

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 577-582 (1985)

Synthesen von N,N-Di(2-chlorethyl)- N'-alkylphosphorsäurediamiden

Peter Lorenz und Manfred Wiessler*

Institut für Toxikologie und Chemotherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Im
Neuenheimer Feld 280, 6900 Heidelberg
Eingegangen am 19. März 1984

Die Synthese von substituierten Diamidophosphorsäuren **4** durch Hydrierung der Phenylester **3** wird beschrieben. Bei Verwendung von Isopropanol als Lösungsmittel für die Hydrierung lassen sich die Verbindungen **4** in guten Ausbeuten und analysenrein erhalten.

Syntheses of N,N-Di(2-chloroethyl)-N'-alkylphosphordiamides

The synthesis of the substituted phosphor diamides **4** by hydrogenation of the phenyl esters **3** is described. Compounds **4** are obtained in good yields and analytical purity by using isopropanol as solvent for the hydrogenation.

Cyclophosphamid (Endoxan[®]) hat sich in den vergangenen 20 Jahren als leistungsfähiges Chemotherapeutikum bei einer Reihe von menschlichen Krebsformen erwiesen¹⁾. Der Metabolismus bei Tier und Mensch ist weitgehend bekannt und zeigt nur quantitative jedoch keine qualitativen Unterschiede (Abb. 1). Als ultimale therapeutische Wirkform wird heute das N,N-Di-(2-chlorethyl)phosphorsäurediamid **4b** angesehen, das durch enzymatische Hydroxylierung in der 4-Position, Ringöffnung und Abspaltung von Acrolein, entsteht³⁾. Bisher wurde diese Diamidophosphorsäure überwiegend als Cyclohexylammonium Salz charakterisiert und als solches für biochemische Untersuchungen eingesetzt. Die vor kurzem von *Struck* et al. veröffentlichte Darstellung der vom Iphosphamid abgeleiteten Diamidophosphorsäure⁴⁾ veranlaßt uns über unsere bisherige synthetischen Bemühungen auf diesem Gebiet zu berichten.

Zur Darstellung der Diamidophosphorsäuren **4** bietet sich der gleiche Weg an wie ihn schon *Friedman* et al. für die Darstellung des Cyclohexylammonium Salzes benutzt haben⁵⁾, nämlich die hydrogenolytische katalytische Spaltung der entsprechenden Phenylesterdiamide **3** (Abb. 2)⁶⁾. Werden die Verbindungen **3** in Ethanol mit PtO₂ hydriert, so lassen sich aus den filtrierten und eingeeengten Lösungen nur selten kristalline Produkte isolieren, die zudem nicht analysenrein sind⁷⁾. Die Anwendung von Isopropanol als Lösungsmittel bei der Hydrierung führt zur Isolierung der Diamidophosphorsäuren in

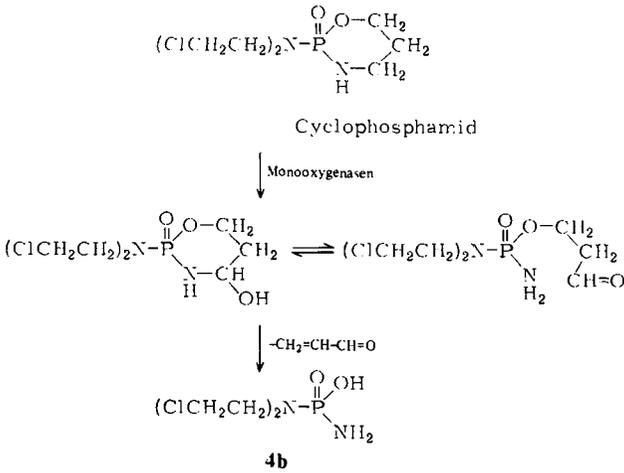
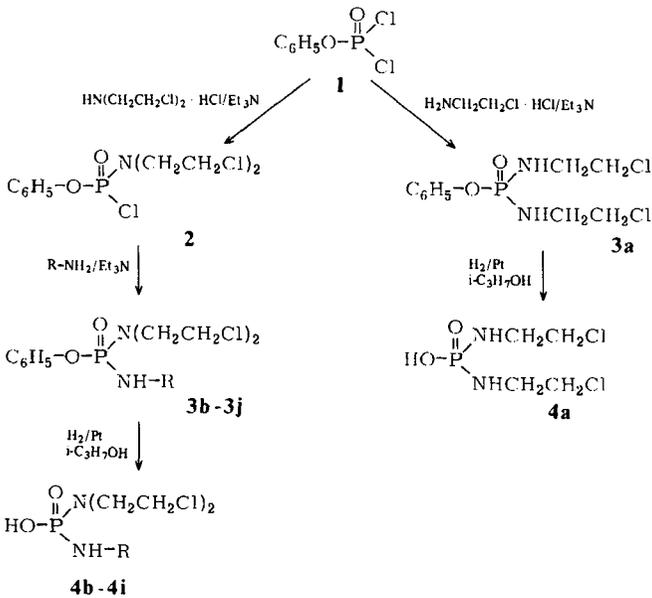


