

Gerhard W. Fischer und Karlheinz Lohs

Cytotoxische Verbindungen, V<sup>1)</sup>

## Bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-amine

Aus dem Institut für Biophysik der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Buch

(Eingegangen am 17. März 1969)

Aus Bis-[2-chlor-äthyl]-amin (HN-Lost) und Derivaten aromatischer  $\beta$ -Hydroxy-vinylketone resultieren Bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-amine **6**. Das Reaktionsverhalten dieser vinylogenen Stickstofflost-Amide wird untersucht und der Einfluß von Substituenten auf ihre Stabilität im schwach sauren Medium diskutiert.

Der therapeutische Einsatz cytostatisch aktiver  $\beta$ -Amino-alkylantien vom Stickstofflost-Typ wird durch ihre wenig spezifische Wirkung und hohe Allgemeintoxizität begrenzt. Zahlreichen Bemühungen um krebsselektivere Stickstofflost-Derivate liegt der Gedanke zugrunde, Bis-[2-chlor-äthyl]-amin (**1**, HN-Lost) durch Verknüpfung mit geeigneten Trägerstrukturen zu in vitro weitgehend inaktiven „Transportformen“<sup>2)</sup> abzuwandeln, die erst im lebenden Organismus, bevorzugt im Milieu der Krebszelle, zur aktiven Form gespalten werden können<sup>3)</sup>.

Die notwendige Desaktivierung der Lostgruppe gelingt durch verschiedenartigste *N*-Acylierung<sup>4)</sup>, doch sind mit Ausnahme weniger Verbindungen (z. B. einiger Lost-*N*-phosphamid-ester<sup>5)</sup>) die resultierenden *N*-Lost-Amide einer in-vivo-Reaktivierung nicht in geeigneter Weise zugänglich. Neben derart zu großer kann auch mangelnde Stabilität Ursache der biologischen Unwirksamkeit sein. So erleiden insbesondere viele *N*-Lost-Carbonsäureamide **2** in wäßrigem Medium eine über intramolekulare *O*-Alkylierung verlaufende Umlagerung zu inaktiven [2-Chlor-äthyl]-[2-acyloxy-äthyl]-aminen **3**<sup>4c)</sup>. Auch die cytostatische Inaktivität von *N*-Lost-Amiden der Thiocarbaminsäure ließ sich auf intramolekulare Sekundärreaktionen zurückführen<sup>6)</sup>.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über cytotoxische Verbindungen interessierte in diesem Zusammenhang die Frage, ob durch Verknüpfung von **1** mit einer vinylogenen

1) IV. Mittel.: H. Sachert und G. W. Fischer, *Studia Biophys.* **13**, 97 (1969).

2) H. Druckrey, *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 1495, 1534 (1952).

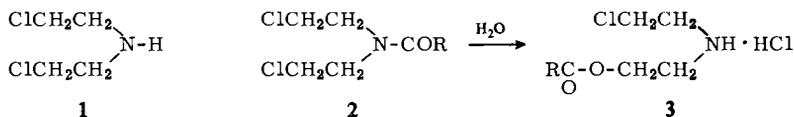
3) Zusammenfassende Darstellungen: W. C. J. Ross, *Biological Alkylating Agents*, Butterworths, London 1962; H. Arnold, *Fortschr. chem. Forsch.* **7**, 196 (1966).

4) 4a) E. R. H. Jones und W. Wilson, *J. chem. Soc. [London]* **1949**, 547; H. Brintzinger, K. Pfannstiel und H. Koddebusch, *Chem. Ber.* **82**, 389 (1949); K. A. Jensen und B. Alhede, *Acta chem. scand.* **6**, 201 (1952); 4b) R. Preussmann, *Arzneimittel-Forsch.* **8**, 9 (1958); **12**, 1119 (1962); 4c) W. C. J. Ross und J. G. Wilson, *J. chem. Soc. [London]* **1959**, 3616;

4d) Y. Kuwada, *Chem. pharmac. Bull. [Tokyo]* **8**, 77 (1960); F. D. Popp und H. Swarz, *J. org. Chemistry* **26**, 4764 (1961); A. J. Berlin und I. S. Lewi, *J. allg. Chem. (russ.)* **33**, 860 (1963), *C. A.* **59**, 7516 (1963); H. Dorn, H. Welfle und R. Liebig, *Chem. Ber.* **99**, 812 (1966).

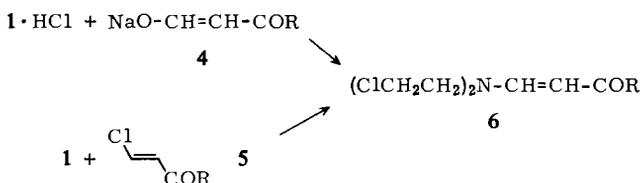
5) H. Arnold, F. Bourseaux und N. Brock, *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 143 (1961).

