VIII, IX, XII). Darstellung aus den entsprechenden Di-N-(2-Oxyethyl)aminoalkanen (I - V) durch Thionylchlorid-Einwirkung. a) Di-N-(2-Chlorethyl)aminoethan-dihydrochlorid (VI). Ausbeute 34,2 %, Schmelztemp. 209 - 210 ° [1]. b) Di-N-(2-Chlorethyl)aminopropan-dihydrochlorid (VIII). Ausbeute 24,4 %, Schmelztemp. 249 - 251 ° [4]. c) Di-N-(2-Chlorethyl)aminobutan-dihydrochlorid (IX). Ausbeute 83,4 %, Schmelztemp.

248 - 251 ° [4]. d) Di-N-(2-Chlorethyl)aminopentan-dihydrochlorid (XI). Ausbeute 88,5 %, Schmelztemp. 235 - 237 ° [4]. e) Di-N-(2-Chlorethyl)aminohexan-dihydrochlorid (XII). Ausbeute 75,3 %, Schmelztemp. 248 - 250 ° [1].

5. Dihydrobromide der Di-N-(2-Bromethyl)aminoalkane (VII, X).

a) Di-N-2(Bromethyl)aminoethan-dihydrobromid (VII). Ein Gemisch aus 22,2 g der Verbindung (I) und 250 ml 48%iger HBr wurde destilliert. Nach dem Abdestillieren von 70 ml Wasser, wurde das Gemisch 4 h lang weiter erhitzt, danach wurden abermals 80 ml Wasser abdestilliert und nochmals 4 h lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die entstandene kristalline Substanz abfiltriert. Ausbeute 67,8 %, Schmelztemp. 200 - 201 ° [7], **b) Di-N-2(Bromethyl)aminobutan-dihydrobromid (VII)** aus 60 g (0,123 mol) der Verbindung (XV) und 700 ml 40%iger HBr. Ausbeute 41,4 %, Schmelztemp. 262 - 264 ° (Wasser + Alkohol) [3].

6. N-Nitroso-N-(2-chlorethyl)methylamin (XXVI). Zu der auf +5 °C abgekühlten wässrigen Lösung aus 12,0 g (0,1 mol) chlorwasserstoffsauerm N-(2-Chlorethyl)methylamin und 25 ml konz. HCl wurde unter Rühren eine wässrige Lösung aus 27,6 g (0,4 mol) Natriumnitrit gegeben und 24 h lang bei 0° gekühlt. Das entstandene Öl wurde mit Ether extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Ausbeute 88,5 %, Schmelztemp. 56 - 57/l mm. Zusammensetzung in %: C 29,30, H 6,00, Br 47,42, N 22,90, Cl 28,53. $C_3H_7ClN_2O$. Rechnerisch in %: C 29,40, H 5,76, N 22,85, Cl 28,92.

7. Di-N-Nitroso-N-(2-oxyethyl)aminoethan (XVIII). Zu der wässrigen Lösung aus 14,8 g (0,1 mol) Di-N-(2-Oxyethyl)aminoethan (I) und 27,4 g (0,4 mol) Natriumnitrit wurden unter Rühren und Abkühlen auf +5 °C 40 ml konz. HCl. in Tropfen gegeben und 24 h lang bei 0° gekühlt. Das entstandene Öl wurde mit Ethylacetat extrahiert, der Extrakt mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels ergaben sich 18,6 g (Ausbeute 90,3 %) des Produkts (VIII) in öliger Form. Zusammensetzung in %: C 34,80, H 6,76. $C_6H_{14}N_4O_4$. Rechnerisch in %: C 34,95, H 6,84.

8. Di-N-Nitroso-N-(2-halogenethyl)aminoalkane (XIX - XXV). Zu der auf +5 °C abgekühlten wässrigen Lösung aus 0,01 mol Di-N-(2-Halogenethyl)aminoalkan (VI - XII) und 25 ml konz. HCl wurde unter Rühren eine wässrige Lösung aus 2,76 g (0,04 mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser gegeben und 24 h lang bei 0° gekühlt. Für die Verbindungen (XIX, XX, XXII, XXIII, XXIV) wurde das entstandene Sediment herausgefiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Erträge und Analysedaten der gewonnenen Substanzen sind in der Tab. dargestellt.

