

H. Schönenberger, L. Bindl und A. Adam

## Synthese und tumorhemmende Wirkung von N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-amiden\* \*\*)

### 21. Mitt.: Über Cytostatica<sup>1)</sup>

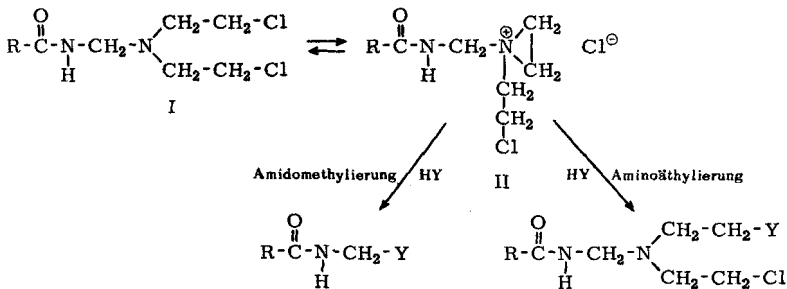
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München  
(Eingegangen am 7. März 1972)

Es wird die Synthese von N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-carbonamiden und ihre Testung am Yoshida-Sarkom der Ratte und am Sarkom 180 der Maus beschrieben. Alle Verbindungen sind besser wirksam als Nor-Lost; sie zeigen eine dem N-Methyl-Lost vergleichbare oder überlegene Wirkung.

#### Synthesis and Carcinostatic Action of N-[Bis(2-chloroethyl)-aminomethyl]-amides

The synthesis of N-[bis(2-chloroethyl)-aminomethyl]-amides and their evaluation on the Yoshida sarcoma of the rat and on the sarcoma 180 of the mouse are described. All compounds are more active than nor-Lost. Their effect is comparable or superior to that of N-methyl-Lost.

N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-carbonamide (I) zeigen eine ausgeprägte cyto-statische Wirkung. Als Wirkungsmechanismus sind eine Aminoäthylierung und Amidomethylierung biologischer Substrate (HY) durch das Intermediärprodukt II zu diskutieren.

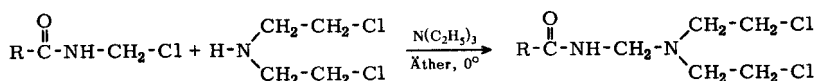


\* Auszug aus der Dissertation L. Bindl, Universität München 1970.

\*\* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Untersuchungen.

1 20. Mitt.: R. Schönenberger, C. Sunkel und H. Schönenberger, Arzneimittel-Forsch. i. Dr.

Wir berichten in dieser Arbeit über die Synthese und biologische Prüfung der Benzamide III – XI und des Trichloracetamides XII.



XVII

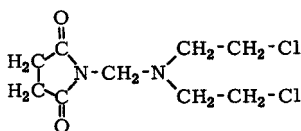
III R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	VIII R = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
IV R = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	IX R = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
V R = 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	X R = 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
VI R = 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	XI R = 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
VII R = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	XII R = CCl <sub>3</sub>

III – XII wurden in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Nor-Lost (XVII) mit den entsprechenden N-Chlormethylamiden in Äther bei 0° erhalten.

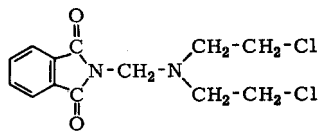
Versuche, III – XII aus XVII, CH<sub>2</sub>O und den verschiedenen Amidien (Lösungsmittel : Äthanol, THF, Dioxan, Chloroform, Äther; Temp. 40°) herzustellen, mißlangen. Eine Erhöhung der Temperatur führte stets zu Verharzungsprodukten von XVII, die sich schneller als III – XII bilden.

Für die Prüfung auf tumorhemmende Wirkung benutzten wir als Vergleichssubstanz die bereits beschriebenen Imid-Derivate XIII<sup>2)</sup> und XIV<sup>3)</sup>, die zu III und IV isomeren β-Aminoketon-Derivate XV und XVI<sup>4)</sup>, sowie Nor-Lost (XVII) und N-Methyl-Lost (XVIII).

