

Gerhard W. Fischer und Karlheinz Lohs

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

## Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-ammoniumsalze

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

(Eingegangen am 25. August 1969)

Die *N*-Acylvinylierung des Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-amins (**2**) mittels Äthynylketonen oder  $\beta$ -Chlor-vinylketonen führt zu Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-ammoniumsalzen **9**. Die Reaktivität dieser quartären Stickstofflost-Verbindungen wird an der Hydrolysegeschwindigkeit der Chloräthyl-Gruppen gemessen.

Cytotoxic Compounds, VI<sup>1)</sup>

### Methyl-bis-[2-chloroethyl]-[2-acylvinyl]-ammonium Salts

*N*-Acylvinylation of methyl-bis-[2-chloroethyl]-amine by ethynyl ketones or  $\beta$ -chlorovinyl ketones leads to methyl-bis-[2-chloroethyl]-[2-acylvinyl]-ammonium salts **9**. The reactivity of these quarternary nitrogen mustard compounds is characterized by the rate of hydrolysis of the chloroethyl groups.

$\beta$ -Amino-alkylantien vom Stickstofflost-Typ **1** bzw. **2** entfalten ihre alkylierende Wirkung bekanntlich als Folge einer Nachbargruppen-Wechselwirkung über Äthylenimonium-Ionen **3**<sup>2)</sup>, so daß durch Veränderung der Basizität des Stickstoffatoms Einfluß auf die Reaktivität derartiger Verbindungen genommen werden kann. Hiervon macht man insbesondere bei Versuchen Gebrauch, das cancerostatisch wirksame Bis-[2-chlor-äthyl]-amin (**1**, HN-Lost) durch *N*-Substitution mit elektronenanziehenden Gruppen (z. B. Acyl-Resten) zu in vitro weitgehend inaktiven „Transportformen“<sup>3)</sup> zu entgiften, die erst im lebenden Organismus, bevorzugt im Milieu der Krebszellen, zur aktiven Form gespalten werden können<sup>4)</sup>.

Auf Grund der blockierten Äthylenimoniumionen-Bildung sollten in diesem Sinne auch Quartärsalze **4** des Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-amins (**2**, *N*-Methyl-Lost) Transportform-Eigenschaften erwarten lassen, falls der Substituent R in vivo abspaltbar ist oder eine anderweitige Reaktivierung ermöglicht. Einer solchen ist z. B. das therapeutisch verwendete Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-amin-*N*-oxid-hydrochlorid (**4**, R = OH, X = Cl; Mitomen®) zu-

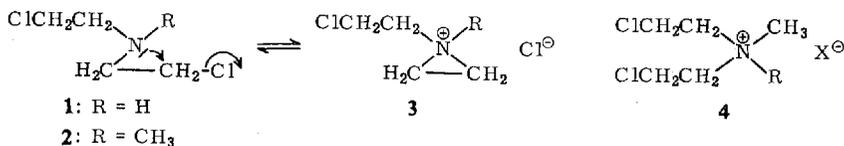
<sup>1)</sup> V. Mitteil.: G. W. Fischer und Kh. Lohs, Chem. Ber. **102**, 3139 (1969).

<sup>2)</sup> C. Golumbic, J. S. Fruton und M. Bergmann, J. org. Chemistry **11**, 518 (1946); C. Golumbic und M. Bergmann, ebenda **11**, 536 (1946); J. S. Fruton und M. Bergmann, ebenda **11**, 543 (1946); C. Golumbic, M. A. Stahmann und M. Bergmann, ebenda **11**, 550 (1946); J. S. Fruton, W. H. Stein und M. Bergmann, ebenda **11**, 559 (1946).

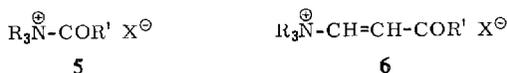
<sup>3)</sup> H. Druckrey, Dtsch. med. Wschr. **77**, 1495, 1534 (1952).