6) H. Dorn und M. Schütt, *Chem. Ber.* **97**, 3246 (1964).



Acylgruppierung hinreichend stabile Verbindungen als mögliche Transportformen zu erhalten sind. Dem Vinylogieprinzip<sup>7)</sup> zufolge sollten derartige Lostderivate ebenfalls weitgehend desaktivierte Wirkgruppen besitzen, ohne jedoch Folgereaktionen analog  $2 \rightarrow 3$  zu unterliegen.

Zur Überführung sek. Amine in  $\beta$ -Amino-vinylketone empfehlen sich Umsetzungen mit  $\beta$ -Hydroxy-vinylketonen<sup>8)</sup>,  $\beta$ -Chlor-vinylketonen<sup>9)</sup> oder Äthinylnketonen<sup>10)</sup>. Wie wir bereits kurz mitteilten<sup>11)</sup>, erhält man Bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-amine **6** vorteilhaft aus 1-Hydrochlorid und  $\beta$ -Hydroxy-vinylketon-Natriumsalzen **4**:



|   | R                   |   | R                          |
|---|---------------------|---|----------------------------|
| a | Phenyl              | l | 2.5-Dimethyl-phenyl        |
| b | 4-Tolyl             | m | 3.4-Dimethyl-phenyl        |
| c | 4-Fluor-phenyl      | n | 3.4-Dichlor-phenyl         |
| d | 4-Chlor-phenyl      | o | 3.4-Dimethoxy-phenyl       |
| e | 4-Brom-phenyl       | p | 2.4.5-Trimethyl-phenyl     |
| f | 4-Jod-phenyl        | q | 2.4.6-Trimethyl-phenyl     |
| g | 4-Methoxy-phenyl    | r | 2.3.5.6-Tetramethyl-phenyl |
| h | 4-Nitro-phenyl      | s | Thienyl-(2)                |
| i | 3-Nitro-phenyl      | t | Naphthyl-(1)               |
| j | Biphenyl-(4)        | u | Naphthyl-(2)               |
| k | 2.4-Dimethyl-phenyl | v | Fluorenyl-(2)              |

Bei Verwendung von Äthanol als Reaktionsmedium lassen sich **6a-v** in 47 bis 98proz. Ausbeute als farblose bis blaßgelbe kristalline Verbindungen gewinnen, denen *trans*-Konfiguration zukommt. Der sterische Verlauf erhellt sowohl aus spektroskopischen Befunden (IR: CH-Waggingschwingung bei 960–990/cm; NMR:  $J_{\text{HC}=\text{CH}}$  12,5–13 Hz) als auch aus der Tatsache, daß *trans*- $\beta$ -Chlor-vinylketone **5** mit **1** zu identischen Verbindungen führen. Der *trans*-Verlauf des letztgenannten Reaktionstyps wurde bereits in anderem Zusammenhang sichergestellt<sup>12)</sup>.

<sup>7)</sup> R. C. Fuson, Chem. Reviews **16**, 1 (1935).

<sup>8)</sup> K. Auwers und W. Susemihl, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 1072 (1930); E. Benary, ebenda **63**, 1573 (1930).

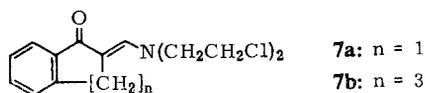
<sup>9)</sup> N. K. Kochetkov, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR., Abt. chem. Wiss. **1953**, 991, C. A. **49**, 2308 (1955); N. K. Kochetkov, M. Ivanova und A. N. Nesmejanov, ebenda **1956**, 676, C. A. **51**, 1830 (1957); G. Opitz und M. Kleemann, Liebigs Ann. Chem. **665**, 114 (1963).

<sup>10)</sup> K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones und B. C. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1946**, 45; K. Bowden, E. A. Braude und E. R. H. Jones, ebenda **1946**, 945.

<sup>11)</sup> G. W. Fischer und Kh. Lohs, Z. Chem. **8**, 144 (1968).

<sup>12)</sup> W. R. Benson und A. E. Pohland, J. org. Chemistry **29**, 385 (1964).

Analog **6** resultieren aus entsprechenden Hydroxymethylenverbindungen des Indanons-(1) und Benzsuberons-(1) die *N*-Lost-Derivate **7a** und **7b**.



IR- und UV-spektroskopische Angaben über die dargestellten Verbindungen **6** finden sich in der Tab. auf S. 3146.

