

α -Aminoalkylierungen mit Bis-(2-chloräthyl)-amin

VON MANFRED MÜHLSTÄDT*), WERNER OZEGOWSKI**) und WALTER WERNER¹⁾**)

Inhaltsübersicht

Eine Auswahl CH-acider Substanzen wurde mit Formalin und Bis-(2-chloräthyl)-aminhydrochlorid zu MANNICH-Basen aminomethyliert.

MANNICH-Basen können in die Lebensvorgänge der Zelle eingreifen und besitzen häufig wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Aus diesem Grunde liegt eine ausgedehntere Untersuchung der Verwendungsfähigkeit von Bis-(2-chloräthyl)-aminhydrochlorid (I) in der MANNICH-Reaktion nahe. Die bei I vorhandene cytostatische Wirksamkeit könnte in entsprechenden Kondensationsprodukten verstärkt sein bzw. diese verändern sich im Zellstoffwechsel derart, daß eine erhöhte Wachstumshemmung maligner Tumoren erzielt wird.

Seit 1948 ist eine Reihe von Stickstofflost-MANNICH-Basen dargestellt worden, wobei als H-acide Komponenten folgende Stoffe eingesetzt wurden: Aceton²⁾, Natriumhydrogensulfid^{3) 4)}, 4-Nitro-acetophenon^{5) 6)}, Malonsäure, Nitromalonsäurediäthylester⁷⁾, 3, 4, 5-Trimethoxy-acetophenon⁸⁾, 2-Methylfuran⁹⁾, 2-Hydroxy-1, 4-naphthochinon¹⁰⁾, Uracil¹¹⁾, Isatin, Phthalimid, Suc-

*) Anschrift: Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

**) Anschrift: Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der DAW.

¹⁾ Aus der geplanten Dissertation.

²⁾ R. F. PHILLIPS, C. H. SHUNK u. K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1661 (1948).

³⁾ M. IZUMI, Pharmac. Bull. (Tokyo) **2**, 275 (1954).

⁴⁾ M. IZUMI, Japan. Pat. 3564 ('57) 1957, C. A. **52**, 4678 (1958).

⁵⁾ YUN-SUNG CHOUGH, Seoul Univ. J. **8**, 335 (1959).

⁶⁾ G. R. PETTIT u. J. A. SETTEPANI, J. med. pharmac. Chem. **5**, 296 (1962).

⁷⁾ M. ISHIDATE, Y. SAKURAI u. I. AIKO, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) **8**, 732 (1960).

⁸⁾ G. R. PETTIT u. D. S. ALKALAY, J. org. Chemistry **25**, 1363 (1960).

⁹⁾ K. JU. NOVICKIJ, JU. K. JUREV, JU. A. AFANASEVA, I. G. BOLESOV u. A. F. OLEJNIK, J. allg. Chem. (russ.) **30**², 2199 (1960).

¹⁰⁾ W. R. VAUGHAN, M. S. HABIB, R. S. McELHINNEY, N. TAKAHASHI u. J. A. WATERS, J. org. Chemistry **26**, 2392 (1961).

¹¹⁾ R. C. ELDERFIELD u. J. R. WOOD, J. org. Chemistry **26**, 3042 (1961)

cinimid, Carbazol¹²⁾, Acetophenon, 4-Methoxy-acetophenon, 2, 5-Dimethoxy-acetophenon, 3-Nitro-acetophenon, Cyclohexanon⁶⁾). Als Carbonylkomponenten dienten meist Formaldehyd oder bei der Umsetzung mit Natriumhydrogensulfit auch Acetaldehyd und Propionaldehyd.