<sup>4)</sup> Zusammenfassende Darstellungen: W. C. J. Ross, Biological Alkylating Agents, Butterworth, London 1962; H. Arnold, Fortschr. chem. Forsch. **7**, 196 (1966).

gänglich<sup>5,6</sup>), das bei stark verminderter Toxizität eine ähnliche cytotostatische Wirkung wie **2** besitzt<sup>7</sup>). Dagegen erwiesen sich Quartärsalze vom Typ **4**, R = CH<sub>3</sub><sup>8</sup>), CH<sub>2</sub>-O-Aryl<sup>9</sup>), offenbar infolge mangelnder Entalkylierungstendenz, als cytotostatisch unwirksam<sup>10</sup>).

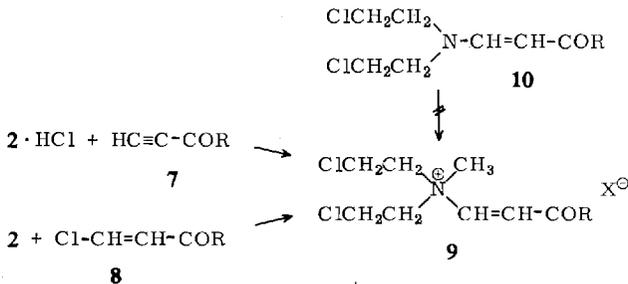


Eine reversible Quartärsalzbildung tertiärer Amine bietet ihre Überführung in Carbonamidiumsals **5**<sup>11</sup>) oder in deren Vinyloge **6**. Während erstere freilich — als seit langem postulierte Zwischenprodukte tert.-amin-katalysierter Säurehalogenidreaktionen<sup>13</sup>) — äußerst instabil sind und bisher nur in wenigen Fällen isoliert werden konnten<sup>12,14,15</sup>), stellen die aus Äthynylketonen<sup>16-18</sup>) oder  $\beta$ -Chlor-vinylketonen<sup>17,19-22</sup>) erhältlichen Vinylogen **6** hinreichend beständige Verbindungen dar, die mit geeigneten Nucleophilen unter Freigabe des tertiärenamins zu reagieren vermögen<sup>23</sup>).



- 5) I. Aiko, S. Owari und M. Torigoe, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **72**, 1297 (1952), C. A. **47**, 1289 (1953); vgl. M. A. Stahmann und M. Bergmann, J. org. Chemistry **11**, 586 (1946).
- 6) H. Arnold, N. Brock und H.-J. Hohorst, Arzneimittel-Forsch. **7**, 735 (1957).
- 7) M. Ishidate, K. Kobayashi, Y. Sakuray, H. Sato und T. Yoshida, Proc. Japan Acad. **27**, 493 (1951), C. A. **46**, 4662 (1952).
- 8) B. H. Landing, A. Goldin, H. A. Noe, B. Goldberg und D. M. Shapiro, Cancer **2**, 1055 (1949).
- 9) M. Wunderwald und W. Ozegowski, J. prakt. Chem. [4] **19**, 238 (1963).
- 10) Eine Zusammenstellung von über 2200 Stickstofflost-Verbindungen, darunter verschiedene quartäre N-Lost-Salze, findet sich mit Angabe der NSC-Screening-Nummern bei R. P. Bratzel, R. B. Ross, Th. H. Goodridge, W. T. Huntress, M. T. Flather und D. E. Johnson, Cancer Chemotherapy Reports **26**, 1 (1963).
- 11) Der Nomenklatur für Oniumsalze (vgl. H. Remy, Angew. Chem. **68**, 612 (1956)) folgend, werden quartäre N-Acyl-ammoniumsalze vom Typ **5** als Carbonamidiumsals bezeichnet<sup>12</sup>).
- 12) F. Klages und E. Zange, Liebigs Ann. Chem. **607**, 35 (1957).
- 13) M. L. Bender, Chem. Reviews **60**, 53 (1960).
- 14) G. B. Payne, J. org. Chemistry **31**, 718 (1966).
- 15) K. C. Murdock, J. org. Chemistry **33**, 1367 (1968).
- 16) C. J. Cavallito, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4159 (1955).
- 17) G. W. Fischer, Z. Chem. **8**, 269 (1968).
- 18) G. W. Fischer, Chem. Ber. **102**, 2609 (1969).
- 19) V. T. Klimko, A. J. Chorlin, V. A. Michalev, A. P. Skoldinov und N. K. Kochetkov, J. allg. Chem. (russ.) **27**, 62 (1957), C. A. **51**, 1202 (1957).
- 20) A. N. Nesmejanov und M. I. Rybinskaja, Ber. Akad. Wiss. UdSSR **115**, 315 (1957), C. A. **52**, 7158 (1958).
- 21) N. K. Kochetkov, E. J. Nifantjev und L. Nifantjeva, J. allg. Chem. (russ.) **30**, 241 (1960), C. A. **54**, 22606 (1960).
- 22) W. R. Benson und A. E. Pohland, J. org. Chemistry **29**, 385 (1964).
- 23) A. E. Pohland und W. R. Benson, Chem. Reviews **66**, 161 (1966).