## Imid-Derivate

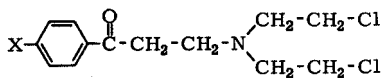


XIII



XIV

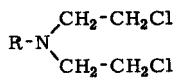
## β-Aminoketon-Derivate



XV: X = H

XVI: X = Cl

## Loste

XVII: R = H XVIII: R = CH<sub>3</sub>

2 G. R. Pettit u. A. K. Dasgupta, Chem. and Ind. 1962, 1016.

3 G. R. Pettit u. J. A. Settepani, J. org. Chemistry 27, 1714 (1962).

4 M. Mühlstädt, W. Ozegowski und W. Werner, J. prakt. Chem. (4) 20, 187 (1963).

III, V, VI und VIII – XII sind toxischer als XVII, jedoch weniger toxisch als XVIII (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Toxizität von III – XVIII bei einmaliger im. Applikation an Ratte (BD II) und Maus (NMRI) – Lösungsmittel: DMF

Verbindung		III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
	Ratte	26	340	45	24	1500	32	32	45	26
DL <sub>50</sub> (1) mg/kg										
	Maus	40	210	130	51	2000	82	105	96	102
Verbindung		XII	XIII**)	XIV	XV	XVI	XVII*)	XVIII*)		
	Ratte	54	21	40	13	29	160	1,1		
DL <sub>50</sub> (1) mg/kg										
	Maus	170	53	225	34	67	280	2,75		

\*) Lösungsmittel: H<sub>2</sub>O, Verb. als Hydrochlorid eingesetzt

\*\*\*) Lösungsmittel: DMSO/H<sub>2</sub>O 1:1

IV und VII zeigen eine wesentlich geringere Toxizität als XVII, sie sind extrem lipophil.

Bei der Testung von III – XVIII am soliden Yoshida-Sarkom der Ratte dienten als Kriterium für die Tumorstillwachstumshemmung die Tumorgewichte der behandelten Tiere am 7. Tage nach Therapiebeginn im Vergleich zu den Tumorgewichten der Kontrollen. Als geheilt gelten Tiere, die am 90. Tag nach Therapiebeginn noch leben und tumorfrei sind.

Alle Carbonamide III – XII zeigen eine ausgeprägte Hemmung des Tumorstillwachstums (Tab. 2).

Um zu ermitteln, ob III – XII eine größere Wirksamkeit als XVII aufweisen, testeten wir vergleichend unter Verwendung äquimolarer Mengen (Tab. 4). XVII zeigte die geringste Wirkung. Nur wenn aufgrund einer geringen Toxizität des Amins hohe Dosen von XVII appliziert werden konnten, war die prozentuale Hemmung am 7. Tag gleich hoch. So erzielten wir mit äquimolaren Mengen IV (270 mg/kg, DL<sub>50</sub>(1) 340 mg/kg) und XVII (155 mg/kg, DL<sub>50</sub>(1) 160 mg/kg) jeweils Hemmungen von 97 %. Die Wirkungsverbesserung kommt hier jedoch in der Heilungsrate zum Ausdruck. Bei Applikation der angegebenen Dosis von IV überlebten 6 von 8 Tieren gegenüber 0 von 8 in der Kontrollgruppe; bei Gabe der äquimolaren Menge XVII überlebte kein Tier aus Versuchs- und Kontrollgruppe.

Bei einmaliger Gabe von 50 – 70 % der DL<sub>50</sub>(1) unserer Verbindungen III und V – XII oder bei Applikation größerer Mengen, die dann auf Einzelgaben verteilt