Die MANNICH-Reaktion ist ein Spezialfall aus dem umfangreichen Gebiet der α -Aminoalkylierungsreaktionen¹³⁾, für die eine zentrale Bedeutung von Carbonium-Immoniumionen in zahlreichen Fällen bestätigt worden ist. Das in der Literatur vorliegende experimentelle Material¹⁴⁾ und eigene Erfahrungen deuten jedoch darauf hin, daß die Einführung eines Aminomethylrestes keineswegs immer vom intermediären Auftreten der Carbonium-Immoniumionen abhängig ist. Die Entscheidung erfordert in jedem Falle die kinetische Untersuchung unter den angewandten Reaktionsbedingungen. Die vorliegende Arbeit wurde mit präparativen Zielen durchgeführt und gestattet auf Grund dieser Befunde allein noch keine endgültige Einordnung des Reaktionsverlaufs in die vorgeschlagenen Schemata.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurde eine ganze Reihe von CH-aciden Stoffen mit Formalin und Bis-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid zur Umsetzung gebracht. Bei der Suche nach erfolgreichen Reaktionsbedingungen wurden 4 Methoden angewandt. Die meisten MANNICH-Verbindungen ließen sich durch kurzes (2–10 Minuten) aber kräftiges Erhitzen (105 bis 110°) der Reaktionspartner, die im Verhältnis 1:1:1 oder deren CH-acide Komponente und Formalin im Überschuß gemischt waren, darstellen (Methode A). Für Cyclopentanon und Antipyrin® ist Stehenlassen der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur erforderlich (Methode B). Erhitzen führte hier zu keinem Ergebnis. Bei verschiedenen Ketonen wurde zur Reaktionsmischung ein Lösungsmittel gegeben (Eisessig, Äthanol, Isoamylalkohol oder Wasser) und je nach dem Siedepunkt des Lösungsmittels 1–4 Stunden auf 80–120° erhitzt (Methode C). Diese Bedingungen sind jedoch fast immer ungünstiger und weniger ergiebig als jene von Methode A. Die Verwendung von Lösungsmitteln und zu niedrigen Temperaturen (80–100°) sollte vermieden werden. Nur bei der Kondensation von 2-Acetyl-fluoren scheint ein Zusatz von Isoamylalkohol und Sieden der Mischung erforderlich zu sein.

In drei Fällen (Acetaminomalonester, Formaminomalonester und Dypnon) versagten alle erwähnten drei Methoden. Hier führte mehrtägiges Stehenlassen der CH-aciden Verbindungen mit Stickstofflosthdrochlorid und Formalin unter Zusatz von Natriumacetat in Eisessig bei Raumtemperatur zum Ziel (Methode D).

Kurz vor Abschluß dieser Arbeiten veröffentlichten G. R. PETTIT und J. A. SETTEPANI⁶⁾ einen Teil ihrer Stickstofflost-MANNICH-Basen, die wir unter etwas anderen Bedingungen auch erhalten und z. T. als Beispiele in

¹²⁾ R. C. ELDERFIELD u. J. R. WOOD, *J. org. Chemistry* **27**, 2463 (1962).

¹³⁾ H. HELLMANN u. G. OPITZ, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie GMBH, Weinheim 1960.

¹⁴⁾ Vgl. z. B.: S. OLSEN, A. HENRIKSEN u. R. BRAUER, *Liebigs Ann. Chem.* **628**, 1 (1959).

einem Patent¹⁵⁾ angemeldet hatten. Jene Autoren gelangten durch Kochen der CH-aciden Substanzen, Stickstofflosthdrochlorid und Paraformaldehyd in Äthanol/konz. Salzsäure (2:1) zu guten Ausbeuten von 47 bis 72% der Theorie. Die Reaktionsmischungen wurden über die Perchlorate aufgearbeitet. Die Vermutung liegt nahe, daß sich unumgesetztes I als Stickstofflostoperchlorat mit abschied und so die angegebenen Ausbeuten etwas zu hoch erscheinen läßt. Für Acetophenon, 4-Methoxy-acetophenon, 3,4,5-Trimethoxy-acetophenon und Cyclohexanon ist die Anwendung von Methode A unserer Ansicht nach einfacher und erwiesenermaßen erfolgreicher.