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über vinyloge *N*-Lost-Amide<sup>1)</sup> interessierte daher die Frage, inwieweit vinyloge Carbonamidiums Salze als mögliche Transportformen tertiärer Lostamine in Betracht kommen. Wie wir bereits kurz berichteten<sup>24)</sup>, führt die Acylvinylierung des *N*-Methyl-Lostes **2** glatt zu den quartären Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-ammoniumsalzen **9**. Das als Perchlorat isolierbare vinyloge Formamidiums Salz **9a** resultiert nach einem unlängst zur Formylvinylierung tertiärer Amine mitgeteilten Verfahren<sup>17,18)</sup> durch Addition von **2**·HCl an Propargylaldehyd (**7**, R = H). Analog setzt sich Phenyläthynylketon (**7**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) in äthanolischer Lösung mit **2**·HCl zum Quartärsalz **9b** um. Letzteres ist identisch mit der aus **2** und [β-Chlor-vinyl]-phenyl-keton (**8**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) entstehenden Verbindung. In gleicher Weise erhält man die kernsubstituierten Vertreter **9c–j** sowie **9k** vor-



	R	X
<b>a</b>	H	ClO <sub>4</sub>
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl
<b>c</b>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>d</b>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>e</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>f</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>g</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>h</b>	4-J-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>i</b>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl
<b>j</b>	3.4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Cl
<b>k</b>	α-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	Cl

teilhaft aus **2** und entsprechenden β-Chlor-vinylketonen **8**. Dagegen sind Quartärsalze vom Typ **9** nicht durch *N*-Alkylierung der ihnen formal zugrunde liegenden vinylogen Stickstofflost-Amide **10** zugänglich, da diese, wie in Mitteil. V<sup>1)</sup> dargelegt, dem Verhalten α,β-ungesättigter β-Amino-carbonylverbindungen<sup>25)</sup> folgen und elektrophile Partner bevorzugt am Sauerstoff addieren.

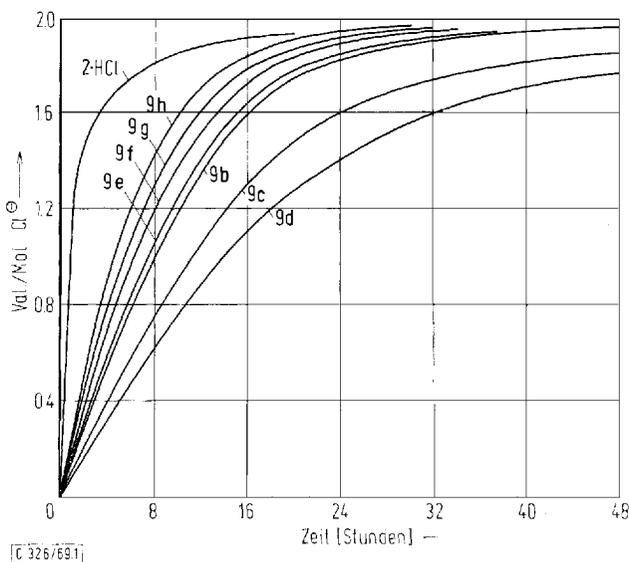
<sup>24)</sup> G. W. Fischer und Kh. Lohs, Z. Chem. **8**, 416 (1968).

<sup>25)</sup> N. J. Leonard und J. A. Adamcik, J. Amer. chem. Soc. **81**, 595 (1959); H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961); H. Brederbeck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem. Ber. **96**, 1350 (1963); R. Gompper, Angew. Chem. **76**, 412 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 560 (1964); G. H. Alt und A. J. Speziale, J. org. Chemistry **29**, 749 (1964), **30**, 1407 (1965); H. E. A. Kramer, Liebigs Ann. Chem. **696**, 15, 28 (1966); H. Brederbeck, F. Effenberger, D. Zeyfang und K.-A. Hirsch, Chem. Ber. **101**, 4036 (1968).

