

# KERNFORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE

Oktober 1963

KFK 190

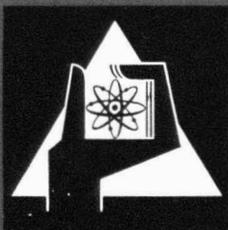
Institut für Radiochemie

Darstellung von in der Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-  
Gruppe mit  $^{14}\text{C}$  markiertem [Bis-(2-chlor-äthyl)-amido]-  
phosphorsäure-N,O-trimethylenesteramid (Endoxan<sup>®</sup>)

Karl-Heinz Schweer

Gesellschaft für Kernforschung m.b.H.  
Lehrerbücherei

4. MRZ 1964



KERNREAKTOR

BAU- UND BETRIEBS-GESELLSCHAFT M. B. H.

KARLSRUHE

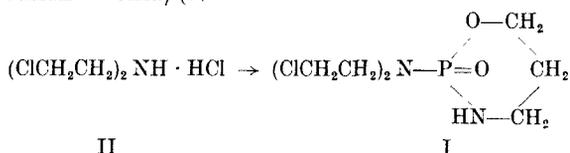
## Darstellung von in der Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-Gruppe mit $^{14}\text{C}$ markiertem [Bis-(2-chlor-äthyl)-amido]-phosphorsäure-N,O-trimethylenesteramid (Endoxan®)\*

Von KARL-HEINZ SCHWEER, Institut für Radiochemie, Kernforschungszentrum Karlsruhe

(Eingegangen am 18. Juni 1963)

In einer früheren Arbeit [1] war zur Aufklärung des Problems Transportform-Wirkform die Synthese des in der Esteramidgruppe mit  $^{14}\text{C}$  und  $^{32}\text{P}$  markierten Endoxans beschrieben worden. In Fortsetzung dieser Arbeit haben wir nun in der N-Lostgruppe markiertes Endoxan synthetisiert.

Da sich nach H. ARNOLD und F. BOURSEAUX [2] Endoxan (2-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amido]-1,3,2-oxazaphosphoridin-P-oxid) (I)



aus Bis-(2-chlor-äthyl)-amin-hydrochlorid (II) darstellen läßt, mußte zur Markierung des Endoxans in der Bis-(2-chlor-äthyl)-amido-Gruppe Bis-(2-chlor-äthyl-[ $2\text{-}^{14}\text{C}_{1/2}$ ])amin-hydrochlorid synthetisiert werden. Es wurde durch Chlorierung von Bis-(2-hydroxy-äthyl-[ $2\text{-}^{14}\text{C}_{1/2}$ ])amin (Diäthanolamin) mit Thionylchlorid in Benzol in Ausbeuten von 66–76% erhalten. Bis-(2-hydroxy-äthyl-[ $2\text{-}^{14}\text{C}_{1/2}$ ])amin wurde in diesem

\* Hersteller: ASTA-WERKE AG., Chem. Fabrik, Brackwede/Westfalen. International ist Endoxan unter dem Generie-Namen „Cyclophosphamid“ bekannt.

1. K. H. SCHWEER, Chem. Bericht **95**, 1799 (1962).

2. H. ARNOLD und F. BOURSEAUX, Angew. Chemie **70**, 539 (1958).

Fall nicht wie üblich durch Umsetzung von Äthylenoxyd mit Ammoniak [3] dargestellt, da bei dieser Methode außer Diäthanolamin als Nebenprodukte Äthanol- und Triäthanolamin entstehen, die zu unerwünschten Aktivitätsverlusten führen. Weiterhin dürften sich die Nebenprodukte bei den kleinen Substanzmengen nur schlecht abtrennen lassen.

Aus diesem Grunde stellen wir Bis-(2-hydroxy-äthyl-[2-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>])-amin durch Hydrierung von Iminodiessigsäure-[1-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>]-diäthylester mit LiAlH<sub>4</sub> dar, wobei wir im Gegensatz zu den Angaben von R. F. NYSTROM und W. G. BROWN [4], nach denen man bei der Hydrierung von Estern mit LiAlH<sub>4</sub> je Mol Ester ein halbes Mol LiAlH<sub>4</sub> benötigt, die besten Ausbeuten an Bis-(2-hydroxy-äthyl-[2-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>])-amin (60–70%) erhielten, wenn wir je Estergruppe zwei Mol LiAlH<sub>4</sub> verwendeten.