Einen Überblick über die von uns dargestellten MANNICH-Basen, angewandten Methoden und erhaltenen Ausbeuten vermittelt die Tabelle.

Umsetzung CH-acider Verbindungen mit Formalin und Bis-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid

CH-acide Verbindungen	Ausbeuten in % bei den Methoden			
	A	B	C	D
Acetophenon ⁶⁾	71			
4-Äthoxy-acetophenon	68			
3-Brom-acetophenon	36			
4-Brom-acetophenon	60		26	
4-Chlor-acetophenon	56		46	
2,5-Dimethyl-acetophenon	33			
4-Hydroxy-acetophenon	43			
4-Isopropoxy-acetophenon	75			
4-Methoxy-acetophenon ⁶⁾	73		44	
4-Methyl-acetophenon	64			
3-Nitro-acetophenon ⁶⁾	25			
4-Nitro-acetophenon ⁶⁾	45			
4-Propoxy-acetophenon	52			
3,4,5-Trimethoxy-acetophenon ⁸⁾	75			
Acetaminomalonsäurediäthylester				81
2-Acetylfluoren			25	
2-Acetylthiophen	74			
Antipyrin®		58		
Benzylidenacetone	45			
Cycloheptanon	81		40	
Cyclohexanon ⁶⁾	59		34	
Cyclopentanone		84		
Formaminomalonsäurediäthylester				80
Dypnon				10

¹⁵⁾ D. P. (DDR)-Patent und D.A.S.-Patent Juli 1961 eingereicht.

Die Hydrochloride stellen gut kristallisierende Verbindungen dar, die sich leicht umkristallisieren lassen. Die meisten lósthaltigen MANNICH-Basen hingegen zersetzen sich beim Erhitzen. — Die Hydrochloride der Acetophenon-MANNICH-Derivate lassen sich aus der Reaktionsmischung am besten gewinnen, indem man das Wasser durch azeotrope Destillation mit Chloroform entfernt und den Rückstand mit Äther suspendiert und absaugt. Jene Salze, die sich von Antipyrin® und den cyclo-aliphatischen Ketonen ableiten, vertragen diese Behandlung nicht. Die MANNICH-Verbindungen von Antipyrin® und Acetaminomalonester ließen sich in Form schöner Kristalle als freie Basen handhaben und reinigen.

Die Arbeiten werden fortgesetzt.

Über die cytostatische Wirksamkeit unserer Stickstofflostverbindungen soll zu einem späteren Zeitpunkt an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch BOETIUS M (korrigierte Werte) bestimmt.

β -[Bis-(2-chloräthyl)-amino]-propiofenon-hydrochlorid (II)

12 g (0,1 Mol) Acetophenon, 6 g (0,07 Mol) Formalin (35%) und 8,9 g (0,05 Mol) Bis-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid (I) werden unter Röhren kräftig erhitzt, wobei nach etwa 1 Minute die Mischung zunächst homogen wird und dann bald stürmisch unter selbständigem Sieden und Schäumen reagiert. Nach 2 Minuten klingt die Reaktion ab. Man erhitzt weitere 5 Minuten und läßt abkühlen (Methode A). Zur Aufarbeitung des Reaktionsproduktes setzt man Chloroform zu und entfernt das Wasser durch azeotrope Destillation, bis der Siedepunkt des Chloroforms erreicht ist. Nach Abdestillation des restlichen Lösungsmittels durchmischt man den erkalteten, hellen, öligen Rückstand gut mit trockenem Äther (Aufarbeitung A). Das abgeschiedene Kristallgemisch (13,6g) enthält quantitativ das entstandene II und unumgesetztes I, Ausbeute an II demnach (bezogen auf I) 71% d. Th. [Literatur⁶) 47% d. Th.].