### Reaktionsverhalten vinyloger Bis-[2-chlor-äthyl]-amide

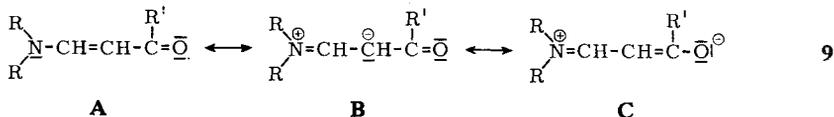
Wie die geringe Chlorid-Abspaltbarkeit<sup>13)</sup> (unter den Standardbedingungen nach Ross<sup>14)</sup> <1%) zeigt, besitzen *N*-acylvinylierte Stickstofflose **6** stark desaktivierte Wirkgruppen. Da mithin ein cytostatischer Effekt nur durch Abspaltung von HN-Lost **1** erwartet werden kann, untersuchten wir das hydrolytische Verhalten von **6** bei verschiedenen pH-Werten.

Die Spaltung der N—C-Bindung gemäß



läßt sich auf Grund hinreichend unterschiedlicher UV-Absorption von **6** und der Hydroxyvinylketone **8** spektrophotometrisch verfolgen. Man findet, daß Verbindungen vom Typ **6** im neutralen und schwach basischen Bereich (pH 7–9) erwartungsgemäß weitgehend stabil sind, im sauren Medium dagegen in Abhängigkeit vom pH-Wert und vom Substituenteneinfluß mehr oder weniger schnell hydrolysiert werden. Abbild. 1 zeigt ein charakteristisches Hydrolyseprofil der monosubstituierten Derivate **6a–i** für pH 4,9, ausgedrückt in prozentualem Extinktionsverlust der langwelligeren UV-Bande. Abbild. 2 gibt bei gleichen Bedingungen das Hydrolyseverhalten der Verbindungen **6j–v** wieder. Die im dargestellten Zeitraum (10 Stdn.) nahezu linear verlaufende Extinktionsabnahme läßt bei weiterem Fortschreiten der Hydrolyse einen logarithmischen Abfall erkennen (entsprechend einer Reaktion erster Ordnung pseudomonomolekularen Charakters).

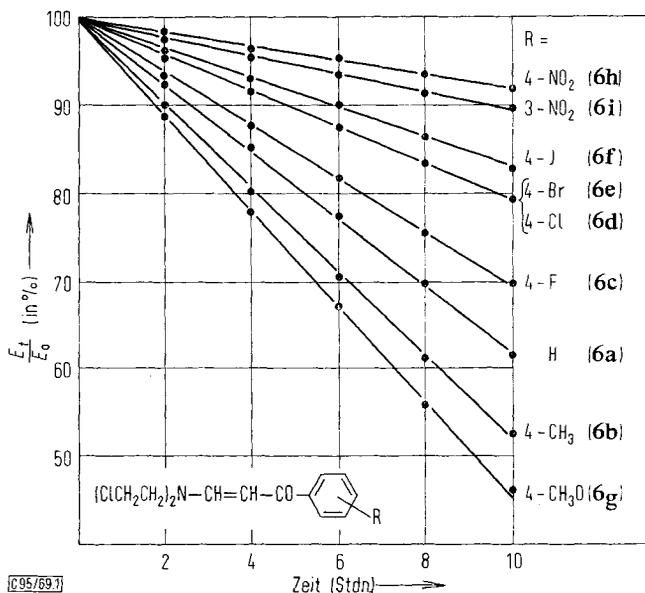
Wie aus Abbild. 1 hervorgeht, erfahren die Hydrolysegeschwindigkeiten von **6a–i** eine Abstufung nach den *Hammetschen*  $\sigma$ -Werten<sup>15)</sup> im Sinne einer Reaktionsbeschleunigung durch elektronenspendende und einer Verzögerung durch elektronenanziehende Substituenten. Dieser Befund kommt Vorstellungen über den Hydrolysemechanismus entgegen. Als ambifunktionelle nucleophile Systeme bieten  $\beta$ -Amino-vinylketone gemäß Mesomerie **9A–C** einer Protonenkatalyse drei Angriffsmöglichkeiten: das Stickstoff-, Sauerstoff- und  $\alpha$ -Kohlenstoffatom.



<sup>13)</sup> Über Zusammenhänge zwischen Chlorid-Abspaltbarkeit und cytostatischer Wirkung von *N*-Lost-Derivaten vgl. l.c.<sup>4b)</sup> sowie R. Preussmann, Arzneimittel-Forsch. **8**, 638 (1958); **12**, 260 (1962).

<sup>14)</sup> W. C. J. Ross, J. chem. Soc. [London] **1949**, 183.