**Tabelle 2: Prüfung der Benzamide III – XII am soliden Yoshida-Sarkom der Ratte (im. Applikation)**

Substanz Nr	Gesamtdosis			Tierzahl		Tumorgewicht in g*)		Tumorstadiumshemmung in %
	mg/kg	= % der DL <sub>50</sub> (1)	verteilt auf Tage	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle	
III	13	50	1	9	8	0,41	4,89	91
	15	58	1	8	8	0,30	3,37	92
	20	77	1	8	8	0,14	5,54	97
	24	92	5	7	7	0,30	7,58	96
	30	115	3	9	8	0,35	3,73	90
IV	120	35	2	7	7	0,33	7,58	95
	170	50	1	9	8	0,44	4,89	91
	270	80	1	8	8	0,19	5,54	97
	570	167	3	9	8	0,34	3,37	90
V	22,5	50	1	8	8	0,18	3,94	95
	32	71	1	8	8	0,38	4,90	92
VI	12	50	1	8	8	0,17	3,94	96
	17	70	1	9	8	0,45	4,20	89
VII	750	50	1	9	8	0,43	4,20	90
	1000	66	1	8	8	0,26	4,90	94
	1750	116	3	9	8	0,32	4,89	93
VIII	16	50	1	9	8	0,34	4,20	92
	23	71	1	8	8	0,29	4,90	94
	36	112	3	9	8	0,44	4,89	91
IX	16	50	1	8	8	0,15	3,94	96
	22	68	1	9	10	0,31	4,54	93
	36	112	3	9	8	0,38	4,89	92
X	22	50	1	9	10	0,42	4,54	91
	30	66	1	9	8	0,43	7,94	94
	52	115	3	9	8	0,33	4,89	93
XI	13	50	1	8	8	0,36	4,20	85
	17	65	1	9	10	0,51	4,54	89
	21	80	2	8	8	0,43	7,94	94
XII	27	50	1	8	8	0,60	4,20	86
	35	64	1	9	8	0,47	4,20	89
	40	74	1	8	8	0,25	4,90	95

\*) 7 Tage nach Therapiebeginn

im Abstand mehrerer Tage verabreicht werden müssen, konnten ähnliche Heilungsraten wie mit IV erzielt werden. Eine so hohe Heilungsrate konnte mit XVII und den Vergleichssubstanzen XIII – XVI bei keiner Dosierung erreicht werden. Nur XVIII

Tabelle 3: Prüfung der Vergleichsverbindungen XIII – XVIII am soliden Yoshida-Sarkom der Ratte (im. Applikation)

Substanz	Gesamtdosis			Tierzahl		Tumorgewicht in g*)		Tumorstimmshemmung in %
	Nr	mg/kg	= % der DL <sub>50</sub> (1)	verteilt auf Tage	Versuch	Kontrolle	Versuch	
XIII	10 <sup>a)</sup>	38	1	8	8	0,30	3,73	92
	15 <sup>a)</sup>	57	1	8	8	0,39	5,54	93
	15 <sup>a)</sup>	57	2	8	8	0,35	3,73	90
XIV	20	50	1	9	8	0,62	4,89	87
	25	62	1	8	8	0,25	3,73	93
	40	100	2	8	8	0,37	3,37	90
XV	8	61	1	8	8	0,65	7,94	92
XVI	20	69	1	8	8	0,47	7,94	94
	7 <sup>a)</sup>	4,4	1	8	8	3,36	3,49	—b)
	9,7	6,1	1	8	8	2,79	3,73	25
	10,5 <sup>a)</sup>	6,6	3	7	7	7,29	7,58	—b)
	10,5 <sup>a)</sup>	6,6	2	8	8	2,57	3,37	31
	10,5 <sup>a)</sup>	6,6	1	8	8	2,80	5,54	49
	13	8,1	1	8	8	3,00	5,54	46
	14,7	9,2	1	8	8	1,58	3,73	57
	19,3	12	3	8	8	2,74	3,73	26
	21,2	13,2	1	8	8	0,73	5,54	87
XVII	23,5	14,7	2	8	8	1,31	3,73	64
	80	50	1	9	8	0,53	4,89	89
	92	57,5	3	7	7	0,37	7,58	95
	155	97	1	8	8	0,16	5,54	97
	188	117,5	4	7	7	0,27	7,58	96
	0,5	50	1	9	8	0,65	3,53	84
	0,7	63	1	8	8	0,64	4,89	89
	1,27	115	3	9	8	0,44	4,89	91

a) Applikation iv. b) Hemmung unter 25 % = 0 (Fehlergrenze)

