

1,4-Bis-(2-chloräthylamino)- 1,4-didesoxy-threit-dihydrochlorid

PETER W. FEIT

Forschungslaboratorium der Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Dänemark

Die Synthese und cytostatische Aktivität des "Degranol's"¹ (1,6-Bis-(2-chloräthylamino)-1,6-didesoxy-D-mannit) veranlasste uns, zu vergleichenden Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen antineoplastischen Wirkung und eventuellen Stereospezifität, die stereoisomeren 1,4-Bis-(2-chloräthylamino)-2,3-butandiol-dihydrochloride darzustellen.

Über das *meso*-Isomere, 1,4-Bis-(2-chloräthylamino)-1,4-didesoxy-erythrit-dihydrochlorid, welches aus *meso*-1,2,3,4-Dioxidobutan durch Reaktion mit Aziridin zu *meso*-1,4-Bis-(1-aziridinyl)-2,3-butandiol und anschließende Öffnung der Aziridringe mit wässriger Chlorwasserstoffsäure erhalten wurde, ist inzwischen bereits von anderer Seite berichtet worden^{2,3}. Die Konfiguration wurde durch Kristallstrukturmessungen der Aziridinverbindung bestätigt⁴. Die Übertragung der Reaktionsfolge zur Darstellung von 1,4-Bis-(2-chloräthylamino)-1,4-didesoxy-DL-threit-dihydrochlorid blieb nach Reist und Mitarbeitern³ auf Grund der grossen Polymerisationstendenz des DL-1,4-Bis-(1-aziridinyl)-2,3-butandiols erfolglos. Die von uns gewählten Reaktionsbedingungen ermöglichten es jedoch, aus D-, L- und racemischem 1,2,3,4-Dioxidobutan⁵ D-, L- und racemisches 1,4-Bis-(1-aziridinyl)-2,3-butandiol kristallin und analysenrein darzustellen, obgleich die Verbindungen nicht frei von Polymerisationsprodukten waren. Dieses verhinderte eine Messung des optischen Drehvermögens ihrer wässrigen Lösungen. Der Umsatz mit wässriger Chlorwasserstoffsäure lieferte D-, L- und racemisches 1,4-Bis-(2-chloräthylamino)-1,4-didesoxy-threit-dihydrochlorid. Auch bei letzteren Verbindungen muss noch offen gelassen werden, inwieweit sie durch Polymerisationsprodukte verunreinigt sind. Die stereoisomeren Bis-(2-chloräthylamino)-Verbindungen werden vom National Cancer Institut unter National Institut of Health, U.S.A. unter N.S.C. Nr. 39 071 (D-Isomeres), 39 072 (L-Isomeres) und 39 073 (*meso*-Isomeres) getestet.

Beschreibung der Versuche (Experimentel mitbearbeitet von W. Schlichtkrull).

D-1,4-Bis-(1-aziridinyl)-2,3-butandiol. 240 ml Aziridin wurden auf 50° erwärmt und darauf unter gutem Rühren innerhalb von 1 Std. 64,5 g D-1,2,3,4-Dioxidobutan⁵ eingetropft, wobei durch Kühlung die Temperatur der Reaktionsmischung zwischen 52 und 53° gehalten wurde. Man rührte noch weitere 3 Stdn. bei gleicher Temperatur und engte darauf i. Vak. bei einer Badtemperatur von nicht über 15° ein. Sobald ein dickflüssiger Kristallbrei vorlag — bei zu weitgehendem Einengen erfolgte spontane Polymerisation unter Selbsterwärmung — wurde mit 150 ml eiskaltem Acetonitril versetzt und nach 14 stdg. Stehen bei 4° die Aziridinverbindung abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und i. Vak. über Natriumhydroxyd getrocknet. Ausb. 71 g, Schmp. 98–99°. Gef.: C 55,51; H 9,37; N 16,30. Ber. für C₈H₁₄N₂O₃(172,2): C 55,79; H 9,36; N 16,27. L-Isomeres: Schmp. 98–99°; Gef. C 55,51; H 9,25; N 16,25. Racemat.: Schmp. 84–86,5°.

1,4-Bis-(2-chloräthylamino)-1,4-didesoxy-D-threit-dihydrochlorid. Eine Lösung von 64 g D-1,4-Bis-(1-aziridinyl)-2,3-butandiol in 150 ml Wasser liess man bei –5° unter gutem Rühren zu 200 ml konz. Salzsäure tropfen. Darauf wurde die filtrierte Lösung i. Vak. bei einer Badtemperatur von 20° eingeeengt, der erhaltene kristalline Rückstand mit 400 ml Äthanol verrieben und nach 15 stdg. Stehen im Kühlschränk abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Ausb. 104 g, Schmp. 132–136° (Zers.). Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser-Aceton und Dimethylsulfoxyd-Aceton unter Filtrieren über Filtererde umgefällt. Schmp. 235–236° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} + 30,5^\circ$ (c = 2, Wasser); (Gef.: C 30,42; H 6,42; N 8,78; Cl 44,60; Cl⁻ 22,32. Ber. für C₈H₁₃Cl₂N₂O₂·2HCl (318,1); C 30,22; H 6,34; N 8,81; Cl 44,52; Cl⁻ 22,30).