Wie aus der uns zugänglichen Literatur hervorgeht, wurde die Darstellung von Iminodiessigsäurediestern nur von W. J. A. JONGKEES [5] und von H. WÄHLSTAM [6] beschrieben. JONGKEES stellte den Iminodiessigsäure-diäthylester durch Veresterung von Iminodiessigsäure, die er durch Verseifung des entsprechenden Dinitrils [7] erhielt, dar, während WÄHLSTAM Iminodiessigsäure-dimethylester aus Semicarbazid und Chloressigsäure mit anschließender Veresterung und Spaltung des Semicarbazinodiessigsäuredimethylesters synthetisierte. Beide Methoden waren wegen ihrer Umständlichkeit für unsere Synthese nicht geeignet. Andere beschriebene Methoden, nach denen zunächst Iminodiessigsäure dargestellt und dann verestert werden mußte, kamen ebenfalls nicht in Betracht. Bei der Darstellung der Iminodiessigsäure aus Ammoniak und Chloressigsäure [8] entstehen als Nebenprodukte erhebliche Mengen an Aminoessigsäure und Nitrilotriessigsäure und bei der Umsetzung von Benzylamin mit Chloressigsäure [9] und nachfolgender hydrierender Spaltung ist die Ausbeute an Iminodiessigsäure zu gering. Daher wurde aus Natriumacetat-[1-<sup>14</sup>C]Bromessigsäureäthylester-[1-<sup>14</sup>C] synthetisiert und dieser ohne ihn zu isolieren, in einem Äther-Cyclohexangemisch in Gegenwart von Triäthylamin mit destilliertem Glycinester in einer Ausbeute von 55–65% zu Iminodiessigsäure-[1-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>]-diäthylester umgesetzt.

Aus Bis-(2-chlor-äthyl-[2-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>])-amin-hydrochlorid erhielten wir das Endoxan in Ausbeuten von 50–55%. Die schon früher beschriebene erschwerte Kristallisationsfähigkeit [1] der markierten Substanz beobachteten wir auch hier; sie bot aber aufgrund der früheren Erfahrungen keine Probleme mehr.

## Beschreibung der Versuche

### 1. Natriumacetat-[1-<sup>14</sup>C].

Das Natriumacetat wurde nach bekannten Methoden [10] in einer chemischen Ausbeute von 93% und einer radiochemischen von 92% synthetisiert. Die spezifische Aktivität betrug 120  $\mu$ Ci/mg  $\cong$  9,92 mCi/mMol.

### 2. Iminodiessigsäure-[1-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>]-diäthylester

383 mg ( $\cong$  4,66 mMol) Natriumacetat-[1-<sup>14</sup>C] wurden in einer Vakuumapparatur [11] mit getrocknetem

Chlorwasserstoffgas zerlegt, die aktive Essigsäure mit 1,5 ccm inaktiver Essigsäure verdünnt und in Gegenwart von 2 Tropfen Acetanhydrid und 0,32 g rotem Phosphor mit 7 ccm ( $\cong$  110 mMol) trockenem Brom in Bromacetylbromid-[1-<sup>14</sup>C] [12] übergeführt, das mit 7,3 ccm ( $\cong$  125 mMol) abs. Alkohol zu Bromessigsäure-[1-<sup>14</sup>C]-äthylester umgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit wenig dest. Wasser verdünnt und der Bromessigsäure [1-<sup>14</sup>C]-äthylester in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.

In eine siedende Lösung von 3,18 g ( $\cong$  30,9 mMol) frisch dest. Glycinester und 3,44 g ( $\cong$  34 mMol) Triäthylamin in 80 ccm abs. Cyclohexan wurde langsam die ätherische Lösung des Bromessigsäure-[1-<sup>14</sup>C]-äthylesters eingetroppt und das Gemisch 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Triäthylaminhydrobromid wurde abgesaugt, mit wenig abs. Äther gewaschen und dann das Lösungsmittel bei leichtem Vakuum abdestilliert. Der Rückstand – Iminodiessigsäure-[1-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>]-diäthylester – wurde im Vakuum destilliert (Sdp.<sub>13</sub> 125–128° C). Chemische Ausbeute: 3,42 g (58% bez. auf einges. Essigsäure); spez. Aktivität: 7,6  $\mu$ Ci/mg  $\cong$  1,44 mCi/mMol (ca. 56% Aktivitätsausbeute).