\*) 7 Tage nach Therapiebeginn

zeigt bei sehr hoher Dosierung eine ähnlich gute Wirkung. Wir konnten mit dieser Versuchsanordnung beweisen, daß N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-benzamide eine wesentlich gesteigerte Wirkung im Vergleich zu äquimolaren Mengen XVII aufweisen. Am Sarkom 180 wird die Überlegenheit der neuen monoacylierten Amine des Norlost (III – XII) gegenüber den Vergleichssubstanzen XIII – XVIII noch deutlicher als bei der Testung am soliden Yoshida-Sarkom der Ratte. Die Imidderivate XIII und XIV bewirken erst nach Gaben von 70 bzw. 75 % der DL<sub>50</sub>(1) eine signifikante Tu-

Tabelle 4: Vergleichende Untersuchungen von III – VI und VIII – XIV mit äquimolaren Mengen XVII (Nor-Lost) am soliden Yushida-Sarkom der Ratte (im. Applikation)

Substanz Nr.	mg/kg	Gesamt-dosis mMol	verteilt auf Tage	Hemmung des Tumorzwachstums in %*)	Substanz Nr.	mg/kg	Gesamt-dosis mMol	verteilt auf Tage	Hemmung des Tumorzwachstums in %*)
III	30	0,11	3	90	IX	22	0,07	1	93
XVII	19,3	0,11	3	26	XVII	13	0,07	1	46
III	15	0,054	1	92	IX	36	0,11	3	92
XVII	9,7	0,054	1	25	XVII	19,3	0,11	3	26
IV	270	0,86	1	97	X	22	0,07	1	91
XVII	155	0,86	1	97	XVII	13	0,07	1	46
V	22,5	0,07	1	95	XI	21	0,07	2	94
XVII	13	0,07	1	46	XVII	13	0,07	1	46
V	32	0,1	1	92	XII	27	0,08	1	86
XVII	19,3	0,1	1	87	XVII	14,7	0,08	1	57
VI	12	0,04	1	96	XII	35	0,11	1	89
XVII	7	0,04	1	–	XVII	21,2	0,12	1	87
VI	17	0,055	1	89	XIII**)	10	0,04	1	92
XVII	9,7	0,054	1	25	XVII**)	7	0,04	1	–
VIII	16	0,054	1	92	XIII**)	15	0,06	2	90
XVII	9,7	0,054	1	25	XVII**)	10,5	0,06	2	31
VIII	23	0,078	1	94	XIV	25	0,08	1	93
XVII	14,7	0,082	1	51	XVII	14,7	0,08	1	57
IX	16	0,05	1	96	XIV	40	0,13	2	90
XVII	9,7	0,05	1	25	XVII	23,5	0,13	2	64

\*) 7 Tage nach Therapiebeginn, \*\*) Applikation iv.

morwachstumshemmung. XVII verhält sich ebenso, XV und XVI, die Derivate von Propiophenon und 4-Cl-Propiophenon, hemmen das Sarkom 180 nur geringfügig. N-Methyl-Lost bewirkt nach Applikation von 50 % der DL<sub>50</sub>(1) eine Wachstumshemmung von 42 %.

Alle N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-benzamide (III – XI) zeigen dagegen eine mit XVIII vergleichbare oder überlegene Wirkung (z. B. III u. IV 80 bzw. 78 % Tumorzwachstumshemmung nach 50 % der DL<sub>50</sub>(1)).

Tabelle 5: Prüfung der Carbonamide III - XII am Sarkom 180 der Maus bei einmaliger im. Applikation