Abb. 1: Metabolismus von Cyclophosphamid



- | | |
|---|--|
| b: R = H | g: R = i-C ₃ H ₇ |
| c: R = CH ₃ | h: R = 2-C ₄ H ₉ |
| d: R = C ₂ H ₅ | i: R = i-C ₄ H ₉ |
| e: R = n-C ₃ H ₇ | j: R = tert-C ₄ H ₉ |
| f: R = n-C ₄ H ₉ | |

Abb. 2: Syntheseweg der dargestellten Diamidophosphorsäuren

guten bis sehr guten Ausbeuten. Es ist dabei zweckmäßig während der Hydrierung das Reaktionsgefäß zu kühlen und das im Laufe der Hydrierung ausgefallene Produkt durch Zugabe von ETOH in Lösung zu bringen, bevor der Katalysator abfiltriert wird. Das Einengen am Rotationsverdampfer sollte unter möglichst schonenden Bedingungen, am besten bei 0 bis 10° vorgenommen werden. Bei Anwendung dieses Verfahrens fallen die Verbindungen **4** analysenrein an und bedürfen keiner weiteren Reinigung.

Während die Darstellung von **3j** keine Probleme bereitet, läßt sich diese Verbindung nicht zur Diamidophosphorsäure **4j** hydrieren. Als Konkurrenzreaktion kommt hier die reduktive Abspaltung der Chloratome der Bis- β -chlorethylgruppe zum Zuge. Die Phenylester **3g** und **3h** mit sekundären Alkylgruppen lassen sich dagegen ohne Probleme hydrieren.

Da von **4a** und **4b** – den von Iphosphamid und Cyclophosphamid abgeleiteten Diamidophosphorsäuren – bekannt ist, das sie in wäßriger Lösung rasch unter Freisetzung von Chlorid-Ionen zerfallen, haben wir die am Stickstoff substituierten Diamidophosphorsäuren **4c–4f** dargestellt. Wir ließen uns von der Überlegung leiten, daß durch die größere Lipophilie vielleicht eine Erhöhung der Stabilität im wäßrigen Medium zu erreichen sei. Die bisherigen Untersuchungen an den dargestellten Verbindungen haben jedoch gezeigt, daß die N-substituierten Verbindungen im wäßrigen Medium nicht stabiler sind als **4a** und **4b**.

Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Dr. Tottoli (unkorr.). ¹H-NMR: Bruker WH 70, CDCl₃, TMS int. Stand. *Elementaranalysen*: Max Planck Institut für med. Forschung, Heidelberg. SC: Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck, Darmstadt. Kammersättigung, (CHCl₃/ETOH 4:1) Detektion UV-Licht 254 nm. DC: Kieselgel 60 der Fa. Merck, Darmstadt.

Das *Mono-Phenylphosphorsäureesterdichlorid* (**1**) wurde nach *Katyshkina* und *Kraft* dargestellt⁸⁾.