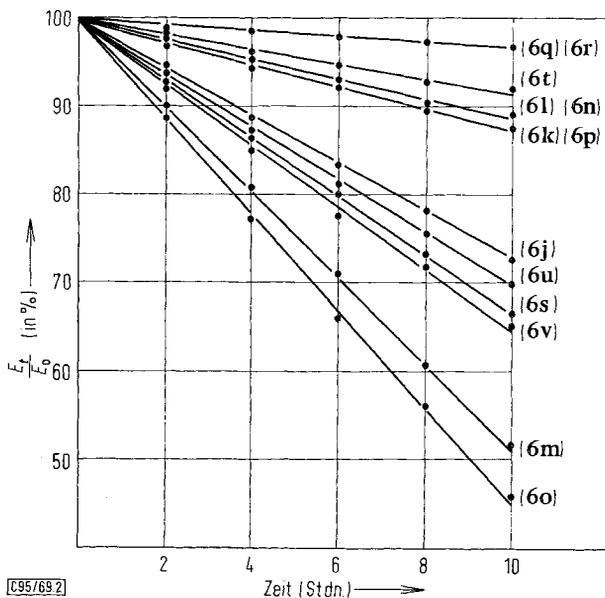
<sup>15)</sup> L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry, McGraw Hill Book Co., Inc., New York 1940; H. H. Jaffé, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).



[C95/69.7]

Abbild. 1. Hydrolyse der *N*-Lost-Derivate **6a–i** bei pH 4.9 ( $4.0 \cdot 10^{-5} m$ , Walpole-Puffer/Äthanol 1:1,  $T = 20^\circ$ ).

$E_0$  = Anfangsextinktion,  $E_t$  = Extinktion zur Zeit  $t$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{E_0}$  ( $m\mu$ ): **6a** (342), **6b** (343), **6c** (342), **6d** (346), **6e** (347), **6f** (348), **6g** (344), **6h** (371), **6i** (347)

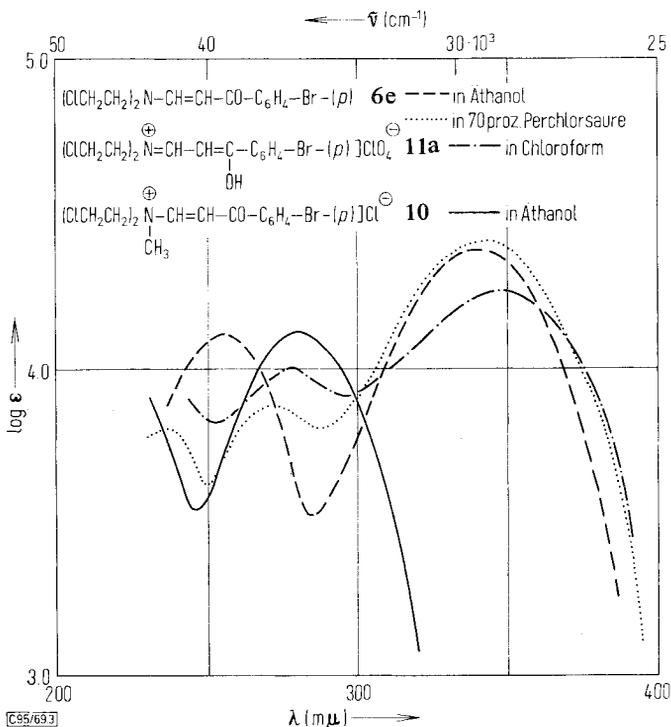


[C95/69.2]

Abbild. 2. Hydrolyse der *N*-Lost-Derivate **6j–v** bei pH 4.9 (Bedingungen s. Abbild. 1).  $\lambda_{\text{max}}^{E_0}$  ( $m\mu$ ): **6j** (350), **6k** (304), **6l** (304), **6m** (342), **6n** (349), **6o** (349), **6p** (304), **6q** (301), **6r** (301), **6s** (354), **6t** (306), **6u** (347), **6v** (354)

Eine Reihe experimenteller Untersuchungen bestätigt theoretische Überlegungen<sup>16)</sup>, nach denen auf Grund der zunehmenden Nucleophilie  $C < N < O$  sowie infolge geringsten Mesomerieverlustes elektrophile Agentien bevorzugt am Sauerstoff angreifen sollten. So konnte bei verschiedenartigen Verbindungen vom Typ **9** IR-<sup>17)</sup>, NMR-<sup>18)</sup> oder UV-spektroskopisch<sup>19)</sup> eine *O*-Protonierung nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit HMO-theoretischen Berechnungen<sup>20)</sup> ergab die NMR-spektroskopisch verfolgte Kinetik der Protonierung von  $\beta$ -Dimethylamino-acrolein (**9**,  $R = CH_3$ ,  $R' = H$ ), daß die *O*-protonierte Form sich nicht nur schneller bildet, sondern auch stabiler als die *N*- bzw. *C*-protonierte Form ist<sup>21)</sup>.

Im Falle der *N*-Lost-Derivate **6** erlauben IR- und NMR-Spektren keine eindeutigen Aussagen über die Protonierungsposition<sup>22)</sup>. Die aus **6** mittels starken Mineralsäuren z. T. kristallin isolierbaren Salze geben sich jedoch UV-spektroskopisch als *O*-protonierte Verbindungen **11** zu erkennen. Wie Abbild. 3 am Beispiel **6e** bzw. **11a**



Abbild. 3. UV-Spektren der Verbindungen **6e**, **10** und **11a**

16) R. Gompper, *Angew. Chem.* **76**, 412 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 560 (1964).