Substanz Nr.	Dosisierung mg/kg	= % der DL <sub>50</sub> (1)	Tierzahl		Mittleres Tumorgewicht nach 10 Tagen		Kontrolle	Tumorstums- hemmung in %	Signifikanz
			Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle			
III	20	50	20	20	0,28(0,17-0,39)	1,36(1,09-1,63)	80	+	
	30	75	20	18	0,22(0,11-0,33)	1,78(1,42-2,14)	87	+	
IV	105	50	19	20	0,30(0,25-0,35)	1,36(1,09-1,63)	78	+	
	150	70	17	18	0,16(0,07-0,25)	1,78(1,42-2,14)	91	+	
V	90	70	21	20	0,31(0,22-0,40)	1,00(0,89-1,11)	69	+	
VI	30	60	18	20	0,20(0,13-0,27)	1,00(0,89-1,11)	80	+	
VII	1200	-	20	20	0,27(0,16)0,38)	1,36(1,09-1,63)	80	+	
	1400	-	19	18	0,28(0,18-0,38)	1,78(1,42-2,14)	84	+	
VIII	41	50	20	20	0,28(0,12-0,44)	1,36(1,09-1,63)	79	+	
	60	75	18	18	0,15(0,05-0,25)	1,78(1,42-2,14)	91	+	
IX	75	70	18	20	0,23(0,15-0,31)	1,00(0,89-1,11)	77	+	
X	50	50	20	20	0,57(0,43-0,71)	1,17(0,89-1,45)	49	+	
	65	70	20	20	0,17(0,09-0,25)	1,36(1,09-1,63)	88	+	
XI	50	50	19	20	0,40(0,29-0,51)	1,17(0,89-1,45)	64	+	
	70	70	17	20	0,16(0,10-0,22)	1,00(0,89-1,11)	84	+	
XII	85	50	20	20	0,80(0,68-0,92)	1,17(0,89-1,45)	29	+	
	120	70	19	18	0,34(0,19-0,49)	1,78(1,42-2,14)	81	+	

Die mittleren Tumorgewichte sind mit dem Vertrauensbereich ( $\alpha = 0,05$ ) angegeben.

Tabelle 6: Prüfung der Vergleichsverbindungen XIII – XVIII am Sarkom 180 der Maus bei einmaliger im. Applikation

Substanz Nr.	Dosierung		Tierzahl		Mittleres Tumorgewicht nach 10 Tagen		Tumorstums- hemmung in %	Signifikanz
	mg/kg	= % der DL <sub>50</sub> (1)	Versuch	Kontrolle	Versuch	Kontrolle		
XIII	25	50	19	20	0,80(0,63–0,97)	1,17(0,89–1,45)	28	–
	40	75	17	18	0,28(0,14–0,42)	1,78(1,42–2,14)	85	+
XIV	160	70	16	18	0,74(0,56–0,92)	1,78(1,42–2,14)	58	+
XV	24	70	20	20	0,95(0,72–1,18)	1,17(0,89–1,45)	14	–
XVI	39	50	20	20	0,85(0,68–1,02)	1,17(0,89–1,45)	23	–
XVII	140	50	20	20	0,83(0,64–1,02)	1,17(0,89–1,45)	26	–
	200	70	20	18	0,34(0,10–0,58)	1,78(1,42–2,14)	81	+
XVIII	1,4	50	20	20	0,65(0,52–0,78)	1,17(0,89–1,45)	42	+
	1,6	62	19	18	0,30(0,00–0,82)	1,78(1,42–2,14)	83	+
	1,9	70	20	20	0,50(0,43–0,57)	1,36(1,09–1,63)	89	+

Die mittleren Tumorgewichte sind mit dem Vertrauensbereich ( $\alpha = 0,05$ ) angegeben.



Tabelle 7: Angaben zur Synthese der N-Hydroxymethyl-amide

Nr.	X	Formel	Mol.-Gew.	Schmp. <sup>o</sup>	C		H		N	
					Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
XIX <sup>5)</sup>	H	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	151,2	104–106	63,56	63,42	6,00	5,86	9,27	9,31
XX <sup>6)</sup>	2–Cl	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>	185,6	106–108	51,77	51,53	4,34	4,26	7,55	7,45
XXI	3–Cl	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>	185,6	116–118	51,77	51,60	4,34	4,40	7,55	7,40
XXII <sup>6)</sup>	4–Cl	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>2</sub>	185,6	125	51,77	51,52	4,34	4,43	7,55	7,52
XXIII	4–F	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> FNO <sub>2</sub>	169,2	130–133	56,86	56,60	4,77	4,55	8,28	8,20
XXIV	4–Br	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>2</sub>	230,1	138–140	41,77	41,50	3,51	3,60	6,09	5,90
XXV <sup>7)</sup>	3–NO <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	196,2	136–139	41,03	48,79	5,11	5,05	14,29	14,21
XXVI <sup>7)</sup>	4–NO <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	196,2	138–140	49,03	48,89	5,11	4,95	14,29	14,12
XXVII <sup>8)</sup>	4–CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	165,2	102–104	65,44	65,23	6,71	6,69	8,48	8,47

