W. Werner

α-Aminoalkylierungen mit Bis(2-chloräthyl)-amin

3. Mitt.: Aminomethylierungen NH-acider Heterocyclen[1])

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 18. September 1965)

Eine Auswahl von Heterocyclen wurde auf ihre Verwendbarkeit als NH-acide Komponenten bei der Aminomethylierung mit Bis(2-chloräthyl)-amin und Formalin untersucht. Hydantoin[2]), 1-Methyl- und 5-(4-Diäthylamino-benzyliden)-hydantoin, 2-Thiohydantoin[2]), 5-(4-Diäthylamino-benzyliden)-2-thiohydantoin, Rhodanin[2]), 5-(4-Dimethylamino-benzyliden)-rhodanin, 4-Oxo-2-thion-oxazolidin[2]), Benzoxazolon-(2)[2]) und 5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure reagieren in gewünschter Weise. Die N-Mannich-Basen wurden zur Prüfung ihrer tumorhemmenden Eigenschaften hergestellt.

Die α-Aminoalkylierung von H-aciden Verbindungen und die α-aminoalkylierten Stoffe selbst haben in neuester Zeit Interesse für die Krebschemotherapie erlangt. *Hendry* und Mitarb.[3]) haben als erste die cytostatische Wirkung α-aminoalkylierender Stoffe untersucht. Es handelte sich um an Experimentaltumoren wirksame Verbindungen, die sich von Melaminen und Guanaminen ableiten. Nach neueren Arbeiten, vor allem von *Weitzel* und Mitarb.[4]) und *Schönenberger* und Mitarb.[5]), sollen N-Mannich-Basen und Aminale von sekundären Aminen, NH-aciden Heterocyclen, Säureamiden sowie Alkylthiomethylamine und Dialkylaminomethylamine starke Tumorhemmwirkungen am Ehrlich-Ascites-Carcinom der Maus besitzen. Eine Zusammenfassung über die Chemie und Wirkungsweise aminomethylierender Carcinostatika, die keine Stickstofflostgruppe enthalten, gibt *Schönenberger*[5]).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Versuchen zur Synthese von potentiellen Cancerostatika, die durch Aminomethylierung NH-acider Heterocyclen unter Verwendung von Bis(2-chloräthyl)-amin (BCA) entstehen. Die Testung dieser Verbindungen an Tiertumoren soll ermitteln, ob durch Einführung der cytostatischen Stickstofflostgruppe eine Verstärkung der tumorhemmenden Eigenschaften der N-Mannich-Basen erzielt werden kann. Die Wirkung der stickstofflostfreien

---

[1]) II. Mitt.: *W. Werner* und *M. Mühlstädt*, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

[2]) Die entsprechenden N-Mannich-Basen entstammen der Dissertation *W. Werner*, Universität Leipzig 1964.

[3]) *J. A. Hendry, F. L. Rose* und *A. L. Walspole*, Brit. J. Pharmacol. *6*, 201 (1951).

[4]) *G. Weitzel, F. Schneider, K. Seynsche* und *H. Finger*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. *336*, 107 (1964).

[5]) *H. Schönenberger* und *A. Adam*, Arzneimittel-Forsch. *15*, 30 (1965).

N-Mannich-Basen soll auf Transaminoalkylierung, Aminomethylierung bzw. Hydroxymethylierung wichtiger Bestandteile des Zellstoffwechsels beruhen[4]).

Die Verwendung von BCA zur Aminomethylierung NH-acider Verbindungen wurde zuerst von *Elderfield* und *Wood*[6]) sowie *Pettit* und Mitarb.[7]) [8]) beschrieben. Ihnen gelang die Mannich-Kondensation mit Isatin, Phthalimid, Carbazol, Succinimid, Saccharin, Isatin-3-thiosemicarbazon und Actidionacetat. *Kaplan* und Mitarb.[9]) synthetisierten ein entsprechendes Mannich-Lost-Derivat vom Tetracyclin, um es ebenfalls auf seine tumorhemmende Wirkung zu prüfen.

In Tabelle 1 sind die NH-aciden Heterocyclen zusammengestellt, die von uns auf ihre Verwendbarkeit bei der Aminomethylierung mit Bis(2-chloräthyl)-amin untersucht worden sind.