Tabelle

Di-N-Nitroso-N-(2-halogenethyl)aminoalkane $XCH_2CH_2N(NO)(CH_2)_nN(NO)CH_2CH_2X$

Nr der Verb.	n	X	Ausbeute, %	Schmelz- temp., °C	Zusammensetzung, %				Summenformel	Rechnerisch, %			
					C	H	N	Hal		C	H	N	Hal
XVII	2	OH	90,3	a	34,80	6,78	-	-	$C_6H_{14}N_4O_4$	34,95	6,84	-	-
XIX	2	Cl	91,8	50 - 52 (Ether)	29,50	4,98	-	-	$C_6H_{12}Cl_2N_4O_2$	29,64	4,97	-	-
XX	2	Br	64,3	75 - 77 (Alkohol- Ether)	21,40	3,66	16,90	48,86	$C_6H_{12}Br_2N_4O_2$	21,70	3,64	16,87	48,13
XXI	3	Cl	65,8	b	-	-	21,69	-	$C_7H_{14}Cl_2N_4O_2$	-	-	21,79	-
XXII	4	Cl	90,5	65 - 68 (Ether)	35,24	5,82	20,66	26,47	$C_8H_{16}Cl_2N_4O_2$	35,43	5,94	20,67	26,15
XXIII	4	Br	37,3	104-106 (Alkohol- Ether)	26,67	4,58	15,43	44,64	$C_8H_{16}Br_2N_4O_2$	26,69	4,48	14,58	44,37
XXIV	5	Cl	60,0	c	37,80	6,39	19,42	24,60	$C_9H_{18}Cl_2N_4O_2$	27,83	6,57	19,68	24,72
XXV	6	Cl	46,5	69 - 71 (Ether)	39,75	6,82	18,60	23,30	$C_{10}H_{20}Cl_2N_4O_2$	40,14	6,74	18,72	23,69

Bei den Verbindungen (XXI, XXIV) wurde die Mutterlösung mit Ethylacetat extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Die gewonnenen Öle entsprechen nach den Ergebnissen der Analyse den Verbindungen (XXI, XXIV).

4. Schlußfolgerungen

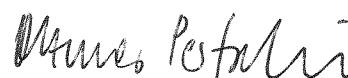
1. Untersucht wurden die Reaktionen der Darstellung der Di-N-(2-Oxyethyl)aminoalkane.
2. Untersucht wurde die Reaktion der Halogenierung der Di-N-(2-Oxyethyl)aminoalkane.
3. Durchgeführt wurde die Reaktion der Nitrosierung der Di-N-(2-Oxyethyl)aminoalkane.

Literatur

1. Vargha, L.; Toldy, L.; Fehér, Ö.; Lendvai, S.: Synthesis of new sugar derivatives of potential activity. Part 1. Ehtyleneimino- and 2-chlorethylamino-derivatives. - In: Journal of the Chemical Society. London, (1957), S. 805 - 809.
2. Aiko, Isao: Polarographic determination of half-wave potentials of nitrogen mustard N-oxides. - In: Pharmaceutical bulletin. Tokyo, 1 (1953), S. 335 - 337.
3. Piper, James R.; Stringfellow, Carl R.jr.; Johnston, Thomas P.: Modification of radioprotective 2-aminoethanethiol derivatives by N, N'-polymethylene bridging. - Journal of medicinal chemistry. Easton, Pa., 9 (1966), Nr 6, S. 563 - 566.
4. Lee, William W.; Berridge, Bernard J.; Ross, Leonard O.; Goodman, Leon: Synthesis of mustards from putrescine, cadaverine, and 1,3-diaminopropane. - Journal of medicinal chemistry. Easton, Pa., 6 (1963), Nr 9, S. 567 - 569.
5. Hendrickson, James B.; Bergeron, Ray: The protection and monalkylation of amines. - In: Tetrahedron letters. Oxford, 1970, Nr 5, S. 345 - 348.
6. Werbel, L.M.: Bis(haloalkanoyl)diamines. Stirling Drug Inc. Brit. 903,200, Aug. 15, 1962; U.S. Appl. Oct 8, 1959, 28 S. - In: Chemical abstracts. Columbus, Ohio, 58 (1963), 5520g - 5521e.
7. Faust, G.; Fiedler, W.: Über Reaktionen von Äthylenhalogeniden mit primären, sekundären und tertiären β -Hydroxyäthylaminen. - In: Journal für praktische Chemie. 4. Reihe. Leipzig, 21 (1963), Nr 3/4, S. 113 - 130.

Stuttgart, den 28. Juli 1998

übersetzt von



(Ottmar Pertschi)
Dipl.-Übersetzer