## Beschreibung der Versuche

### Synthese der acylierten N-Halbacetale

0,1 Mol Amid und 13 ml (0,15 Mol) 35 proz. Formaldehyd werden in 200 ml Dioxan gelöst. Man fügt 30 g pulv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hinzu und erhitzt unter Rühren 20 Min. auf 80°. Anschließend wird filtriert und das Dioxan am Rotationsverdampfer abgezogen. Den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol/Wasser um. Die DC im Fließmittelsystem I zeigt für alle Verbindungen eine praktisch quantitative Umsetzung. Die Ausbeuten liegen nach einmaligem Umkristallisieren stets über 80 %. Nähere Daten siehe Tab. 7

### Synthese der acylierten Lost-Aminale

#### 1. Herstellung der N-Chlormethylamide<sup>9)</sup>

0,05 Mol N-Hydroxymethyl-amid werden in 5 ml absol. Äther angeschlämmt und bei 0° in kleinen T. mit 0,05 Mol PCl<sub>5</sub> versetzt. Ist nach der letzten Zugabe von PCl<sub>5</sub> die Entwicklung von HCl abgeklungen, so läßt man das Reaktionsgemisch 1 Std. bei Raumtemperatur und dann 1 Std. in Eis stehen. Die kristalline Verbindung wird abgesaugt, 2 – 3 mal mit kaltem Äther nachgewaschen und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vom Äther befreit. Das Produkt wird sofort weiterverarbeitet.

5 A. Einhorn, Liebigs Ann. Chem. 343, 207 (1905).

6 I. R. Geigy AG, Brit. Patent 945, 806 (1964).

7 B. Chechelska, Roczniki chem. 30, 149 (1956).

8 A. Einhorn, DRP 157 355 (1904).

9 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, Chem. Ber. 92, 1599 (1959).

## 2. Umsetzung der N-Chlormethylamide mit Nor-Lost-Base

a) 0,0275 Mol Lost-Hydrochlorid werden in wenig kaltem Wasser gelöst. Man alkalisiert mit eiskalter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und nimmt die Base mit kaltem Äther auf. Die Ätherphase wird mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und auf etwa 75 ml eingeengt.

b) Die Lösung von Nor-Lost-Base versetzt man mit 0,05 Mol Triäthylamin und hält sie im Eisbad. 0,025 Mol N-Chlormethylamid werden in absol. Äther suspendiert und unter Rühren in kleinen T. zur Lösung von Nor-Lost-Base und Triäthylamin gegeben. Man rührt 1 Std. bei Eis-temperatur, dann 1 Std. bei Raumtemperatur. Es wird vom Niederschlag abgenutscht, der Äther und das überschüssige Triäthylamin abgezogen, zuletzt am Hochvak. Hierbei erstarren die meist schmierartigen Rohprodukte. Ätherrückstand und abgesaugter Niederschlag werden getrennt je einmal aus Methanol/Wasser, dann aus Methanol, Äthanol oder Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Eine getrennte Aufarbeitung von Ätherrückstand und abgesaugtem Niederschlag empfiehlt sich, da aus dem Ätherrückstand bereits nach einmaligem Umkristallisieren ein relativ reines Produkt anfällt, während der im Niederschlag enthaltene Anteil (ca. 20 % der Gesamtmenge) stärker verunreinigt ist und durch mehrmaliges Umkristallisieren gereinigt werden muß.

### N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-benzamid (III)

Schmp. 72 – 74° (Methanol). Ausbeute 76 % d. Th. Rf-Wert FM II 0,77, FM III 0,83

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (275,2)	Ber.: C 52,38	H 5,86	N 10,18	Cl 25,77
	Gef.: C 52,48	H 6,01	N 10,09	Cl 25,39

### N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-4-chlor-benzamid (IV)

Schmp. 105 – 107° (Methanol). Ausbeute 72 % d. Th. Rf-Wert FM II und III 0,89

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ (309,6)	Ber.: C 46,58	H 4,88	N 9,04	Cl 34,35
	Gef.: C 46,65	H 4,83	N 9,25	Cl 34,49

