

Synthese potentieller Cytostatica. III¹⁾

4-Brombutyläther von Aminoalkoholen

VON GERHARD SIEBER UND IRMHILD ULBRICHT

Inhaltsübersicht

Es werden einige 4-Brombutyläther von Aminoalkoholen vom Typ $R-N[(CH_2)_n-O-(CH_2)_4Br]_2$ durch Reaktion der zugrunde liegenden Chloralkylamine mit Na-Butandiolat-(1,4) und anschließende Umsetzung mit PBr_3 synthetisiert. Die freie Base von N,N-Diäthyl-N',N'-bis-(β -chloräthyl)-äthylendiamin geht unter Ringschlußreaktion in das entsprechende Piperaziniumsalz über.

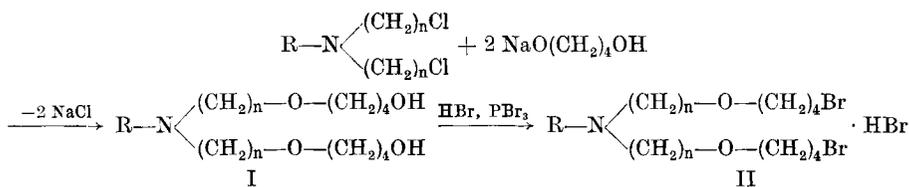
Trotzdem die bisher synthetisierten bifunktionellen aliphatischen Brombutyläther gegen experimentellen Tierkrebs mitunter einen guten Effekt zeigten, sind sie für eine eventuelle klinische Praxis wegen ihrer Wasserunlöslichkeit und ihres flüssigen Aggregatzustandes nur schlecht zu gebrauchen. Ein schwerwiegender Nachteil ist ihre Unbeständigkeit bei Zimmertemperatur, da sie sich langsam unter Bildung von Tetrahydrofuran und dem zugrunde liegenden Alkylbromid zersetzen²⁾. Es war unser Bestreben, Brombutyläther zu synthetisieren, die sowohl wasserlöslich sind als auch bei Zimmertemperatur kristallin und die damit auch beständiger sind. Wir hofften dadurch zum Ziel zu gelangen, daß wir eine Aminogruppe in das Molekül einbauten. Diese sollte als Salz sowohl das Molekül wasserlöslich machen als auch die kristallisationshemmenden Tendenzen der Äthergruppen überwinden.

Zur Knüpfung der Ätherbindung bewährte sich, wie schon bei den aliphatischen Bromäthern, Natrium-mono-butandiolat³⁾, das als Lösung von Natrium in überschüssigem Butandiol-(1,4) mit Chloralkylaminen umgesetzt wurde. Die so gewonnenen Hydroxyäther wurden mit PBr_3 in die Bromäther überführt.

¹⁾ 2. Mitt. G. SIEBER u. I. ULBRICHT, J. prakt. Chem. [4] **20**, 14 (1963).

²⁾ Vgl. G. SIEBER, Liebigs Ann. Chem. **631**, 180 (1960), und zwar S. 181.

³⁾ DAS 1106306, Chem. Zbl. **1962**, 1322.



I, II:

a: $n = 2$; $\text{R} = \text{CH}_3$

e: $n = 2$; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

b: $n = 2$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

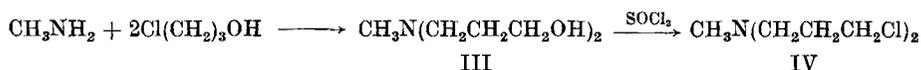
f: $n = 2$; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

c: $n = 2$; $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{CH}_2$

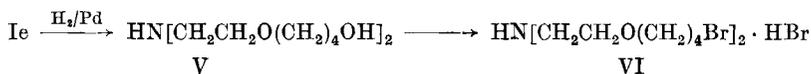
g: $n = 3$; $\text{R} = \text{CH}_3$

d: $n = 2$; $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}$

Als Halogenalkylamine boten sich vor allem die leicht zugänglichen Stickstofflose $n = 2$ an. Der Brombutyläther des Methyl-bis-(3-hydroxypropyl)-amins wurde synthetisiert, da er wegen des Zusammenhanges zwischen Konstitution und biologischer Wirkung von Interesse ist. Zur Synthese des Methyl-bis-(3-chlorpropyl)-amins wurde Methylamin mit 3-Chlorpropanol umgesetzt und das so erhaltene Hydroxyamin mit Thionylechlorid in die Chlorverbindung überführt.