17) N. J. Leonard und J. A. Adamcik, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 595 (1959).

18) A. R. Katritzky und R. A. Y. Jones, *Chem. and Ind.* **1961**, 722; A. R. Katritzky und R. E. Reavill, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 753.

19) G. H. Alt und A. J. Speziale, *J. org. Chemistry* **30**, 1407 (1965).

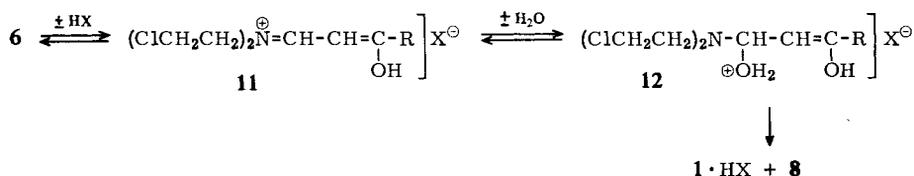
20) H. E. A. Kramer, *Liebigs Ann. Chem.* **696**, 28 (1966).

21) H. E. A. Kramer, *Liebigs Ann. Chem.* **696**, 15 (1966).

22) In Verbindungen vom Typ **9** ( $R = CH_3$ ,  $R' = C_6H_5$ ) erfolgt die Rotation um die  $C^{\beta}-N$ -Bindung bereits so leicht, daß bei Raumtemp. nur ein einziges NMR-Signal für die H-Atome der Dialkylaminogruppe auftritt und daher nicht ermittelt werden kann, welches Salz bevorzugt entsteht<sup>21)</sup>. Über Schwierigkeiten der IR-spektroskopischen Strukturzuordnung vgl. I. c.<sup>17)</sup>.

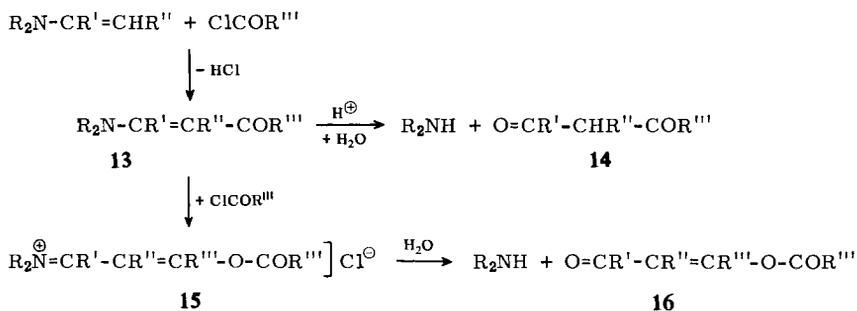
(R = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = ClO<sub>4</sub>) zeigt<sup>23)</sup>, bleibt bei der Salzbildung (z. B. auch beim Lösen von **6e** in 70proz. Perchlorsäure) die langwellige UV-Absorptionsbande nahezu unverändert erhalten. Damit ist eine *N*- bzw. *C*-Protonierung ausgeschlossen, die das konjugierte System verkürzen bzw. aufheben würde. Als Beweis hierfür steht die wesentlich kürzerwellige Hauptbande der auf definiertem Wege<sup>24)</sup> erhaltenen quartären *N*-Methyl-Verbindung **10**, die als Modell eines *N*-protonierten Salzes gelten darf (vgl. l.c.<sup>19)</sup>).

Die protonenkatalysierte Hydrolyse der vinylogenen *N*-Lost-Amide läßt sich demnach über eine konjugierte Säure der Struktur **11** mit anschließender Wasseranlagerung am β-C-Atom zu **12** formulieren:



Da elektronenspendende (bzw. elektronenanziehende) Substituenten die Elektronendichte am Carbonylsauerstoff erhöhen (bzw. erniedrigen), findet die Abstufung der Hydrolysegeschwindigkeiten von **6a**–**i** (s. Abbild. 1) eine plausible Erklärung.

Präparative Bedeutung kommt der Hydrolyse vinyloger Carbonamide bei der α-Acylierung von Ketonen via Enamine zu<sup>25, 26)</sup>: Die sich primär aus Enamin und Säurechlorid bildenden Acyl-enamine **13** werden durch Mineralsäure unter Abspaltung sek.amins zu 1,3-Diketonen **14** zerlegt, wobei eine **11** analoge konjugierte Säure durchlaufen werden dürfte. Hierfür spricht insbesondere die Tatsache, daß bei Anwesenheit überschüssigen Säurechlorids Enol-ester vom Typ **16** (z. B. R', R'' = -[CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-, n = 3, 4; R''' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) entstehen, deren Bildung durch *O*-Acylierung von **13** zu **15** und nachfolgende Hydrolyse erklärt wird<sup>26a, 26c)</sup>.