### 3. Bis-(2-hydroxy-äthyl-[2-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>])-amin

2,75 g ( $\cong$  72,60 mMol) LiAlH<sub>4</sub> wurden in 60 ml abs. Tetrahydrofuran 15 min zum Sieden erhitzt und dann die Suspension abgekühlt. Bei Zimmertemperatur wurden 3,40 g ( $\cong$  18,15 mMol) Iminodiessigsäure-[1-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>]-diäthylester in 65 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb 45 min unter starkem Rühren zugetropft. Nach der Esterzugabe wurde 10 min zum Sieden erhitzt, unter Rühren auf Zimmertemperatur gekühlt und weitere 2 Stunden gerührt. Unter Kühlung wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ccm Wasser versetzt, der feste Rückstand abgesaugt und 42 Stunden im Soxhlet mit Tetrahydrofuran extrahiert. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Tetrahydrofuran bei leichtem Vakuum abgezogen und das Bis-(2-hydroxy-äthyl-[2-<sup>14</sup>C<sub>1/2</sub>])-amin im Vakuum destilliert (Sdp.<sub>16</sub> 163–65°). Chemische Ausbeute: 1,178 g (62,5% bez. auf einges. Ester) spez. Aktivität: 13,3  $\mu$ Ci/mg  $\cong$  1,4 mCi/mMol (61% Aktivitätsausbeute).

3. A. WÜRTZ, Liebigs Ann. Chem. **121**, 226 (1862). L. KNORR, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 909 (1897). Dtsch. Reichspatent 97102, C. **1898**, II, 523.

4. J. Amer. chem. Soc. **69**, 1197 (1947).

5. W. J. A. JONGKEES, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **27**, 287 (1908).

6. H. WÄHLSTAM, Ark. kemi **11**, 251 (1957).

7. W. ESCHWEILER, Liebigs Ann. Chemie **278**, 229 (1894).

8. W. HEINTZ, Liebigs Ann. Chem. **145**, 49 (1868).

9. B. H. CHASE und A. M. DOWNES, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3874.

10. "Isotopic Carbon" John Wiley and Sons Inc., S. 178, New York 1949.

11. R. OSTWALD, P. T. ADAMS und B. M. TOLBERT, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2425 (1952).

12. „Organic Synthesis with Isotopes“ Part I. S. 328, Interscience Publishers Inc., New York 1958.

4. Bis-(2-chlor-äthyl-[2- $^{14}\text{C}_{1/2}$ ])-amin-hydrochlorid (II)

1,172 g ( $\cong$  11,2 mMol) Bis-(2-hydroxy-äthyl-[2- $^{14}\text{C}_{1/2}$ ])-amin wurden mit 0,541 g ( $\cong$  5,15 mMol) Bis-(2-hydroxy-äthyl)-amin verdünnt und in 5 ccm abs. Benzol suspendiert. Unter kräftigem Rühren wurde etwa die Hälfte von 3,84 ccm ( $\cong$  53,3 mMol) frisch destilliertem Thionylchlorid in 3 ccm Benzol rasch zugegeben und der Rest dann langsam eingetropfelt. Nach 15 min wurde auf 80° erwärmt, wobei nach ca. 10 min das dunkel gefärbte Hydrochlorid ausfiel, das nach ca. 12stündigem Kühlen im Kühlschrank abgeseugt wurde. Nach Umkristallisieren aus Aceton

wurden 1,933 g (66% bez. auf einges. Alkohol) farblofes Bis-(2-chlor-äthyl-[2- $^{14}\text{C}_{1/2}$ ])-amin-hydrochlorid vom Schmp. 213–215° C erhalten. Spez. Aktivität: 5,04  $\mu\text{Ci}/\text{mg} \cong 900 \mu\text{Ci}/\text{mMol}$  (66% Aktivitätsausbeute).

5. 2-[Bis-(2-chlor-äthyl-[2- $^{14}\text{C}_{1/2}$ ]))-amido-1,3,2-oxazaphosphoridin-P-oxid (Endoxan) (I)

Aus 1,93 g ( $\cong$  10,8 mMol) Bis-(2-chlor-äthyl-[2- $^{14}\text{C}_{1/2}$ ])-amin-hydrochlorid erhielten wir 1,51 g ( $\cong$  50% bez. auf II) Endoxan mit einer spez. Aktivität von 3,03  $\mu\text{Ci}/\text{mg} = 845 \mu\text{Ci}/\text{mMol}$  (47% Aktivitätsausbeute).