Die Äther des Diäthanolamins wurden aus der N-Benzylverbindung Ie durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe erhalten.

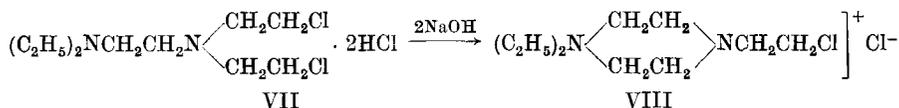


Durch Acylierung konnten aus VI die N-Acetyl- und N-p-Toluolsulfonylverbindungen hergestellt werden, deren biologische Wirksamkeit ebenfalls von theoretischem Interesse ist.

Die Bromhydrate dieser Bromäther enttäuschten in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften. Nur die Bromhydrate der Benzylverbindung (IIe) und des sekundären Amins VI konnten kristallisiert erhalten werden, und es gelang auch nicht, von den anderen kristallisierte Salze mit anderen physiologisch verträglichen Anionen zu erhalten. Auch Pikrate und Pikrolonate kristallisierten nicht. Wasserlöslich waren nur die Methyl- und Äthylverbindungen (IIa, b und g), aber sie besaßen bereits so ausgeprägte lipophile Eigenschaften, daß sie schon durch einmaliges Ausschütteln quantitativ aus wäßriger Lösung in Chloroform aufgenommen werden konnten. Vom Methyl- und Benzyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin (IIa, e) konnten kristallisierte N-Oxyde erhalten werden.

Da die Brombutyläther mit einer Aminogruppe nicht die gewünschten Eigenschaften hatten, wurde versucht, N,N-Diäthyl-N',N'-bis-(2-chlor-

äthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid (VII)⁴⁾ in der gewohnten Weise mit Butandiol-Natrium umzusetzen, um zu Äthern mit 2 N-Atomen zu gelangen. Die Reaktion führte aber nur zu Zersetzungsprodukten, und es entwickelten sich flüchtige Amine. Es stellte sich heraus, daß diese Stickstofflostverbindung in wäßriger Lösung schnell einen intramolekularen Ringschluß im Sinne der schon von LERMIT und MOGGRIDGE⁵⁾ beschriebenen Reaktionen unter Bildung des entsprechenden Piperaziniumsalses (VIII) eingeht, wenn beide Chlorhydrat · HCl durch Alkali neutralisiert werden.



Dagegen ist die Lösung von VII stabil, wenn nur ein Mol HCl neutralisiert wird oder mit Bicarbonat gepuffert ist.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikro-Schmelzpunktapparat BOETIUS bestimmt und sind korrigiert.

Methyl-bis-(3-hydroxypropyl)-amin (III)⁶⁾

Zu einer 33proz. Lösung von 1 Mol Methylamin gibt man in gleichmäßig verteilten Mengen täglich innerhalb von 5 Tagen 157,6 g Trimethylenchlorhydrin, desgleichen am 2., 4. und 6. Tag insgesamt 80 g NaOH, die in 90 ml Wasser gelöst ist, wobei man gelegentlich umschüttelt. Das Reaktionsgemisch bleibt noch einen Tag stehen, dann wird vom ausgefallenen NaCl abgesaugt, die wäßrige Lösung mit K₂CO₃ gesättigt, das ausgeschiedene Amin in Methylchlorid aufgenommen, die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet und destilliert.

Sdp._{0,1} 98—108°, Ausbeute 69 g, n_D²⁰ 1,4684.

C₇H₁₇NO₂ (147,22) ber.: C 57,11; H 11,66; N 9,52;
gef.: C 56,98; H 11,66; N 10,29.

Methyl-bis-(3-chlorpropyl)-amin (IV)⁷⁾

Hydrochlorid. 107,4 g des obigen Aminoalkohols werden in 200 ml Chloroform gelöst und die Lösung unter Kühlung mit HCl-Gas gesättigt. Das Chlorhydrat scheidet sich ölig ab. Dazu tropft man unter Rühren bei Zimmertemperatur langsam 191 g SOCl₂, läßt über Nacht stehen und erhitzt 2 Stunden unter Rühren zum Sieden. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand in Alkohol gelöst, die Lösung unter Zusatz von Aktivkohle eine Stunde gekocht und nach dem Filtrieren das rohe Hy-

⁴⁾ G. DREFAHL u. K.-H. KÖNIG, Chem. Ber. 87, 1632 (1954).