Man kristallisiert das Salzgemisch aus Äthanol (abs.) um und erhält farblose Kristalle vom Schmp. 113–114°.

$C_{13}H_{18}Cl_3NO$ (310,7) ber.: C 50,25; H 5,84; Cl 34,23; N 4,51;
gef.: C 50,20; H 6,03; Cl 34,10; N 4,30.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-äthoxy-propiofenon-hydrochlorid (III)

24,6 g (0,15 Mol) p-Äthoxy-acetophenon, 8,6 g (0,1 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A behandelt. Man schließt die Aufarbeitung A an oder isoliert III über die freie MANNICH-Base. Dazu wird das Reaktionsgemisch mit 50 cm³ dest. Wasser versetzt, mit Äther die nicht salzartigen Bestandteile zweimal extrahiert, Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion zugegeben und die ausgeschiedene schwerlösliche MANNICH-Base in 100 cm³ Äther aufgenommen. Die wäßrige Phase wird noch einmal mit 50 cm³ Äther nachextrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen trocknet man mit Natriumsulfat, filtriert und fällt III durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff (Aufarbeitung B). Man erhält

24 g (68% d. Th.) Pulver, nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 112–113°.

$C_{15}H_{22}Cl_2NO_2$ (354,7) ber.: C 50,79; H 6,25; Cl 29,99; N 3,95;
gef.: C 50,96; H 6,22; Cl 29,94; N 3,98.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-3-brom-propioiphenon-hydrochlorid (IV)

29,9 g (0,15 Mol) 3-Brom-acetophenon, 8,6 g (0,1 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A behandelt (10 Minuten erhitzen). Nach dem Erkalten setzt man 30 cm³ mit Salzsäure angesäuertes Wasser zu und schüttelt mit etwa 50 cm³ Äther. Das spontan auskristallisierende IV wird abgesaugt, mit äthergesättigtem, saurem Wasser gewaschen und scharf abgesaugt. Zum Schluß wäscht man noch mit Äther (Aufarbeitung C). Ausbeute 14 g (36% d. Th.) reiner Kristalle, Schmp. 123° (Äthanol).

$C_{13}H_{17}BrCl_3NO$ (389,6) ber.: C 40,07; H 4,40; Br 20,51; Cl 27,30; N 3,59;
gef.: C 40,15; H 4,62; Br 20,13; Cl 26,80; N 3,73.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-brom-propioiphenon-hydrochlorid (V)

11,5 g (0,058 Mol) 4-Brom-acetophenon, 6 g (0,07 Mol) Formalin (35%) und 8,9 g (0,05 Mol) I werden nach Methode A umgesetzt und Aufarbeitung A oder C angeschlossen. 15,2 g Gemisch, das 11,7 g V (60% d. Th.) und 3,5 g I (40% zurück) enthält; reines V bildet farblose Prismen vom Schmp. 143–144° (Äthanol).

$C_{13}H_{17}BrCl_3NO$ (389,6) ber.: C 40,07; H 4,40; Br 20,51; Cl 27,30; N 3,59;
gef.: C 40,27; H 4,44; Br 20,42; Cl 27,18; N 3,73.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-chlor-propioiphenon-hydrochlorid (VI)

15,5 g (0,1 Mol) 4-Chlor-acetophenon, 4,7 g (0,055 Mol) Formalin (35%) und 8,9 g (0,05 Mol) I werden nach Methode A behandelt. Aufarbeitung A liefert anschließend 13,6 g Gemisch, das 9,7 g VI (56% d. Th.) und 3,9 g I (44% zurück) enthält. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 127–128°.

$C_{13}H_{17}Cl_4NO$ (345,1) ber.: C 45,25; H 4,97; Cl 41,10; N 4,06;
gef.: C 45,06; H 4,96; Cl 40,60; N 4,19.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-2,5-dimethyl-propioiphenon-hydrochlorid (VII)

14,8 g (0,1 Mol) 2,5-Dimethyl-acetophenon, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A behandelt. Aufarbeitung C liefert 11,2 g (33% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 128–129° (Äthanol).