### N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-3-chlor-benzamid (V)

Schmp. 75 – 76° (Methanol). Ausbeute 82 % d. Th. Rf-Wert FM II 0,87, FM III 0,88

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ (309,6)	Ber.: C 46,58	H 4,88	N 9,05	Cl 34,35
	Gef.: C 46,50	H 4,90	N 9,00	Cl 33,90

### N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-2-chlor-benzamid (VI)

Schmp. 46 – 48° ( $\text{CCl}_4$ ). Ausbeute 24 % d. Th. Rf-Wert FM II und III 0,87

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ (309,6)	Ber.: C 46,58	H 4,88	N 9,05	Cl 34,35
	Gef.: C 46,42	H 4,88	N 8,86	Cl 34,00

### N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-4-brom-benzamid (VII)

Schmp. 108 – 109° (Methanol). Ausbeute 84 % d. Th. Rf-Wert FM II und III 0,93

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}$ (354,1)	Ber.: C 40,71	H 4,27	N 7,91	Br 22,57
	Gef.: C 40,60	H 4,40	N 7,70	Br 22,60

### N-[Bis(2-chloräthyl)-aminomethyl]-4-fluor-benzamid (VIII)

Schmp. 82 – 83° (Methanol). Ausbeute 68 % d. Th. Rf-Wert FM II 0,86, FM III 0,88

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ (293,2)	Ber.: C 49,16	H 5,16	N 9,56	
	Gef.: C 49,30	H 5,40	N 9,50	

*N*-[*Bis*-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-4-nitro-benzamid (IX)

Schmp. 105 – 106° (Methanol). Ausbeute 43 % d. Th. Rf-Wert FM II 0,81, FM III 0,86

$C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_3$ (320,2)	Ber.: C 45,01	H 4,72	N 13,12	Cl 22,15
	Gef.: C 44,95	H 4,65	N 12,96	Cl 22,20

*N*-[*Bis*-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-3-nitro-benzamid (X)

Schmp. 83° (Äthanol/Wasser). Ausbeute 37 % d. Th. Rf-Wert FM II 0,77, FM III 0,83

$C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_3$ (320,2)	Ber.: C 45,01	H 4,72	N 13,12	Cl 22,15
	Gef.: C 44,80	H 4,76	N 12,90	Cl 22,30

*N*-[*Bis*-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-4-methyl-benzamid (XI)

Schmp. 63 – 65° (Methanol/Wasser). Ausbeute 68 % d. Th. Rf-Wert FM II und III 0,89

$C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ (289,2)	Ber.: C 53,99	H 6,27	N 9,69	Cl 24,52
	Gef.: C 53,62	H 6,30	N 9,48	Cl 24,78

*N*-[*Bis*-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-trichloracetamid (XII)

Schmp. 69 – 71° (Methanol). Ausbeute 71 % d. Th. Rf-Wert FM II 0,78, FM III 0,80

$C_7H_{11}Cl_5N_2O$ (316,4)	Ber.: C 26,57	H 3,50	N 8,85	Cl 56,00
	Gef.: C 26,50	H 3,53	N 8,82	Cl 55,60

*Synthese der Imid-Derivate des Nor-Lost*1) *N*-[*Bis*-(2-chloräthyl)-aminomethyl]-succinimid (XIII)<sup>2)</sup>

Schmp. 80,5 – 81° (Äthanol). Ausbeute 43 % d. Th.

$C_9H_{14}Cl_2N_2O_2$ (253,1)	Ber.: C 42,71	H 5,58	N 11,07
	Gef.: C 42,56	H 5,43	N 11,13

*N*-[*Bis*-(2-chloräthyl)-aminomethyl]phthalimid (XIV)<sup>3)</sup>

Schmp. 88,5° (Äthanol) (Lit. 81,5°) Ausbeute 65 % d. Th.

$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (301,2)	Ber.: C 51,84	H 4,69	N 9,30
	Gef.: C 51,67	H 4,63	N 9,14

*Synthese der  $\beta$ -Aminoketon-Derivate des Nor-Losts* $\beta$ -[*Bis*-(2-chloräthyl)-amino]-propiofenon-hydrochlorid (XV)<sup>4)</sup>

Schmp. 113 – 114° (Äthanol). Ausbeute 52 % d. T.