⁵⁾ L. J. LERMIT u. R. C. G. MOGGRIDGE, J. chem. Soc. London 1947, 530.

⁶⁾ Vgl. I. v. BRAUN u. O. BRAUNSDORF, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 685 (1921), und zwar S. 691.

⁷⁾ Vgl. Franz. Pat. 1167440, Chem. Zbl. 1960, 1944.

drochlorid durch Zusatz von Äther auskristallisiert und aus Alkohol—Äther umkristallisiert.

Schmp. 86,5—88°, Ausbeute 91 g (57% d. Th.).

$C_7H_{16}Cl_3N$ (220,58) ber.: C 38,12; H 7,31; Cl 48,22; N 6,35;
gef.: C 38,15; H 7,46; Cl 48,15; N 6,42.

Freie Base. Die wäßrige Lösung des Chlorhydrates wird mit der berechneten Menge Sodalösung versetzt, die freie Base in Essigester aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und destilliert.

Sdp_{0,05} 55—59°, n_D^{20} 1,4663.

$C_7H_{15}Cl_2N$ (184,12) ber.: C 45,67; H 8,21; Cl 38,52; N 7,61;
gef.: C 45,42; H 8,19; Cl 38,06; N 7,59.

N-Methyl-bis-[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (Ia)

In einem 1,5-l-Sulfierkolben, der über einen Rückflußkühler durch ein KOH-Rohr verschlossen ist, erwärmt man auf dem Wasserbad unter Rühren im Stickstoff-Strom 450 ml Butandiol-(1,4) und 34,5 g Natrium. Nach dem Schmelzen des Natriums setzt die stark exotherme Reaktion ein. Die Heizquelle wird entfernt und die Temperatur durch Außenkühlung zwischen 140 und 160° gehalten, bis alles Natrium gelöst ist. Dann werden bei 100° innerhalb einer Stunde 96,2 g Methyl-bis-(2-chloräthyl)-amin · HCl durch einen Pulvertrichter zugegeben, weitere 4 Stunden bei 100° gerührt und dann vom ausgeschiedenen NaCl abgesaugt. Nachdem das überschüssige Butandiol im Ölpumpenvakuum über eine RASCHIG-Kolonne abdestilliert worden ist, wird das im Rückstand bleibende Hauptprodukt destilliert.

Sdp_{0,15} 162—170°, Ausbeute 89 g (68% d. Th.), n_D^{20} 1,4709.

$C_{13}H_{29}NO_4$ (263,37) ber.: C 59,28; H 11,10; N 5,31;
gef.: C 59,19; H 11,12; N 5,29.

Auf gleiche Weise werden unter Einsatz der jeweils erforderlichen Menge Natrium synthetisiert:

N-Äthyl-bis-[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (Ib)

Aus Äthyl-bis-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid.

Sdp_{0,1} 156—178°, Ausbeute 61% d. Th., n_D^{20} 1,4718.

$C_{14}H_{31}NO_4$ (277,40) ber.: C 60,61; H 11,27; N 5,05;
gef.: C 60,39; H 11,28; N 4,77.

N-Allyl-bis[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (Ic)

Aus Allyl-bis-(2-chloräthyl)-amin.

Sdp_{0,2} 173—186°, Ausbeute 68% d. Th., n_D^{20} 1,4774.

$C_{15}H_{31}NO_4$ (289,41) ber.: C 62,25; H 10,80; N 4,48;
gef.: C 61,92; H 10,78; N 4,77.

N-Cyclohexyl-bis-[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (Id)

Aus Cyclohexyl-bis-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid.

Sdp_{0,1-0,2} 199—208°, Ausbeute 72% d. Th., n_D^{20} 1,4856.

$C_{18}H_{37}NO_4$ (331,49) ber.: C 65,21; H 11,25; N 4,23;
gef.: C 65,09; H 11,46; N 4,58.

N-Benzyl-bis-[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (Ie)

Aus Benzyl-bis-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid.

Sdp._{0,2} 203–213°, Ausbeute 66% d. Th., n_D^{20} 1,5087.C₁₉H₃₃NO₄ (339,45) ber.: C 67,22; H 9,80; N 4,13;
gef.: C 67,07; H 9,77; N 4,37.**N-Phenyl-bis-[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (If)**

Aus Phenyl-bis-(2-chloräthyl)-amin.