<sup>23)</sup> **11a** wurde in Chloroform vermessen, da in Äthanol merkliche Deprotonierung erfolgt.

<sup>24)</sup> G. W. Fischer und Kh. Lohs, Z. Chem. **8**, 416 (1968).

<sup>25)</sup> G. Stork, R. Terrell und J. Szmuszkovicz, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2029 (1954); G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrell, ebenda **85**, 207 (1963).

<sup>26)</sup> <sup>26a)</sup> S. Hünig, E. Benzig und E. Lücke, Chem. Ber. **90**, 2833 (1957); <sup>26b)</sup> S. Hünig, E. Lücke und E. Benzig, ebenda **91**, 129 (1958); S. Hünig und E. Lücke, ebenda **92**, 652 (1959); <sup>26c)</sup> S. Hünig und W. Lendle, ebenda **93**, 909 (1960); <sup>26d)</sup> S. Hünig und W. Lendle, ebenda **93**, 913 (1960); S. Hünig und W. Eckardt, ebenda **95**, 2493 (1962); S. Hünig und W. Salzwedel, ebenda **99**, 823 (1966).

Abbild. 2 verdeutlicht die durch *o*-ständige Methylgruppen bedingte sterische Verzögerung: Am langsamsten reagieren **6q** und **6r** mit zwei *o*-ständigen Methylgruppen, gefolgt von **6k**, **6l** und **6p** mit je einer *o*-Methylgruppe, während das sterisch nicht gehinderte 3,4-Dimethyl-Derivat **6m** um das Mehrfache schneller reagiert.

Die saure Hydrolyse substituierter Benzamide ist in ähnlicher Weise von sterischen Faktoren abhängig, die polaren Substituenteneffekte sind dagegen relativ klein<sup>27)</sup>. — Die Stabilität von mit **6** vergleichbaren *N*-Lost-Derivaten (Addukte von **1** an substituierte Propiolsäure-ester) wurde unlängst von Papanastassiou und Mitarbb.<sup>28)</sup> untersucht.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheitzisch nach Boetius bestimmt. IR-Spektren wurden in KBr mit dem Zeiss-Spektrometer UR 10, UV-Spektren mit dem Spektrophotometer Unicam SP 800 aufgenommen.

### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-aminen **6**

a) Aus Bis-[2-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid (**1**·HCl) und  $\beta$ -Hydroxy-vinylketon-Natriumsalzen **4**: 8.93 g (0.05 Mol) **1**·HCl werden mit 0.05 Mol **4**<sup>29)</sup> in 50 ccm Äthanol 10 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Ein Teil der Verbindungen scheidet sich bereits hierbei kristallin ab. In jedem Falle wird dem Reaktionsgemisch Wasser zugesetzt, bis keine Ausfällung bzw. Trübung mehr erfolgt. Zunächst ölig anfallende Reaktionsprodukte werden in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Entfernen von Lösungsmittelsuren i. Vak. kristallisieren die verbleibenden Öle beim Anreiben. Zur Reinigung wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert (Tab. S. 3146).

b) Aus **1**·HCl und *trans*- $\beta$ -Chlor-vinylketonen **5**: Zu 8.93 g (0.05 Mol) **1**·HCl und 0.05 Mol  $\beta$ -Chlor-vinylketon **5**<sup>30)</sup> in 30 ccm Äthanol werden unter Rühren und Eiskühlung 3.99 g (0.1 Mol) NaOH in 10 ccm Wasser langsam zugetropft. Die Abscheidung der Reaktionsprodukte und weitere Aufarbeitung erfolgt analog a).

2-[Bis-(2-chlor-äthyl)-aminomethylen]-indanon-(1) (**7a**): Aus dem Natriumsalz des 2-Hydroxymethylen-indanons-(1)<sup>31)</sup> und **1**·HCl analog **6**. Ausb. 77%. Farblose Nadeln (aus Äthanol); Schmp. 215° (Zers.).

IR:  $\nu$ CO bei 1675/cm.

UV (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 350 (4.40), 297 (3.48), 254 (3.92), 210 (4.01) m $\mu$ .

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO (284.2) Ber. C 59.17 H 5.32 Gef. C 59.24 H 5.31

2-[Bis-(2-chlor-äthyl)-aminomethylen]-benzuberon-(1) (**7b**): Analog **7a** aus dem Natriumsalz des 2-Hydroxymethylen-benzuberons-(1). Ausb. 45%. Farblose Kristalle (aus Äthanol); Schmp. 98°.

IR:  $\nu$ CO bei 1650/cm.