$C_{13}H_{17}Cl_2NO \times HCl$ (310,7)	Ber.: C 50,25	H 5,84	N 4,51
	Gef.: C 50,21	H 5,98	N 4,23

 $\beta$ -[*Bis*-(2-chloräthyl)-amino]-4-chlor-propiofenon-hydrochlorid (XVI)<sup>4)</sup>

Schmp. 126 – 128° (Äthanol) Ausbeute 32 % d. Th.

$C_{13}H_{16}Cl_3NO \times HCl$ (345,1)	Ber.: C 45,25	H 4,97	N 4,06
	Gef.: C 44,89	H 5,06	N 4,22

**Chromatographie**

Fließmittelsysteme:

FM I: Chloroform/Cyclohexan/Eisessig (60 : 30 : 10)

FM II: Chloroform/Cyclohexan/Methanol/NH<sub>3</sub>-gesättigtes Chloroform  
(60 : 30 : 10 : 5)

FM III: Äthylacetat/Cyclohexan/Eisessig (50 : 40 : 10)

DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> der Fa. Merck, DarmstadtDetektionsmittel: Ninhydrinlösung (2 g Ninhydrin, 30 ml 20%ige Essigsäure, 970 ml Isopropylalcohol); Jod-KJ-Lösung; UV<sub>254</sub>Prüfung auf tumorhemmende Wirkung:<sup>10)</sup>

---

<sup>10</sup> H. Schönenberger u. T. Bastug, 15. Mitt.: Über Cytostatica, Arch. Pharmaz. 305, 285 (1972).

---

Anschritt: Prof. Dr. H. Schönenberger, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 157]

## Buchbesprechungen

**Lehrprogramm Biochemie I und II.** Von H. Schmidkunz und A. Neufahrt. Verlag Chemie, Weinheim 1971. Band I: Statische Biochemie. Ca. X, 410 S. (mit zahlr. Abb. u. Tab.). Preis: DM 22,-. Band II: Dynamische Biochemie. Ca. XII, 324 S. Preis: DM 22,-. – Beide Bände zusammen bezogen: DM 36,-.

Mit dem Erscheinen dieses wohl ersten programmierten Lehrbuches der Biochemie in deutscher Sprache rückt die Zeit näher, wo jeder Lehrbuchbenutzer schon mit dem Erwerb des Lehrbuchs eine endgültige Entscheidung über seine Lernweise trifft. Denn derjenige, der statt einem klassischen Lehrbuch ein Lehrprogramm erwirbt, verpflichtet sich damit vorbehaltlos einer vordiktierten Lehrmethode, gewinnt aber den Vorteil eines sehr viel rationelleren Lernens. In dem vorliegenden Lehrprogramm der Biochemie wird der Stoff in so kleinen Einheiten angeboten, daß vom Lernenden die relativ geringen Schwierigkeiten im Selbststudium leicht überwunden werden können. Die strenge Linearität der Programmierung des Lehrstoffes erlaubt jederzeit eine Wiederholung bereits durchgearbeiteter Lerneinheiten.

Band I bringt in kleinen Lerneinheiten die chemischen und biologischen Grundlagen der Biochemie. Einem Pharmazie-Studenten mittlerer Semester werden nur die Kapitel Peptide, Proteine, Enzyme, Nucleinsäuren und Energetik neues Wissen vermitteln; die restlichen neun Kapitel dürfte er aus Grundvorlesungen ausreichend kennen.

Band II behandelt komplexere biochemische Vorgänge, wie Photosynthese, Glykolyse, Citronensäurecyclus, Atmungskette und Proteinbiosynthese. Das sehr prägnant und aktuell geschriebene Spezialkapitel „Biochemie der Viren“ dürfte auf den Co-Autor Neufahrt zurückgehen.

Angesichts der Aktualität des Werkes, seiner klaren Formulierung, seiner guten Systematik sollen kritische Anmerkungen weitgehend zurückgestellt werden. Erwähnt sei nur, daß problematische Kapitel klassischer biochemischer Lehrbücher, z.B. das Kapitel Hormone oder die Besprechung der Prostaglandine, in dem vorliegenden Lehrprogramm weggelassen sind.