Tabelle 1

Versuche zur Stickstofflostmethylierung NH-acider Heterocyclen

NH-acide Heterocyclen	Ausbeute in % bzw. negat. Ergebnis	Nr. der N-Mannich-Base; Eigenschaften vgl. Tab. 2
Hydantoin	76	I
1-Methyl-hydantoin	66	II
5-(4-Diäthylamino-benzyliden)-hydantoin	83	III
2-Thiohydantoin	79	IV
5-(4-Diäthylamino-benzyliden)-2-thio-hydantoin	61	V
Rhodanin	56	VI
5-(4-Dimethylamino-benzyliden)-rhodanin	82	VII
4-Oxo-2-thion-oxazolidin	77	VIII
Benzimidazol	—	
Benzoxazolon-(2)	73	IX
Thalidomid	—	
ε-Caprolactam	—	
Barbitursäure	—	
5-Nitrobarbitursäure	—	
5-Äthyl-5-phenyl-barbitursäure	40	X
Alloxan-hydrat	—	
Violursäure	—	
4-Methyl-uracil	—	
2-Thio-uracil	—	

Hydantoin, 2-Thiohydantoin und ihre in der Tabelle angegebenen Substitutionsprodukte ließen sich schon bei 0—5° mit Formalin und BCA kondensieren. Er-

---

[6]) *R. C. Elderfield* und *J. R. Wood*, J. org. Chemistry *27*, 2463 (1962).

[7]) *G. R. Pettit* und *J. A. Settepani*, J. org. Chemistry *27*, 1714 (1962).

[8]) *G. R. Pettit* und *A. K. Das Gupta*, Chem. and Ind. *1962*, 1016.

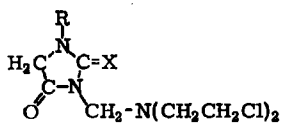
[9]) *M. A. Kaplan*, *W. T. Bradner*, *F. H. Buckwalter* und *M. H. Pindell*, Nature (London) *205*, 399 (1965).

Tabelle 2

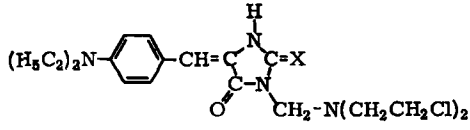
Eigenschaften und Analysen der Stickstofflost-N-Mannich-Basen

Nr. der Stickstofflost-N-Mannich-Base	Formel	Mol.-Gew.	Schmp. °	Aussehen	Umkrist. aus		C	H	Cl	N	S
I	$C_8H_{13}Cl_2N_3O_2$	(254,1)	95—96	farblose Kristalle	Essigester/ Petroläther	Ber.:	37,81	5,16	27,91	16,53	
						Gef.:	37,96	4,95	27,62	16,62	
II	$C_9H_{15}Cl_2N_3O_2$	(268,2)	62—63	farblose Nadeln	Isopropanol	Ber.:	40,30	5,64	26,44	15,67	
						Gef.:	40,64	5,86	27,00	15,95	
III	$C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_2$	(413,4)	165—173	gelbe Nadeln	Essigester	Ber.:	55,20	6,34	17,15	13,55	
						Gef.:	55,33	6,20	17,05	13,50	
IV	$C_8H_{12}Cl_2N_3OS$	(270,2)	70	gelbe Nadeln	Benzol (40°)	Ber.:	35,56	4,85	26,24	15,55	11,87
						Gef.:	35,55	5,17	26,22	15,65	12,02
V	$C_{19}H_{26}Cl_2N_4OS$	(429,4)	134—135	orangerote Kristalle	Äthanol	Ber.:	53,14	6,10	16,51	13,05	7,47
						Gef.:	53,26	6,11	16,45	13,14	7,39
VI	$C_8H_{12}Cl_2N_2OS_2$	(287,2)	60—61,5	gelbl. Parallelogramme	Äthanol	Ber.:	33,46	4,21	24,69	9,75	22,33
						Gef.:	33,39	4,26	24,56	9,58	22,42
VII	$C_{17}H_{21}Cl_2N_3OS_2$	(418,4)	136—138 (Zers.)	zinnoberrote Nadeln	Aceton	Ber.:	48,80	5,06	16,95	10,04	15,33
						Gef.:	48,99	5,06	16,77	10,01	15,53
VIII	$C_8H_{12}Cl_2N_2O_2S$	(271,2)	38—39	farblose Kristalle	Äthanol	Ber.:	35,42	4,46	26,15	10,33	11,82
						Gef.:	35,86	4,20	26,15	10,45	11,00
IX	$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$	(289,2)	57—58	farblose Nadeln	Essigester/ Petroläther	Ber.:	49,84	4,88	24,52	9,68	
						Gef.:	49,81	4,99	24,56	9,43	
X	$C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_2$	(386,3)	116—116,5	farblose Kristalle	Äthanol	Ber.:	52,85	5,48	18,35	10,88	
						Gef.:	52,78	5,69	18,18	10,86	

fahrungsgemäß[10]) tritt die Aminomethylierung der Hydantoine wegen der größeren Acidität zuerst in N-3-Stellung ein, so daß man die folgenden Strukturformeln annehmen darf:



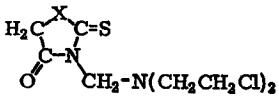
	R	X
I	H	O
II	CH_3	O
IV	H	S



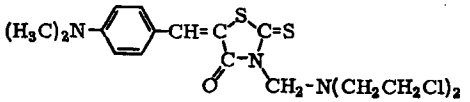
	X
III	O
V	S

Eine doppelte Aminomethylierung am N-1 und N-3 ließ sich mit BCA nicht erreichen.