L-Isomeres: Schmp. 234–235° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} - 31,1^\circ$ (c = 2, Wasser); (Gef. C 30,35; H 6,32; N 8,86; Cl 44,50; Cl⁻ 22,34).

Racemat: Schmp. 234,5° (Zers.).

1. Vargha, L., Toldy, L., Fehér, Ö. und Lendvai, S. *J. Chem. Soc.* **1957** 805; Kellner, B. und Németh, L. *Z. Krebsforschung* **61** (1956) 165; Sellei, C., Eckhardt, S., Hartei, F. und Dumbovich, B. *Lancet* **1956** 785.

- Vargha, L., Toldy, L. und Kasztreiner, E. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **19** (1959) 295.
- Reist, E. J., Junga, I. E., Wain, M. E., Crews, O. P., Goodman, L. und Baker, B. R. *J. Org. Chem.* **26** (1961) 2139.
- Could, E. S. und Pasternak, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 2658.
- Feit, P. W. *Chem. Ber.* **93** (1960) 116.

Eingegangen am 7. Februar 1962.

4-(Tetracyanoethyl)- 2,6-dimethylphenol

BENGT SMITH and ULF PERSMARK

*Institutionen för Organisk kemi, Chalmers
Tekniska Högskola, Göteborg, Sweden*

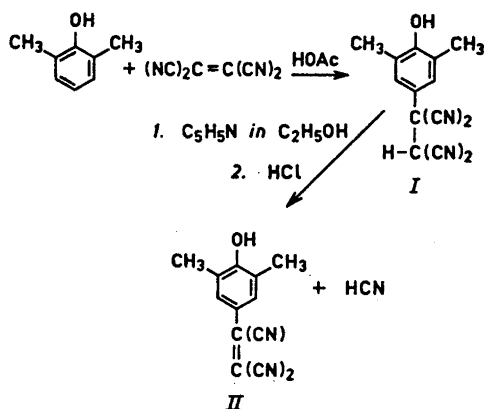
Sausen, Engelhardt and Middleton¹ have described the formation of 4-(tricyanovinyl)-2,6-dimethylphenol (II) in a reaction between tetracyanoethylene and 2,6-dimethylphenol in tetrahydrofuran-pyridine solution. They assumed that the reaction proceeded over an intermediate 4-(tetracyanoethyl)-2,6-dimethylphenol (I). We wish to report the preparation of the latter compound from tetracyanoethylene and 2,6-dimethylphenol in acetic acid solution. It is a white solid which is reason-

ably stable in acid solution but, in alkaline solution, is converted to the red 4-(tricyanovinyl)-2,6-dimethylphenol (II). It can, however, be dissolved in sodium bicarbonate solution and reprecipitated with hydrochloric acid.

We are now studying the scope and limitations of the reaction between tetracyanoethylene and phenols in acidic solution as well as the properties of the tetracyanoethylphenols formed. The results of the study will be presented in a forthcoming paper.

Tetracyanoethylene (0.173 g, 1.35 mmole) and 2,6-dimethylphenol (0.167 g, 1.37 mmole) were dissolved in 15 ml glacial acetic acid and then 1 ml water was added. The reddish-violet solution was discoloured after a few hours and, upon addition of water (10 ml), a white precipitate was formed. It was collected and recrystallized from glacial acetic acid and water (1:1). Yield 0.205 g (61%). M.p. 154–156° (decomp.). (Found: C 67.4; H 3.97; N 22.2. Calc. for (I), C₁₄H₁₀ON₄: C 67.19; H 4.02; N 22.39).

4-(Tetracyanoethyl)-2,6-dimethylphenol (0.145 g, 0.58 mmole) was dissolved in 10 ml ethyl alcohol and 0.5 ml pyridine was added. The solution was heated on a boiling water bath for half an hour. On acidification with 5 N hydrochloric acid, the colour of the dark red solution changed to orange-yellow. Addition of water (10 ml) caused an orange-yellow substance to precipitate. It was collected and recrystallized from glacial acetic acid and water (1:1). Yield 0.122 g (95%). M.p. 179–181° (decomp.). M.p. for 4-(tricyanovinyl)-2,6-dimethylphenol (II) according to Sausen *et al.*¹ 182–183° (decomp.)*. A specimen of the latter compound obtained from tetracyanoethylene and 2,6-dimethylphenol in alcohol-pyridine solution was found not to depress the melting point of the compound formed from 4-(tetracyanoethyl)-2,6-dimethylphenol.



- Sausen, G. N., Engelhardt, V. A. and Middleton, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 2815.

Received February 7, 1962.

* Determined on a preheated block.