Sdp._{0,3} 157–225°, Ausbeute 50% d. Th., n_D^{20} 1,5305.C₁₈H₃₁NO₄ (325,46) ber.: C 66,43; H 9,60; N 4,30;
gef.: C 66,75; H 9,47; N 4,93.**Methyl-bis-[3-(4-hydroxy-butoxy)-propyl]-amin (Ig)**

Aus Methyl-bis-(3-chlorpropyl)-amin.

Sdp._{0,1} 167–176°, Ausbeute 74% d. T., n_D^{20} 1,4708.C₁₅H₃₃NO₄ (291,44) ber.: C 61,82; H 11,14; N 4,08;
gef.: C 61,54; H 11,23; N 5,22.**Bis-[2-(4-hydroxy-butoxy)-äthyl]-amin (V)**

67,4 g N-Benzyl-bis-[2-(4-hydroxybutoxy)-äthyl]-amin (Ie) werden mit wäßriger HCl in das Chlorhydrat überführt, das Wasser im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Alkohol gelöst und die Lösung in Gegenwart von 8,2 g Palladium-Kohle erschöpfend hydriert. Nach Filtration destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab, löst den Rückstand in Wasser und scheidet das Amin durch Zusatz von NaOH ab. Dieses wird in Tetrahydrofuran aufgenommen und nach Trocknen über KOH destilliert.

Sdp._{0,1} 166–173°, Ausbeute 41 g (83% d. Th.), n_D^{20} 1,4717.C₁₂H₂₇NO₄ (249,35) ber.: C 57,80; H 10,92; N 5,62;
gef.: C 57,96; H 10,62; N 5,82.**Methyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-hydrobromid (IIa)**

56,4 g Methyl-bis-[2-(4-hydroxybutoxy)-äthyl]-amin werden unter Zusatz von Eis mit 50 ml 48proz. HBr vermischt, aus der Mischung das Wasser im Vakuum auf dem Wasserbad vollständig abdestilliert, der Rückstand zusammen mit 50 ml Chloroform in einen 200-ml-Sulfierkolben überführt und dazu unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung 46 g PBr₃, in 50 ml Chloroform gelöst, zugetropft, so daß sich die Reaktionstemperatur zwischen 0 und +15° hält. Anschließend rührt man noch 1/2 Stunde unter Eiskühlung, 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur, erwärmt langsam zum Sieden und hält 2 1/2 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen zerlegt man das Reaktionsgemisch mit Eis, neutralisiert mit Sodalösung, nimmt die organische Phase in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet kurz über Na₂SO₄, gibt 50 ml 48proz. HBr zu und destilliert das Phasengemisch im Vakuum auf siedendem Wasserbad ab. Das rohe Bromhydrat bleibt als gelbbraunes Öl zurück. Zur Reinigung löst man es in 400 ml Wasser und versetzt vorsichtig mit HBr, bis sich eine dunkle, ölige Phase auszuscheiden beginnt, in der die Verunreinigungen angereichert sind. Sie wird nach Zusatz von Kohle und Kieselgur durch Filtrieren entfernt. Diese Opera-

tion wird wiederholt, bis sich die Ölphase nur noch schwach gelb abscheidet. Dann wird die wäßrige Lösung dreimal mit Äther ausgeschüttelt und aus der wäßrigen Schicht, nachdem der Äther im Vakuum abgesaugt wurde, das Hydrobromid in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum bei Zimmertemperatur vollständig abgesaugt.

Ausbeute 41,5 g (40% d. Th.) als hellgelbes Öl.

Eine weitere Reinigung wird durch präparative Gegenstromverteilung zwischen Wasser und Methyl-äthylketon erreicht, wobei sich die Verunreinigungen in der organischen Phase anreichern, das gereinigte Bromhydrat in der wäßrigen, aus dem es durch Ausschütteln mit Methylenchlorid, das anschließend mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet wird, isoliert wird. n_D^{20} 1,5312.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{Br}_3\text{NO}_2$ (470,11) ber.: C 33,21; H 6,00; Br 51,00; N 2,98;
gef.: C 32,89; H 5,91; Br 50,81; N 3,26.