$C_{15}H_{22}Cl_3NO$ (338,7) ber.: C 53,19; H 6,55; Cl 31,41; N 4,13;
gef.: C 53,18; H 6,40; Cl 31,60; N 4,16.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-hydroxy-propioiphenon-hydrochlorid (VIII)

13,6 g (0,1 Mol) 4-Hydroxy-acetophenon, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A umgesetzt. Danach führt man Aufarbeitung B durch, verwendet aber statt Sodalösung Kaliumhydrogencarbonatlösung, um ein Lösen des Phenols sicher zu verhindern. Ausbeute 14 g (43% d. Th.) farblose Kristalle, nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 115,5–116°.

$C_{13}H_{18}Cl_3NO_2$ (326,7) ber.: C 47,79; H 5,56; Cl 32,56; N 4,29;
gef.: C 47,93; H 5,50; Cl 32,64; N 4,43.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-isopropoxy-propiofenon-hydrochlorid (IX)

20 g (0,114 Mol) 4-Isopropoxy-acetophenon, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A umgesetzt. Die Aufarbeitung B liefert 27,6 g (75% d. Th.) Pulver, Schmp. 109–110° (zweimal Äthanol).

$C_{16}H_{24}Cl_3NO_2$ (368,6) ber.: C 52,11; H 6,56; Cl 28,85; N 3,80;
gef.: C 52,11; H 6,60; Cl 29,24; N 3,81.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-methoxy-propiofenon-hydrochlorid (X)

22,5 g (0,15 Mol) 4-Methoxy-acetophenon, 5 g (0,05 Mol) Formalin (30%) und 8,9 g (0,05 Mol) I werden nach Methode A behandelt. Anschließend kann die Aufarbeitung C angewandt werden. Die Ausbeute beträgt 12,4 g (73% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 106–107° [Literatur⁶] 105–105,5°, uncorr., Ausbeute 53% d. Th.].

$C_{14}H_{20}Cl_3NO_2$ (340,7) ber.: C 49,35; H 5,92; Cl 31,22; N 4,11;
gef.: C 49,22; H 5,97; Cl 31,00; N 4,07.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-methyl-propiofenon-hydrochlorid (XI)

26,8 g (0,2 Mol) 4-Methyl-acetophenon, 10 g (0,1 Mol) Formalin (30%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A behandelt und anschließend Aufarbeitung A durchgeführt. 27,2 g Salzgemisch enthalten 20,8 g XI (64% d. Th.) und 6,4 g I (36% zurück). Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 114–116,5°.

$C_{14}H_{20}Cl_3NO$ (324,7) ber.: C 51,79; H 6,21; Cl 32,76; N 4,31;
gef.: C 51,74; H 6,09; Cl 33,18; N 4,45.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-3-nitro-propiofenon-hydrochlorid (XII)

33 g (0,2 Mol) 3-Nitro-acetophenon, 10 g (0,1 Mol) Formalin (30%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A behandelt und Aufarbeitung C angewandt. 9 g (25%) farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol von 120–121,5° [Literatur⁶] 121,5 bis 122°, uncorr., Ausbeute 68% d. Th.] schmelzen.

$C_{13}H_{17}Cl_3N_2O_3$ (355,7) ber.: C 43,90; H 4,82; Cl 29,90; N 7,88;
gef.: C 43,82; H 4,76; Cl 29,72; N 8,04.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-nitro-propiofenon-hydrochlorid (XIII)

33 g (0,2 Mol) 4-Nitro-acetophenon, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A umgesetzt. Aufarbeitung C ergibt 16,1 g (45% d. Th.) ockerfarbenes Pulver, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Gelbe Prismen vom Schmp. 115° [Literatur⁶] 114–115,5°, uncorr., Ausbeute 59% d. Th.].