Die Aminomethylierung von Rhodanin, 5-(4-Dimethylamino-benzyliden)-rhodanin und 4-Oxo-2-thion-oxazolidin ist praktisch unter den oben genannten Bedingungen nur am N-3 möglich. Es entstehen N-Mannich-Basen der Strukturen VI bis VIII:



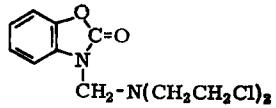
VI: X = S
VII: X = O



VIII

Außer von Hydantoin und 1-Methyl-hydantoin sind bisher mit den genannten Thiohydantoinen, Rhodaninen und dem 4-Oxo-2-thion-oxazolidin unseres Wissens nach noch keine α-Aminoalkylierungen beschrieben worden.

Während Benzoxazolon-(2) mit BCA und Formalin zur Verbindung IX kondensiert, wie es für viele sekundäre Amine beschrieben worden ist[11]), widersetzte sich Benzimidazol der Umsetzung mit BCA; es wurde lediglich hydroxymethyliert.



IX

[10]) *O. O. Orazi* und *R. A. Corral*, Tetrahedron (London) *15*, 93 (1961).

[11]) *H. Hellmann* und *G. Opitz*, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1960.

Obwohl Thalidomid z. B. mit Morpholin und Formaldehyd aminomethyliert wird[12]), fand bei Verwendung von BCA unter den angegebenen Bedingungen und bei Raumtemperatur keine Kondensation statt. Ebenso ließ sich ε-Caprolactam nicht zur Reaktion bringen. Barbitursäure und 5-Nitro-barbitursäure fielen mit BCA sofort als schwerlösliche Salze aus, die sich nicht mehr aminomethylieren ließen. Phenobarbital hingegen reagierte zu dem gewünschten Stickstofflost-N-Mannich-Derivat.

4-Methyl-uracil bzw. 2-Thiouracil wurden trotz mehrtägigen Einwirkens von Formalin und BCA nicht verändert. Alloxan kondensierte mit den Komponenten in exothermer Reaktion zu einem wasserunlöslichen Öl, das in Äther aufgenommen wurde. Der Ätherrückstand kristallisierte nicht. Es wurde lediglich ein zwischen 160 und 180° schmelzendes Pikrat gewonnen, dessen Analysenwerte mit dem Pikrat eines mono- oder bisaminomethylierten Alloxans nicht in Einklang zu bringen waren. α-Aminoalkylierungen an NH-aciden Stellen von 2-Thiouracil, 4-Methyl-uracil und Alloxan sind noch unbekannt.

Herrn Prof. Dr. *M. Mühlstädt* und Herrn Dr. *W. Ozegowski* bin ich für die Förderung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. Der Abteilung Organische Analyse (Leitung Dr. *W. Herb*) unseres Instituts wird für die Ausführung der Elementaranalysen gedankt.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch Boetius M (korrigierte Werte) bestimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

17,9 g (0,1 Mol) Bis(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid werden in 100 ml eiskaltem Wasser gelöst, bei etwa 5° mit kalter Sodalösung alkalisiert, die ausgeschiedene Base in 200 ml eiskaltem Äther aufgenommen und die wäßrige Phase noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei 0° eingedampft. Zu dem klaren, farblosen, öligen Rückstand gibt man bei etwa 5° eine kalte Mischung aus 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 30—50 ml Äthanol oder Methanol, je nach der Löslichkeit der NH-aciden Stoffe, hinzu. Schließlich wird die feingepulverte NH-acide Komponente hineingerührt und die Temperatur zwischen 0 und 5° gehalten. In einigen Fällen scheidet sich die N-Lost-Mannich-Base schon nach 10 Min. ab. Ist dies nicht der Fall, so rührt man noch 1—2 Std., läßt über Nacht im Kühlschrank stehen, saugt danach ab und wäscht mit Alkohol. Beim Umkristallisieren dürfen einige N-Mannich-Basen im Lösungsmittel nicht zu lange oder zu hoch erhitzt werden, da mit Zers. gerechnet werden muß.

---

[12]) Unveröffentlichte Versuche, *W. Werner*.

Anschrift: Dr. Walter Werner, Jena, Beutenbergstr. 11. [Ph 234]