Phenylphosphorsäure-bis(2-chlorethyl)amidchlorid (**2**)

Das in Lit.⁴⁾ angegebene Verfahren wurde wie folgt abgewandelt: (0.1 mol) **1** und 17.7 g Bis(2-chlorethyl)aminhydrochlorid wurden in 250 ml absol. Toluol vorgelegt, 20.2 g (0.2 mol) Et₃N zugetropft und anschließend 24 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die organische Phase je zweimal mit 1 N-HCl, H₂O und gesättigter Na HCO₃ Lsg. gewaschen. Nach dem Einengen verblieb das Amidchlorid als öliges Rückstand. Zur weiteren Reinigung kann eine Filtration über Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel angeschlossen werden, doch genügt die Reinheit des Rohproduktes für die weiteren Umsetzungen.

Phenyl-N,N-Di(2-chlorethyl)phosphorsäureamid (**3b**) wurde nach Lit.³⁾ dargestellt.

Phenylphosphorsäureester-N,N'-(2-chlorethyl)diamid (**3a**)

23.2 g (0.2 mol) 2-Chlorethylammoniumchlorid wurden mit 21.1 g (0.1 mol) **1** in 200 ml absol. Toluol vorgelegt und unter Eiskühlung 40.4 g (0.4 mol) Et₃N in 100 ml CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Anschließend wurde bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren des Rückstandes wurde die organische Phase je zweimal mit 1 N-HCl und H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wurde aus Ether/Hexan umkristallisiert. Physikal. Daten s. Tab. 1.

Tab. 1: Physikalische Daten der Verbindungen 3a-3j

	Ausb. %	Schmp.°	Ber.: Gef.:	C	H	N	¹ H-NMR: δ (ppm)
3a	75	117	C ₁₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (297.1)	40.6 40.3	5.11 5.23	9.5 9.3	2.90-4.20 (m, 10H, 2H mit D ₂ O aus- tauschbar); 7.25 (m, 5H arom.)
3b	80	55	C ₁₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (297.1)	40.6 40.5	5.11 4.91	9.5 9.3	3.20-3.90 (m, 10H); 7.00-7.50 (m, 5H aromat.)
3c	80	35	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (311.1)	42.6 42.3	5.53 5.66	9.0 8.8	2.70 (d, 3H), 3.57 (m, 8H), 7.25 (m, 5H arom.)
3d	75	32	C ₁₂ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (325.1)	44.5 44.7	5.91 6.10	8.6 8.9	1.15 (t, 3H); 3.03 (m, 2H), 3.50 (m, 8H); 7.23 (m, 5H arom.).
3e	52	58	C ₁₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (339.1)	46.2 46.0	6.26 6.46	8.3 8.1	0.90 (t, 3H); 1.45 (m, 2H) 2.95 (m, 2H); 3.55 (m, 8H) 7.25 (m, 5H aromat.)
3f	85	50	C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (353.1)	47.8 47.8	6.59 6.92	8.0 8.1	0.90 (t, 3H); 1.40 (m, 4H); 2.93 (m, 2H); 3.57 (m, 8H); 7.20 (m, 5H, arom.)
3g	65	58	C ₁₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (339.1)	46.2 46.2	6.26 6.33	8.3 7.9	1.10 (d, 6H); 3.10- 3.90 (m, 9H); 5.03 (m, 1H, gegen D ₂ O aus- tauschbar); 7.00-7.60 (m, 5H arom.)
3h	65	37	C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (353.1)	47.8 48.2	6.59 6.79	8.0 8.0	0.90 (dt, 3H); 1.17 (d, 3H); 1.47 (m, 2H); 2.60 (m, 1H); 3.67 (m, 8H); 7.27 (m, 5H arom.)
3i	79	65	C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (353.1)	47.8 48.1	6.59 6.90	8.0 7.8	0.90 (d, 6H); 1.73 (m, 1H); 2.80 (m, 2H); 3.55 (m, 8H); 7.20 (m, 5H arom.)
3j	56	91	C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (353.1)	47.8 47.7	6.59 6.59	8.0 8.0	1.35 (s, 9H); 3.55 (m, 8H); 7.27 (m, 5H arom.)

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Diamide 3b–3j

0.02 mol des betreffenden Monoalkylamins und 2.02 g (0.02 mol) Et₃N wurden in 50 ml absol. Toluol vorgelegt, 6.3 g (0.02 mol) des Chlorides **2** in 30 ml Toluol zugetropft und 16 Std. bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase je zweimal mit 1 N-HCl und Wasser gewaschen. Nach dem Einengen wurde der Rückstand direkt aus Ether/n-Hexan unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Physikal. Daten s. Tab. 1.