UV (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 345 (4.20), 250 (3.81), 210 (3.93) m $\mu$ .

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO (312.3) Ber. C 61.55 H 6.13 Gef. C 61.43 H 6.08

<sup>27)</sup> E. E. Reid, Amer. chem. J. **21**, 284 (1899); **24**, 397 (1900).

<sup>28)</sup> Z. P. Papanastassiou, R. J. Bruni und E. White, J. med. Chem. **10**, 701 (1967).

<sup>29)</sup> Die Natriumsalze **4** wurden in bekannter Weise durch Esterkondensation von Acetophenonen mit Ameisensäure-äthylester gewonnen; vgl. L. Claisen und L. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 1135 (1888); E. Benary, ebenda **61**, 2252 (1928).

<sup>30)</sup> A. E. Pohland und W. R. Benson, Chem. Reviews **66**, 161 (1966).

<sup>31)</sup> S. Ruhemann und S. J. Levy, J. chem. Soc. [London] **101**, 2546 (1912).

## Bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-amine 6

| Bis-[2-chlor-äthyl]-                               | % Ausb. | Schmp.                                  | νCO [cm <sup>-1</sup> ] | λ <sub>max</sub> <sup>a)</sup> [mμ] (log ε)                                      | Summenformel (Mol.-Gew.)   | Analyse    |              |
|--|---------|---|-------------------------|--|--|------------|--------------|
|  |         |   |                         |  |  | C          | H            |
| -[2-benzoyl-vinyl]-amin (6a)                       | 85      | 63°<br>Nadeln<br>(Äther)                | 1645                    | 336 (4.34)<br>245 (3.92)<br>207 (3.81)   | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(272.2)                            | Ber. 57.37 | 5.56<br>5.58 |
| -[2- <i>p</i> -toluoyl-vinyl]-amin (6b)            | 88      | 70°<br>Blättchen<br>(50proz. Äthanol)   | 1644                    | 337 (4.38)<br>260 (3.90)<br>214 (3.87)   | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(286.2)                            | Ber. 58.75 | 5.99<br>5.92 |
| -[2-(4-fluor-benzoyl)-vinyl]-amin (6c)             | 71      | 78°<br>(Äther)                          | 1646                    | 335 (4.36)<br>247 (3.92)<br>212 (3.94)   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FNO<br>(290.2)                           | Ber. 53.81 | 4.86<br>4.86 |
| -[2-(4-chlor-benzoyl)-vinyl]-amin (6d)             | 90      | 100°<br>Blättchen<br>(Äthanol)          | 1647                    | 340 (4.34)<br>253 (4.04)<br>213 (3.94)   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO<br>(306.6)                            | Ber. 50.92 | 4.60<br>4.83 |
| -[2-(4-brom-benzoyl)-vinyl]-amin (6e)              | 98      | 114.5°<br>Würfel<br>(Äthanol)           | 1646                    | 341 (4.39)<br>255 (4.12)<br>220 (3.86)   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> BrCl <sub>2</sub> NO<br>(351.1)                          | Ber. 44.47 | 4.02<br>4.26 |
| -[2-(4-jod-benzoyl)-vinyl]-amin (6f)               | 79      | 127°<br>Nadeln<br>(Äthanol)             | 1647                    | 342 (4.38)<br>267 (3.99)<br>220 (3.86)   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> JNO<br>(398.1)                           | Ber. 39.22 | 3.55<br>3.57 |
| -[2-(4-methoxy-benzoyl)-vinyl]-amin (6g)           | 77      | 97°<br>Blättchen<br>(Benzol)            | 1641                    | 337 (4.43)<br>281 (3.89)<br>223 (3.95)   | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub><br>(302.2)               | Ber. 55.64 | 5.67<br>5.48 |
| -[2-(4-nitro-benzoyl)-vinyl]-amin (6h)             | 47      | 106°<br>gelbe<br>Blättchen<br>(Äthanol) | 1642                    | 365 (4.11)<br>247 (4.18)<br>206 (3.89)   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>(317.2) | Ber. 49.23 | 4.45<br>4.75 |
| -[2-(3-nitro-benzoyl)-vinyl]-amin (6i)             | 54      | 91°<br>gelbe Nadeln<br>(Äthanol)        | 1652                    | 343 (4.28)<br>235 (4.23)   | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub><br>(317.2) | Ber. 49.23 | 4.45<br>4.67 |
| -[2-(4-phenyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6j)            | 82      | 122.5°<br>Nadeln<br>(Äthanol)           | 1635                    | 344 (4.36)<br>285 (4.13)<br>217 (4.06)<br>207 (4.17)                             | C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(348.3)                            | Ber. 65.53 | 5.50<br>5.53 |
| -[2-(2,4-dimethyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6k)        | 82      | 77°<br>(Äther)                          | 1645                    | 302 (4.32)<br>262 (3.40)<br>213 (3.90)   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(300.2)                            | Ber. 60.01 | 6.38<br>6.56 |
| -[2-(2,5-dimethyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6l)        | 80      | 65°<br>(Äther)                          | 1650                    | 301 (4.30)<br>262 (3.54)<br>213 (3.90)   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(300.2)                            | Ber. 60.01 | 6.38<br>6.54 |
| -[2-(3,4-dimethyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6m)        | 64      | 78°<br>(Benzol)                         | 1642                    | 336 (4.36)<br>264 (3.86)<br>213 (3.97)   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(300.2)                            | Ber. 60.01 | 6.38<br>6.32 |
| -[2-(3,4-dichlor-benzoyl)-vinyl]-amin (6n)         | 75      | 68.5°<br>Nadeln<br>(Äther)              | 1640                    | 346 (4.32)<br>253 (4.05)<br>217 (4.14)   | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>4</sub> NO<br>(341.1)                            | Ber. 45.89 | 3.85<br>3.84 |
| -[2-(3,4-dimethoxy-benzoyl)-vinyl]-amin (6o)       | 72      | 94°<br>Nadeln<br>(Benzol)               | 1645                    | 343 (4.45)<br>280 (3.74)<br>235 (4.06)   | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub><br>(332.2)               | Ber. 54.23 | 5.77<br>5.55 |
| -[2-(2,4,5-trimethyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6p)     | 74      | 108°<br>(Benzol/Äther)                  | 1630                    | 300 (4.25)<br>215 (3.90)   | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(314.3)                            | Ber. 61.15 | 6.74<br>6.93 |
| -[2-(2,4,6-trimethyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6q)     | 85      | 124°<br>(Benzol)                        | b)                      | 297 (4.45)<br>215 (3.90)<br>207 (3.93)   | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(314.3)                            | Ber. 61.15 | 6.74<br>6.77 |
| -[2-(2,3,5,6-tetramethyl-benzoyl)-vinyl]-amin (6r) | 58      | 110°<br>(Äther)                         | b)                      | 297 (4.43)<br>215 (3.97)<br>208 (4.00)   | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(328.3)                            | Ber. 62.20 | 7.06<br>6.89 |
| -[2-(thenoyl-(2)-vinyl)-amin (6s)                  | 69      | 51°<br>Nadeln<br>(Äther)                | 1639                    | 347 (4.32)<br>289 (3.65)<br>263 (3.74)<br>214 (3.40)                             | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NOS<br>(278.2)                           | Ber. 47.49 | 4.71<br>4.89 |
| -[2-(naphthoyl-(1)-vinyl)-amin (6t)                | 79      | 99.5°<br>(Benzol)                       | 1641                    | 304 (4.25)<br>221 (4.60)   | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(322.2)                            | Ber. 63.37 | 5.32<br>5.06 |
| -[2-(naphthoyl-(2)-vinyl)-amin (6u)                | 56      | 99.5°<br>Nadeln<br>(Benzol)             | 1642                    | 340 (4.36)<br>293 (3.48)<br>283 (4.00)<br>251 (4.38)<br>245 (4.32)<br>215 (4.51) | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(322.2)                            | Ber. 63.37 | 5.32<br>5.14 |
| -[2-(fluoren-carboyl-(2)-vinyl)-amin (6v)          | 51      | 153°<br>Nadeln<br>(Benzol)              | 1633                    | 349 (4.48)<br>317 (4.25)<br>210 (4.01)   | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO<br>(360.3)                            | Ber. 66.67 | 5.32<br>5.42 |