Die in Ausbeuten bis zu 68% anfallenden Salze **9** bilden farblose, wasserlösliche Verbindungen, die sich mit Ausnahme von **9a** gut als schwerlösliche Pikrate charakterisieren lassen. Dem für die *N*-Acylvinylierung tertiärer Amine gesicherten *trans*-Verlauf<sup>17,18,22</sup> entsprechend, liegen **9a**–**k** *trans*-konfiguriert vor (IR: CH-Wagging-schwingung bei 954–978/cm). IR-Absorptionen bei 1649/cm (**9a**) bzw. 1627 bis 1638/cm (**9b**–**k**) belegen die Präsenz der C=C-Doppelbindung, Banden bei 1710/cm (**9a**) bzw. 1682–1698/cm (**9b**–**k**) die der Carbonylgruppe. Im UV-Bereich geben **9b**–**k** gut ausgeprägte Zweibandenspektren, bestehend aus der K-Bande des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylsystems (um 220 m $\mu$ ) und der längerwelligen Absorption des konjugiert verknüpften Aryl-Restes. Letztere wird erwartungsgemäß durch mesomerieaktive Substituenten bathochrom verschoben (H < F < Cl < Br < J < OCH<sub>3</sub>). Eine Zusammenstellung IR- und UV-spektroskopischer Daten findet sich in der Tab. auf Seite 446.

### Hydrolyseverhalten vinyloger *N*-Lost-carbonamidiums Salze

Die Geschwindigkeit der Freisetzung ionogenen Chlors aus den [2-Chlor-äthyl]-Gruppen stellt ein direktes Maß für die chemische Reaktivität von *N*-Lost-Verbindungen dar, so daß als potentielle Transportformen synthetisierte Derivate leicht auf die erreichte Desaktivierung hin geprüft werden können<sup>26,27</sup>. Das diesbezügliche Verhalten der quartären *N*-Lost-Salze **9** wurde in 0.026 *m* wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Pufferlösung (pH 7.5) bei 37.5° untersucht. Die Abbild. demonstriert den zeitlichen Verlauf der Chlorid-Abspaltung bei den Quartärsalzen **9b**–**h**. Wie der



Chloridionen-Freisetzung aus Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid (2·HCl) und Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-[2-acyl-vinyl]-ammoniums Salzen **9** in 0.026 *m* wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Pufferlösung (pH 7.5) bei 37.5°. Konzentration der *N*-Lost-Verbindungen:  $2.5 \cdot 10^{-3}$  *m*

26) W. C. J. Ross, J. chem. Soc. [London] 1949, 183; Advances Cancer Res. 1, 397 (1953); vgl. auch I. c. 4).

27) R. Preussmann, Arzneimittel-Forsch. 8, 9, 638 (1958); 12, 260, 1119 (1962).

Vergleich mit dem als Hydrochlorid vermessenen Ausgangsamin **2** zeigt, bewirkt die *N*-Acylvinylierung eine z. T. erhebliche Verzögerung der Chloridionen-Freisetzung, an der zur Ionisierung eines Moläquivalentes benötigten Zeit gemessen z. B. bei **9b** um das 10-, bei **9c** um das 14- und bei **9d** um das 17.5fache.

