

### 2.3.5.6-Tetrahydro-2-carboxymethylen-[1.4]-thiazin-3-on 11

935 mg 95 mMol) 7 werden in 30 ml methanol. n Kalilauge (0.03 Mol KOH) 15 Min. zum Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der ölige Rückstand im Eisbad gekühlt, mit 20 ml Wasser versetzt und mit konz. HCl stark angesäuert. Nach 30min. Stehen der Reaktionslösung bei 0° filtriert man den kristallinen Niederschlag ab, wäscht kurz mit Wasser und trocknet bei 80°. Ausb. an 11: 468 mg (54 % d. Th.). Farblose Nadelchen (aus Methanol/Wasser), Schmp. 278° (unter Gasentwicklung).

$C_6H_7O_3NS$  (173.2) Ber.: C 41.61, H 4.07, N 8.09; Gef.: C 41.88, H 4.34, N 7.85.

IR:  $\nu_{NH}$  ( $\delta$ -Lactam) bei  $3180\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{OH}$  (gebunden; Säure) bei  $2580\text{--}3080\text{ cm}^{-1}$  (w);  $\nu_{C=C}$  bzw.  $\nu_{C=O}$  (Säure oder  $\delta$ -Lactam) bei  $1560$  und  $1650\text{ cm}^{-1}$  (s). NMR: Carboxylproton bei ca.  $\delta = 12.8$  ppm; NH-Proton ( $\delta$ -Lactam) bei  $\delta = 8.45$  ppm; exocyclisches Doppelbindungsproton  $C=CH-$  bei  $\delta = 6.6$  ppm;  $-CH_2-N$  bei  $\delta = 3.4$  ppm;  $-CH_2-S$  bei  $\delta = 2.8$  ppm;

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. K. Fickentscher, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg

[Ph 360]

H. Hamacher

## Versuche zur Synthese N-arylsubstituierter Cyclophosphamidderivate

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen  
(Eingegangen am 23. November 1973).

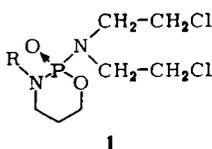
Phosphorsäure-[di-(2-chloroethyl)]-amid-dichlorid (3) reagiert unter den Bedingungen der Cyclophosphamid-Synthese mit Oxo-(4-methoxyphenyl)-(4-(3-hydroxypropyl)-aminophenyl)-methan (10) nicht unter Bildung des Cyclophosphamidderivats 11, sondern von Oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-chloropropyl)-aminophenyl]-methan (12). Auch tritt in wasserfreier Lösung und in Gegenwart von Triäthylamin weder bei der Umsetzung von Phosphorsäure-3-brompropylester-[di-(2-chloroethyl)]-amid-chlorid (14) mit Anilin noch von Phosphorsäure-anilid-[di-(2-chloroethyl)]-amid-chlorid (15) mit 3-Brom-1-propanol Cyclisierung zum N-Phenyl-cyclophosphamid (17) ein. Vielmehr läßt sich aus beiden Reaktionsgemischen lediglich das ringoffene Phosphorsäure-3-brompropylester-anilid-[di-(2-chloroethyl)]-amid (16) isolieren. Die Synthese von 10 aus Oxo-(4-hydroxyphenyl)-(4-nitrophenyl)-methan (4) über 5-9 wird beschrieben; (14) wird ausgehend von 3-Brom-1-propanol über 13 und 15 aus 3 und Anilin dargestellt.