a) In Äthanol.

b) Keine sichere Zuordnung möglich.

*Bis-[2-chlor-äthyl]-[2-(4-brom-benzoyl)-vinyl]-amin-hydroperchlorat 11a*: Zu 0.2 g **6e** in 1 ccm Aceton gibt man einige Tropfen 70proz. *Perchlorsäure* und bringt durch Ätherzugabe unter Reiben **11a** zur Abscheidung. Gelbe Kristalle (aus Aceton/Äther); Schmp. 111.5–112°.

UV (in  $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 349 (4.21), 277 (4.01) m $\mu$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{NO}[\text{ClO}_4]$  (451.6) Ber. C 34.58 H 3.35 N 3.10

Gef. C 34.75 H 3.18 N 2.98

*Spektrophotometrische Verfolgung der Hydrolyse von 6*:  $8.0 \cdot 10^{-5}$  molare äthanolische Lösungen von **6** werden mit gleichen Volumina Walpole-Puffer (1 m  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ , 1 m HCl) vom pH 4.0 versetzt, wobei sich ein pH-Wert von 4.9 einstellt. Die Extinktion der bei 20° gehaltenen Proben wird in Abständen von 2 Stdn. bei den in den Abbild. 1 und 2 angegebenen Wellenlängen gemessen.

[95/69]