Die durch den Einfluß von Kernsubstituenten bedingte Abstufung der Chlorid-Abspaltungsgeschwindigkeiten ( $\text{CH}_3\text{O} < \text{CH}_3 < \text{H} < \text{Halogen}$ ) findet ihre Erklärung in der Tatsache, daß die Quartärsalze **9**, dem kürzlich<sup>28)</sup> untersuchten Hydrolyseverhalten vinyloger Carbonamidiums Salze vom Typ **6** ( $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}' = \text{Aryl}$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ) folgend, zunächst einer langsamen Primärhydrolyse unter Bildung des Lostamins **2** unterliegen, aus dem dann in rascher Folgereaktion (vgl. Kurve für **2**) Chloridionen freigelegt werden. Der für eine basenkatalysierte Hydrolyse typischen Verzögerung durch elektronenspendende Substituenten steht ein genau umgekehrter Effekt bei der sauren Hydrolyse der vinylogenen *N*-Lost-Amide **10** gegenüber<sup>1)</sup>. Wie die Abbild. ferner erkennen läßt, werden in allen Fällen die beiden in der Lostgruppe kovalent gebundenen Chloratome nahezu vollständig abgespalten. Hierin unterscheiden sich die Quartärsalze **9** charakteristisch vom *N*-Oxid-Lost-hydrochlorid **4** ( $\text{R} = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ), dessen Chloridionen-Freisetzung unter den gleichen Bedingungen nach Abspaltung von ca. 1.2 Moläquivalenten  $\text{Cl}^\ominus$  zum Erliegen kommt<sup>29)</sup>.

Übereinstimmend mit ihrem chemischen Reaktionsverhalten sind quartäre Stickstofflost-Verbindungen vom Typ **9** in gewissem Umfange bereits in vitro, z. B. gegenüber pflanzlichen Meristemzellen<sup>30)</sup> oder isolierten Krebszellen<sup>31)</sup>, cytostatisch aktiv, so daß ihre Hemmwirkung gegenüber Experimentaltumoren<sup>31)</sup> kaum auf einem echten Transportform-Wirkform-Mechanismus beruhen dürfte. Möglichkeiten zur Erzielung einer spezifischeren Wirkungslatenz bietet insbesondere das Quartärsalz **9a**, dessen reaktive Formyl-Funktion die wahlweise Einführung weiterer desaktivierender Strukturelemente gestattet<sup>32)</sup>. Untersuchungen hierzu sind im Gange.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt. IR-Spektren wurden mit dem Zeiss-Spektrophotometer UR 10, UV-Spektren mit dem Spektrophotometer Unicam SP 800 aufgenommen. Zur pH-Messung und potentiometrischen Chlorid-Titration diente ein Radiometer Autotitratort TTT 1a.

## Darstellung neuer $\beta$ -Chlor-vinylketone

[ $\beta$ -Chlor-vinyl]-[4-fluor-phenyl]-keton (**8**,  $\text{R} = 4\text{-F}-\text{C}_6\text{H}_4$ ): Eine Suspension von 11.5 g Natrium in 500 ccm absol. Benzol wird mit 40 g frisch dest. Ameisensäure-äthylester und anschließend unter intensivem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß langsam mit 69 g 4-Fluor-

28) G. W. Fischer, Z. Chem. **9**, 335 (1969); vgl. auch l. c.<sup>19)</sup> sowie A. N. Nesmejanov und M. I. Rybinskaja, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1966**, 1764, C. A. **66**, 8880 (1967).

29) H. Arnold, F. Bourseaux und N. Brock, Arzneimittel-Forsch. **11**, 143 (1961); N. Brock und H.-J. Hohorst, ebenda **13**, 1021 (1963); vgl. l. c.<sup>5,6)</sup>.

30) H. Sachert und G. W. Fischer, Studia Biophys. **13**, 97 (1969).

31) Über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung wird ausführlich an anderer Stelle berichtet.

32) Zur Reaktivität vinyloger Formamidiums Salze vgl. l. c.<sup>18)</sup>.

*acetophenon*<sup>33)</sup> versetzt. Nach 4stdg. Rühren saugt man das gebildete Natriumsalz des [ $\beta$ -Hydroxy-vinyl]-[4-fluor-phenyl]-ketons ab und wäscht es mehrmals mit Äther. Die Suspension des Natriumsalzes in 250 ccm Benzol wird unter Schütteln mit eiskalter 10proz. Schwefelsäure versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und mit 59 g *Thionylchlorid* 5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gehalten. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird i. Vak. destilliert. Ausb. 42.5 g (46%) farbloses Öl vom Sdp.<sub>6</sub> 126°, das beim Erkalten erstarrt. Aus Cyclohexan farblose Blättchen vom Schmp. 64.5°. — IR (KBr):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1663/cm.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFO}$  (184.6) Ber. C 58.56 H 3.28 Gef. C 58.42 H 3.35

Analog werden dargestellt:

[ $\beta$ -Chlor-vinyl]-[4-jod-phenyl]-keton (8, R = 4-J-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>): 123 g 4-Jod-acetophenon<sup>34)</sup> geben 98 g (67%) braunes, kristallines Rohprodukt. Aus Cyclohexan gelbe Blättchen vom Schmp. 65°. — IR (KBr):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1662/cm.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClJO}$  (292.5) Ber. C 36.96 H 2.07 Gef. C 37.03 H 1.97

[ $\beta$ -Chlor-vinyl]-[3,4-dichlor-phenyl]-keton (8, R = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>): Aus 94.5 g 3,4-Dichlor-acetophenon<sup>35)</sup> resultieren 82.5 g (71%) braunes, kristallines Rohprodukt. Nach Umkristallisation aus Äther farblose Nadeln vom Schmp. 62–63°. — IR (KBr):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1660/cm.

$\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}$  (232.5) Ber. C 46.49 H 2.17 Gef. C 46.62 H 2.10

[ $\beta$ -Chlor-vinyl]-[naphthyl-(1)]-keton (8, R =  $\alpha$ -C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>): Das aus 85 g 1-Acetyl-naphthalin<sup>36)</sup> erhaltene Rohprodukt wird destilliert. Ausb. 47.5 g (44%) blaßgelbes Öl vom Sdp.<sub>10</sub> 158°. — IR (Film):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1660/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClO}$  (216.7) Ber. C 72.07 H 4.19 Gef. C 72.23 H 4.22

#### Darstellung vinyloger N-Lost-carbonamidiumsalsze

*Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-[2-formyl-vinyl]-ammoniumperchlorat (9a)*: Eine Lösung von 0.96 g (5 mMol) 2·HCl in 5 ccm Äthanol wird mit 0.27 g (5 mMol) *Propargylaldehyd*<sup>37)</sup> und nach 1 Stde. mit 60 ccm Äther versetzt. Das sich abscheidende gelbliche Öl wird mehrmals mit Äther gewaschen, in wenig Wasser gelöst und diese Lösung mit 0.5 ccm 70proz. *Perchlorsäure* versetzt. Der sich nach Anreiben beim Stehenlassen in der Kälte bildende Kristallbrei wird auf Ton abgepreßt. Ausb. 0.62 g (40%). Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 162°. — IR (KBr):  $\gamma_{\text{HC}=\text{CH}}$  980,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1649,  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1710/cm.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NOClO}_4$  (310.6) Ber. C 30.94 H 4.54 Gef. C 31.24 H 4.26

*Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-[2-benzoyl-vinyl]-ammoniumchlorid (9b)*: 1.92 g (10 mMol) 2·HCl werden mit 1.30 g (10 mMol) *Phenyläthylketon*<sup>38)</sup> in 10 ccm Äthanol 10 Min. auf ca. 60° erwärmt und nach 1 Stde. mit 80 ccm Äther versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.1 g (65%). Nach Umfällen aus Methanol/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 122°; identisch mit dem aus 2 und [ $\beta$ -Chlor-vinyl]-phenyl-keton (s. Tab.) erhaltenen Quartärsalz.

<sup>33)</sup> N. P. Buu-Hoi, N. Hoán und P. Jacquignon, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **68**, 781 (1949).

<sup>34)</sup> W. Kimura, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **67**, 394 (1934).

<sup>35)</sup> D. T. Mowry, M. Renoll und W. F. Huber, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1105 (1946).

<sup>36)</sup> G. Baddeley, *J. chem. Soc. [London]* **1949**, 99.

<sup>37)</sup> J. C. Sauer, *Org. Syntheses* **36**, 66 (1956).

<sup>38)</sup> K. Bowden, I. M. Heilbronn, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc. [London]* **1946**, 39.