Tab. 2: *Physikalische Daten der Diamidophosphorsäuren 4a–4i*

	Ausb. %	Schmp. °	Ber.: Gef.:	C	H	N	¹ H-NMR: δ (ppm)
4a	70	108	C ₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (221.0)	21.7 21.7	5.02 5.12	12.7 12.4	2.70–3.30 (m, 4H); 3.40–3.75 (t, 4H); 7.40 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)
4b	70	115	C ₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (221.0)	21.7 20.4	5.02 4.92	– –	2.90–4.10 (m, 8H); 6.60 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)
4c	77	107	C ₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (235.0)	25.7 25.9	5.60 5.68	12.0 11.5	2.37 (d, 3H); 2.90– 4.00 (m, 8H); 7.63 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)
4d	72	115	C ₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (249.0)	29.1 29.0	6.10 6.24	11.3 11.8	1.10 (t, 3H); 2.70– 3.90 (m, 8H); 6.10 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)
4e	65	93	C ₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (263.0)	32.0 32.1	6.52 6.67	10.7 10.4	0.85 (t, 3H); 1.45 (m, 2H); 2.63 (m, 2H); 3.25 (m, 4H); 3.65 (4H, m); 5.90 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)
4h	80	77	C ₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (277.0)	34.8 34.5	6.94 6.91	10.2 10.0	0.83 (t, 3H); 1.05 (d, 3H); 1.37 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 3.20 (m, 4H); 3.67 (m, 4H); 7.35 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)
4i	60	109	C ₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₂ P (277.0)	34.8 35.1	6.94 7.07	10.2 9.6	0.83 (d, 6H); 1.63 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 2.90–3.90 (m, 8H); 7.10 (s, breit, 2H, mit D ₂ O austauschbar)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Diamidophosphorsäuren 4

5 mmol der Diamide **3** wurden in 150 ml Isopropanol gelöst und unter Zusatz von 300 mg PtO₂ unter Kühlung hydriert. Während der Hydrierung begann bereits das Produkt auszufallen. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde ETOH zugegeben bis eine klare Lösung entstand und diese, nach Abfiltrieren des Katalysators, unter Kühlung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Isopropanol aufgenommen und bei -20° aufbewahrt. Nach 24 Std. wurde abgesaugt und i. Hochvak. getrocknet. In allen Fällen konnten so die analysenreinen Diamidophosphorsäuren **4** gewonnen werden. Physikal. Daten s. Tab. 2.

Literatur

- 1 D. L. Hill, A Review of Cyclophosphamide, Springfield III, Charles C. Thomas Publisher 1975.
- 2 T. Wagner, I. Heydrich, G. Voelcker und H. J. Hohorst, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 96, 79 (1980).
- 3 D. J. Bates, A. B. Foster und M. Jarman, Biochem. Pharmacol. 30, 3055 (1981).
- 4 R. F. Struck, D. J. Dykes, T. H. Corbett, W. J. Suling und M. W. Trader, Br. J. Cancer 47, 15 (1983).
- 5 O. M. Friedman und A. M. Seligman, J. Am. Chem. Soc. 76, 655 (1954).
- 6 H. J. Roth, A. R. Lenig und W. Stock, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 85 (1980).
- 7 K. Misiura, A. Okruszek, K. Pankiewicz, W. J. Stec, Z. Czownicki und B. Utracka, J. Med. Chem. 26, 674 (1983).
- 8 V. V. Katyshkina und M. J. Kraft, Zh. Obshch. Khim. 26, 3060 (1956); C. A. 51, 8028^a (1957).

[Ph 930]

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 582-586 (1985)

Histaminanaloge, 27. Mitt.¹⁾**Bis(2,2'-histamine)**Robert Steffens⁺ und Walter Schunack*

⁺ Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 27. März 1984

Es wurden p-Phenylen-bis(2,2'-histamin) (**6a**), Ethylen-bis(2,2'-histamin) (**6b**), Tetramethylen-bis(2,2'-histamin) (**6c**) und Hexamethylen-bis(2,2'-histamin) (**6d**) dargestellt und auf Histamin-H₁- und H₂-agonistische Aktivität untersucht.