$C_{13}H_{17}Cl_3N_2O_3$ (355,7) ber.: C 43,90; H 4,82; Cl 29,90; N 7,88;
gef.: C 43,79; H 4,76; Cl 30,11; N 7,71.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-4-propoxy-propiophenon-hydrochlorid (XIV)

16,8 g (0,0943 Mol) 4-Propoxy-acetophenon, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 16,8 g (0,0943 Mol) I werden nach Methode A behandelt. Aufarbeitung A liefert 26,2 g Gemisch, das 18,2 g XIV (52% d. Th.) und 8 g I (48% zurück) enthält. Aus Äthanol farblose Parallelogramme vom Schmp. 112–113°.

$C_{16}H_{24}Cl_3NO_2$ (368,8) ber.: C 52,11; H 6,56; Cl 28,85; N 3,80;
gef.: C 52,05; H 6,67; Cl 28,83; N 3,92.

 β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-3,4,5-trimethoxy-propiophenon-hydrochlorid (XV)

15,8 g (0,075 Mol) 3,4,5-Trimethoxy-acetophenon, 6 g (0,07 Mol) Formalin (35%) und 8,9 g (0,05 Mol) I werden nach Methode A umgesetzt. Aufarbeitung A liefert 17,2 g Gemisch, das 15 g XV (75% d. Th.) und 2,2 g I (25% zurück) enthält. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 148–151° [Literatur⁸⁾ 151°, Ausbeute 14% d. Th.].

$C_{16}H_{24}Cl_3NO_4$ (400,8) ber.: C 47,94; H 6,03; Cl 26,54; N 3,49;
gef.: C 47,96; H 6,03; Cl 26,66; N 3,64.

 α -Acetamino- α -[bis-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-malonsäure-diäthylester (XVI)

21,7 g (0,1 Mol) Acetaminomalonsäurediäthylester, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden in 50 cm³ Eisessig gelöst und eine Suspension von 8,2 g (0,1 Mol) Natriumacetat sicc. in 50 cm³ Eisessig hinzugegeben. Nach kurzer Zeit ist außer dem ausgeschiedenen Natriumchlorid alles in Lösung gegangen. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemperatur wird Natriumchlorid abgesaugt und der Eisessig i. V. eingedampft. Den Rückstand versetzt man bei –5° mit so viel 20proz. Natronlauge, bis alles zu einem Brei erstarrt und der pH-Wert 7 beträgt. Die Base wird nun in reichlich Äther aufgenommen, mit Kaliumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert (Methode D). Der Äther wird eingedampft, und 30 g (81% d. Th.) XVI kristallisieren aus. Durch Umkristallisieren aus Äther erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 71,5–72,5°.

$C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_5$ (371,3) ber.: C 45,28; H 6,51; Cl 19,09; N 7,54;
gef.: C 45,23; H 6,43; Cl 18,88; N 7,54.

 α -Acetamino- α -[bis-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-malonsäurediäthylester-hydrochlorid (XVII)

XVII wird aus ätherischer Lösung von XVI mit Chlorwasserstoff gefällt. Aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 95–115°.

$C_{14}H_{25}Cl_3N_2O$ (407,7) ber.: C 41,24; H 6,18; Cl 26,09; N 6,87;
gef.: C 41,42; H 6,29; Cl 26,04; N 7,04.

 α -Formamino- α -[bis-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-malonsäurediäthylester-hydrochlorid (XVIII)

20,7 g (0,1 Mol) Formaminomalonsäurediäthylester, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%), 17,9 g (0,1 Mol) I, 8,2 g (0,1 Mol) Natriumacetat sicc. und 50 cm³ Eisessig werden gemischt und nach Methode D behandelt. Die in Äther gelöste MANNICH-Base fällt man mit Chlor-

wasserstoff als XVIII aus. Man erhält 31,3 g (80% d. Th.) Hydrochlorid, das zweimal aus Essigester umkristallisiert wird und den Schmp. 75–86° hat.