Auf die gleiche Weise werden synthetisiert:

N-Äthyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-hydrobromid (IIb)

Zur Reinigung wird das rohe, ölige Hydrobromid in wäßriger Lösung mit Kohle und Kieselgur behandelt, die Lösung zweimal mit Äther extrahiert und dann die Substanz in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird vorsichtig Äther zugegeben, bis sich eine ölige Phase abzuschneiden beginnt, die den Hauptteil an Verunreinigungen enthält und die nach Zusatz von Kohle und Kieselgur durch Filtration entfernt wird. Die Operation wird wiederholt, bis kein Reinigungseffekt mehr festzustellen ist. Dann saugt man das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur im Vakuum ab. Hellgelbes Öl.

Ausbeute 52% d. Th., n_D^{20} 1,5288.

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Br}_3\text{NO}_2$ (484,14) ber.: C 34,73; H 6,25; Br 49,52; N 3,00;
gef.: C 34,88; H 6,12; Br 49,40; N 2,94.

N-Allyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-hydrobromid (IIc)

Reinigung aus Aceton durch fraktioniertes Ausfällen mit Äther wie beim vorigen Präparat. Gelbes zähes Öl, in Wasser unlöslich.

Ausbeute 52% d. Th., n_D^{20} 1,5342.

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{Br}_3\text{NO}_2$ (496,15) ber.: C 36,31; H 6,10; Br 48,32; N 2,82;
gef.: C 35,88; H 6,13; Br 48,45; N 3,10.

N-Cyclohexyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-hydrobromid (II d)

Reinigung wie IIc. Hellgelbes, zähes Öl, in Wasser unlöslich. Ausbeute 52% d. Th., n_D^{20} 1,5357.

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{Br}_3\text{NO}_2$ (538,23) ber.: C 40,16; H 6,74; Br 44,54; N 2,60;
gef.: C 40,37; H 6,77; Br 44,50; N 2,71.

N-Methyl-bis-[3-(4-brombutoxy)-propyl]-amin-hydrobromid (IIg)

Reinigung wie IIb. Hellgelbes Öl, in Wasser löslich. Ausbeute 50% d. Th., n_D^{20} 1,5270.

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{Br}_3\text{NO}_2$ (498,18) ber.: C 36,17; H 6,46; Br 48,13; N 2,81;
gef.: C 34,79; H 6,35; Br 50,48; N 2,79.

N-Benzyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-hydrobromid (IIe)

Ausbeute 61% d. Th., Schmp. 44–46° (Aceton—Äther). In Wasser unlöslich.

$C_{19}H_{32}Br_3NO_2$ (546,20) ber.: C 41,77; H 5,91; Br 43,89; N 2,57;
gef.: C 41,70; H 5,73; Br 43,94; N 2,70.

Bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-hydrobromid (VI)

Ausbeute 48% d. Th., Schmp. 13–14° (Aceton—Äther), n_D^{20} 1,5330. In Wasser unlöslich.

$C_{12}H_{26}Br_3NO_2$ (459,09) ber.: C 31,60; H 5,75; Br 52,57; N 3,07;
gef.: C 31,77; H 5,80; Br 52,57; N 3,09.

N-Acetyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin

Eine Lösung von 9,2 g des sekundärenamins (VI) in 20 ml Aceton und 10 ml Wasser wird mit einer wäßrigen Lösung von 3 g Na_2CO_3 versetzt, die ausgeschiedene freie Aminbase in 30 ml Chloroform aufgenommen, diese Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen, kurz über Na_2SO_4 getrocknet und dann unter Rühren 2,4 g Acetylbromid zugegeben. Nach Abklingen der Wärmetönung gibt man eine konzentrierte wäßrige Lösung von 2,8 g K_2CO_3 zu, rührt weiter, bis die Lösung wieder abgekühlt ist und schüttelt mit einem Überschuß Wasser durch. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei Zimmertemperatur abgesaugt.

Ausbeute 7,8 g (94% d. Th.), gelbes Öl, unlöslich in Äther, löslich in Benzol, Chloroform. n_D^{20} 1,5151.

$C_{14}H_{27}Br_2NO_3$ (417,19) ber.: C 40,30; H 6,52; Br 38,31; N 3,36;
gef.: C 40,26; H 6,55; Br 38,33; N 3,35.