Vinyloge *N*-Lost-carbonamidiumsalse 9b–k

Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-	% Ausb.	Schmp.	IR (KBr) ν <sub>C=C</sub> [cm <sup>-1</sup> ] ν <sub>C=O</sub> [cm <sup>-1</sup> ]	UV (Äthanol) λ <sub>max</sub> [mμ.] (log ε)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H	Pikrat Schmp.
-[2-benzoyl-vinyl]-ammoniumchlorid (9b)	59	122°	1629 1688	219 (3.89) 266 (3.96)	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> NO]Cl (322.7)	Ber. 52.11 5.62 Gef. 52.15 5.64	169° Gelbe Blättchen
-[2-( <i>p</i> -toluoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9c)	55	122.5°	1629 1687	212 (3.98) 220* (3.97) 282 (4.03)	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> NO]Cl (336.7)	Ber. 53.51 5.99 Gef. 53.28 6.13	157° Gelbe Kristalle
-[2-(4-methoxy-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9d)	68	113°	1627 1682	209* (3.92) 226 (4.02) 309 (4.18)	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> ]Cl (352.7)	Ber. 51.08 5.72 Gef. 50.90 5.53	173° Gelbe Kristalle
-[2-(4-fluor-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9e)	43	121.5°	1632 1692	217 (3.98) 268 (3.94)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> FNO]Cl (340.7)	Ber. 49.36 5.03 Gef. 49.10 4.94	172° Gelbe Nadeln
-[2-(4-chlor-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9f)	59	137°	1628 1683	217 (3.99) 274 (4.06)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> NO]Cl (357.1)	Ber. 47.08 4.80 Gef. 46.82 4.52	170° Gelbe Nadeln
-[2-(4-brom-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9g)	65	134°	1628 1685	220 (4.00) 280 (4.16)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> BrCl <sub>2</sub> NO]Cl (401.6)	Ber. 41.87 4.27 Gef. 41.67 4.13	168° Gelbe Nadeln
-[2-(4-jod-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9h)	52	128°	1633 1689	220 (4.03) 297 (4.13)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> JNO]Cl (448.6)	Ber. 37.48 3.82 Gef. 37.75 3.66	158° Gelbe Kristalle
-[2-(4-nitro-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9i)	43	127°	1638 1696	209 (3.92) 269 (4.23) 298* (3.72)	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ]Cl (367.7)	Ber. 45.73 4.66 Gef. 46.01 4.43	153° Gelbe Blättchen
-[2-(3,4-dichlor-benzoyl)-vinyl]-ammoniumchlorid (9j)	41	129°	1628 1688	217 (4.19) 268 (4.00)	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>4</sub> NO]Cl (391.6)	Ber. 42.95 4.12 Gef. 42.97 4.28	148° Gelbe Nadeln
-[2-(naphthoyl(1))-vinyl]-ammoniumchlorid (9k)	34	119°	1638 1698	221 (4.53) 235* (4.06) 334 (3.83)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> NO]Cl (372.7)	Ber. 58.00 5.41 Gef. 57.88 5.35	131° Gelbe Nadeln

\*) Schulterstellen.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Quartärsalzen 9 aus Methyl-bis-[2-chlor-äthyl]-amin (2) und  $\beta$ -Chlor-vinylketonen 8:* Eine Lösung von 1.56 g (10 mMol) frisch dest. *N*-Methyl-Lost 2 in 20 ccm absol. Benzol wird mit 10 mMol  $\beta$ -Chlor-vinylketon<sup>39)</sup> versetzt. Nach 48 Stdn. saugt man die gebildeten Quartärsalze ab, wäscht zuerst mit Äther, dann mit heißem Aceton und nochmals mit Äther. Zur weiteren Reinigung löst man in wenig heißem Methanol und bringt durch langsame, anteilweise Zugabe von Äther die farblosen Salze kristallin zur Abscheidung. — Die Pikrate werden aus äthanol. Lösung gefällt und aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert (Tab.).

*Bestimmung der Chlorid-Abspaltung:* Man löst 0.25 mMol der *N*-Lost-Verbindungen in 100 ccm einer auf 37.5° erwärmten 0.026 *m* Natriumhydrogencarbonat-Pufferlösung vom pH 7.5 und hält die Lösungen im Thermostaten bei dieser Temperatur. Zur Bestimmung des abgespaltenen Chlorids entnimmt man 5 ccm Probelösung, versetzt mit 2.5 ccm Methanol sowie mit 2.5 ccm 4*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und titriert potentiometrisch mit *n*/20 AgNO<sub>3</sub>.

<sup>39)</sup> Zur Darstellung hier nicht aufgeführter  $\beta$ -Chlor-vinylketone vgl. I. c.<sup>23)</sup>.