$C_{13}H_{23}Cl_3N_2O_5$ (393,7) ber.: C 39,66; H 5,89; Cl 27,02; N 7,12;
gef.: C 39,39; H 6,13; Cl 27,11; N 7,31.

2-{3-[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-1-oxo-propyl}-fluoren-hydrochlorid (XIX)

20,8 g (0,1 Mol) 2-Acetyl-fluoren, 3 g Paraformaldehyd, 14,9 g (0,1 Mol) I und 80 cm³ Isoamylalkohol werden gerührt und schnell zum Sieden erhitzt. Nach 5 Minuten kühlt man die homogene dunkelbraune Lösung ab. Ein Zusatz von 100 cm³ Äther zur Reaktionsmischung scheidet sämtliche Hydrochloride ab. Nach dem Waschen des hellbraunen Pulvers mit Äthanol bleibt das in Wasser und Alkohol schwerlösliche XIX auf der Fritte zurück. Man erhält etwa 10 g (25% d. Th.). Aus viel Äthanol rosabraunes Pulver vom Schmp. 150–151°.

$C_{20}H_{22}Cl_3NO$ (398,8) ber.: C 60,23; H 5,56; Cl 26,67; N 3,51;
gef.: C 60,42; H 5,44; Cl 26,60; N 3,52.

β -[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-2-propiothienon-hydrochlorid (XX)

12,6 g (0,1 Mol) 2-Acetyl-thiophen, 6 g Formalin (35%) und 8,9 g (0,05 Mol) I werden nach Methode A behandelt und Aufarbeitung A angewandt. Man gewinnt so 14 g Gemisch, das 11,7 g XX (74% d. Th.) und 2,3 g I (26% zurück) enthält. Kremfarbene Kristalle vom Schmp. 104–104,5° (Äthanol).

$C_{11}H_{16}Cl_3NOS$ (316,7) ber.: C 41,72; H 5,09; Cl 33,59; N 4,42; S 10,13;
gef.: C 41,65; H 4,91; Cl 33,47; N 4,47; S 10,24.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[bis-(2'-chloräthyl)-aminomethyl]-pyrazolon-(5) (XXI)

Zur Lösung von 29,6 g (0,2 Mol) 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) in 50 cm³ Wasser gibt man eine Lösung von 17,9 g (0,1 Mol) I und 20 g (0,2 Mol) Formalin (30%) in 40 cm³ Wasser und läßt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen (leichte Erwärmung ist zu beobachten). Aufarbeitung der Lösung über die Base unter Verwendung von Chloroform als Extraktionsmittel gibt nach Eindampfen i. V. die MANNICH-Base als kristallisierenden Rückstand, den man mehrfach aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 20 g (58% d. Th.), farblose Blättchen vom Schmp. 66–67°.

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O$ (342,3) ber.: C 56,14; H 6,18; Cl 20,72; N 12,28;
gef.: C 56,25; H 5,97; Cl 20,70; N 12,25.

1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-[bis-(2'-chloräthyl)-aminomethyl]-pyrazolon-(5)- dihydrochlorid (XXII)

Man leitet in eine chloroformhaltige Ätherlösung von XXI Chlorwasserstoff ein. XXII kann durch Lösen in Methanol und Ausfällen mit Äther/Essigester umkristallisiert werden. Prismen vom Schmp. 118–128°.

$C_{16}H_{23}Cl_4N_3O$ (415,2) ber.: C 46,28; H 5,59; Cl 34,07; N 10,13;
gef.: C 46,28; H 5,68; Cl 34,19; N 10,05.