N-Tosyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin

9,2 g des sekundärenamins (VI) und 3,8 g p-Toluolsulfochlorid werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und dazu langsam eine Lösung von 5,0 g Na_2CO_3 in 50 ml Wasser getropft, wobei die Reaktionstemperatur nur geringfügig ansteigt. Anschließend wird noch eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, dann die wäßrige Phase abgetrennt, die gelbbraune Tetrahydrofuranschicht in Äther aufgenommen, einige Male mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei Zimmertemperatur abgesaugt.

Ausbeute 9,0 g (85% d. Th.), gelbes Öl, n_D^{20} 1,5343.

$C_{19}H_{31}Br_2NO_4S$ (529,33) ber.: C 43,11; H 5,90; Br 30,20; N 2,65; S 6,05;
gef.: C 43,20; H 6,07; Br 30,30; N 2,66; S 6,15.

N-Methyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-N-oxyd-hydrobromid

47,0 g des Bromamins IIa werden in wäßriger Lösung mit überschüssiger $NaHCO_3$ -Lösung versetzt. Die freie Base scheidet sich als Öl ab. Sie wird in 100 ml Chloroform aufgenommen, die Lösung kurz über Na_2SO_4 getrocknet, dann in einen 750 ml-Sulfierkolben überführt. Dazu tropft man unter Rühren innerhalb $\frac{1}{2}$ Stunde die Chloroformlösung der theoretisch erforderlichen Menge Perbenzoesäure. Durch gelegentliches Kühlen wird die Reaktionstemperatur unter 35° gehalten. Das Reaktionsgemisch, das eine zitronengelbe Farbe annimmt, wird noch $2\frac{1}{2}$ Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Zur Entfernung

der Benzoesäure gibt man unter Eiskühlung eine Lösung von 10 g NaOH in 100 ml Wasser zu und rührt 10 Minuten, trennt die gelbe wäßrige Phase ab, wäscht die Chloroformschicht mit Na_2SO_4 -Lösung, trocknet kurz über Na_2SO_4 , gibt 30 ml 48proz. HBr hinzu und destilliert das Phasengemisch im Vakuum vorsichtig ab. Der Rückstand kristallisiert im Eisschrank und wird aus Aceton—Äther umkristallisiert.

Ausbeute 24,8 g (51% d. Th.), Schmp. 53—55°. In Wasser löslich.

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{Br}_3\text{NO}_3$ (486,11) ber.: C 32,12; H 5,81; Br 49,33; N 2,88;
gef.: C 32,12; H 5,86; Br 49,31; N 3,09.

N-Benzyl-bis-[2-(4-brombutoxy)-äthyl]-amin-N-oxyd-hydrobromid

Wie voriges Präparat.

Ausbeute 41% d. Th., Schmp. 72—73° (Aceton—Äther). In Wasser unlöslich.

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{Br}_3\text{NO}_3$ (562,22) ber.: C 40,59; H 5,74; Br 42,64; N 2,49;
gef.: C 40,52; H 5,78; Br 42,64; N 2,36.

N,N-Diäthyl-N'-(2-chloräthyl)-piperaziniumchlorid-hydrochloridhydrat (VIII)

Zu einer Lösung von 6,3 g (0,02 Mol) N,N-Diäthyl-N',N'-bis-(2-chloräthyl)-äthylen-diamin-dihydrochlorid (vgl. S. 45, Zeile 1) (VII) in 20 ml Wasser gibt man 20 ml 2 n Natron-lauge (0,04 Mol). Die freie Base fällt sofort als Öl oder kristallin aus und löst sich bei Zimmer-temperatur innerhalb 50 Minuten bei gelegentlichem Umschütteln wieder auf. Nach ins-gesamt 1½ Stunden säuert man die Lösung mit HCl an und engt bis zur Trockne im Va-kuum ein. Der Rückstand wird mit siedendem Alkohol extrahiert, der Extrakt zur Trockne eingeengt und aus Methanol—Äther umkristallisiert.

Ausbeute 3,8 g (64% d. Th.), Zers. 235°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (295,69)
ber.: C 40,62; H 8,52; Cl 35,96; N 9,47; H_2O 6,09; (KARL FISCHER)
gef.: C 40,75; H 8,61; Cl 35,77; N 9,27; H_2O 6,52.

Für die experimentelle Mitarbeit danken wir Frl. REGINE REUSS und Frl. URSULA KNABE. Die Analysen wurden von der analytischen Abteilung unseres Institutes (Dr. W. HERB) durchgeführt.

Jena, Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deut-schen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Juni 1964.