1-Phenyl-5-[bis-(2'-chloräthyl)-amino]-penten-(1)-on-(3)-hydrochlorid (XXIII)

14,6 g (0,1 Mol) Benzylidenaceton, 9,4 g (0,11 Mol) Formalin (35%) und 17,9 g (0,1 Mol) I werden nach Methode A umgesetzt und Aufarbeitung B durchgeführt. 15 g Rohprodukt (45% d. Th.) werden dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält farblose, sechseckige Blättchen vom Schmp. 101–102,5°.

$C_{15}H_{20}Cl_3NO$ (336,7) ber.: C 53,51; H 5,99; Cl 31,59; N 4,16;
gef.: C 53,59; H 6,01; Cl 31,73; N 4,45.

2-[Bis-(2'-chloräthyl)-aminomethyl]-cyclohexanon-hydrochlorid (XXIV)

9,8 g (0,1 Mol) Cyclohexanon, 6,0 g (0,07 Mol) Formalin (35%) und 8,9 g (0,05 Mol) I werden nach Methode A behandelt und Aufarbeitung B durchgeführt. Ausbeute 8,5 g (59% d. Th.), farblose Nadeln vom Schmp. 110–111° (Äthanol) [Literatur⁶] 110–110,5°, uncorr.; Ausbeute 46% d. Th.].

$C_{11}H_{20}Cl_3NO$ (288,7) ber.: C 45,76; H 6,99; Cl 36,85; N 4,85;
gef.: C 45,92; H 7,08; Cl 37,04; N 4,83.

2-[Bis-(2'-chloräthyl)-aminomethyl]-cycloheptanon-hydrochlorid (XXV)

6,5 g (0,058 Mol) Cycloheptanon, 5 g (0,058 Mol) Formalin (35%) und 10,4 g (0,058 Mol) I werden nach Methode A behandelt und Aufarbeitung B angewandt. Ausbeute 14,4 g (81% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 103,5°.

$C_{12}H_{22}Cl_3NO$ (302,7) ber.: C 47,61; H 7,33; Cl 35,14; N 4,63;
gef.: C 47,59; H 7,19; Cl 35,23; N 4,64.

2-[Bis-(2'-chloräthyl)-aminomethyl]-cyclopentanon-hydrochlorid (XXVI)

8,4 g (0,1 Mol) Cyclopentanon, 10 g (0,1 Mol) Formalin (30%), 17,9 g (0,1 Mol) I und 20 cm³ Wasser werden gemischt, auf pH 1 angesäuert und 24 Stunden stehengelassen. Die Aufarbeitung B liefert 21 g (84% d. Th.) XXVI. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 103–104°.

$C_{10}H_{18}Cl_3NO$ (274,6) ber.: C 43,73; H 6,61; Cl 38,74; N 5,10;
gef.: C 43,64; H 6,58; Cl 38,69; N 5,11.

5-[Bis-(2'-chloräthyl)-amino]-1-oxo-1,3-diphenyl-penten-(2)-hydrochlorid (XXVII)

11,1 g (0,05 Mol) Dypnon [1-Oxo-1,3-diphenyl-buten-(2)], 8,9 g (0,05 Mol) I, 4,1 g (0,05 Mol) Natriumacetat sicc., 4,7 g (0,055 Mol) Formalin (35%) und 50 cm³ Eisessig werden nach Methode D behandelt, aber 6 Tage stehengelassen. Die in Äther gelöste MANNICH-Base fällt man mit Chlorwasserstoff als XXVII aus. Das zunächst ausfallende gelbe Öl bringt man durch Anreiben mit Isopropanol zur Kristallisation. Ausbeute 2 g (10% d. Th.). Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 120–121° (Äthanol).

$C_{21}H_{24}Cl_3NO$ (412,8) ber.: C 61,10; H 5,86; Cl 25,77; N 3,39;
gef.: C 61,31; H 5,71; Cl 25,59; N 3,37.

Der Abteilung Organische Analyse (Leitung: Dr. W. HERB) des Instituts für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Jena, danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Oktober 1962.