### Attempts to Synthesize N-Arylsubstituted Derivatives of Cyclophosphamide

Phosphoric acid-[di-(2-chloroethyl)]-amide-dichloride (3) does not react with oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-hydroxypropyl)-aminophenyl]-methane (10), under the conditions of the cyclophosphamide synthesis, to give the cyclophosphamide derivative 11, but oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-chloropropyl)-aminophenyl]-methane (12). Moreover, neither phosphoric acid-3-bromopropylester-[di-(2-chloroethyl)]-amide-chloride (14) reacts with aniline nor phosphoric acid-anilide-

[di-(2-chloroethyl)]-amide-chloride (15) with 3-bromo-1-propanol, in nonaqueous solution and in the presence of triethylamine, to the cyclic compound N-phenyl-cyclophosphamide (17). From both reaction mixtures only the non cyclic phosphoric acid-3-bromo-propylester-anilide-[di-(2-chloroethyl)]-amide (16) can be isolated. The synthesis of (10) from oxo-(4-methoxy-phenyl)-(4-nitrophenyl)-methane (4) via 5-9 is described; 14 is prepared from 3-bromo-propanol from 3 and aniline via 13 and 15.

Unter den zahlreichen als potentielle Antineoplastica synthetisierten Phosphorsäurederivaten des 2-Chlor-aethylamins<sup>1-4)</sup> befinden sich auch verschiedene Verbindungen der allgemeinen Formel 1<sup>5)-7)</sup>. Von den geprüften Verbindungen weist Cyclophosphamid (1) (R=H) einen besonders hohen therapeutischen Index auf<sup>1)</sup> und findet heute zur Behandlung verschiedener Tumoren breite Verwendung.



R = verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, zum Teil substituiert mit Hydroxy-, Aether-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Amino- und Aldehydgruppen. Im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese organspezifischer Antineoplastica durch Kombination oestrogenen Trägermoleküle mit cytotoxischen Gruppen scheinen N-arylsubstituierte Cyclophosphamidderivate 1 (R = Arylrest) von besonderem Interesse zu sein. Bei den in der Literatur beschriebenen Verbindungen des Typs 1 ist der Substituent stets über ein aliphatisches C-Atom an den Ringstickstoff gebunden. Zimmer und Sill<sup>8)</sup> haben jedoch ein fünfgliedriges Phosphorsäureesterdiamidderivat 2 beschrieben, welches am Ringstickstoff einen aromatischen Rest trägt. Allerdings sind hier im Gegensatz zu den angestrebten Verbindungen 1 (R = Arylrest) zwei C-Atome des Aromaten selbst Bestandteil des heterocyclischen Rings.

Die Herstellung der in der Literatur beschriebenen Verbindungen erfolgte meistens durch Kondensation von Phosphorsäure-[di-(2-chloroethyl)]-amid-dichlorid (3) mit dem jeweiligen Aminoalkohol bzw. Aminophenol in wasserfreier Lösung und in Gegenwart von Triäthylamin nach folgender Reaktionsgleichung:

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

2 J. Császár und V. Bruckner, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 46, 379 (1965).

3 I. Kh. Feldmann und A. I. Berlin, *J. General Chem. USSR engl. ed.* 32, 565, 3315 (1962).

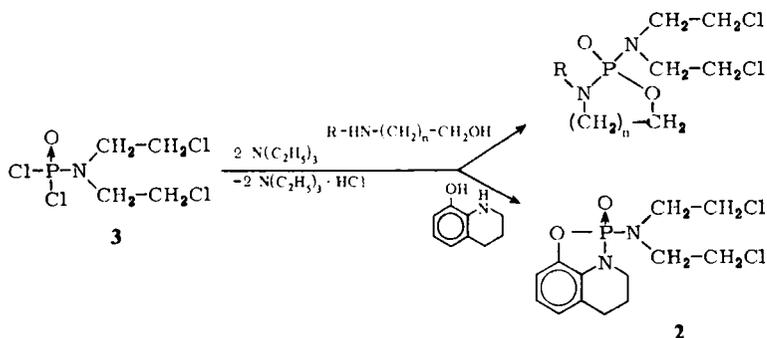
4 R. H. Iwamoto, E. M. Acton, L. Goodman und B. R. Baker, *J. org. Chemistry* 26, 4743 (1961).

5 D. A. S. 1057119 (1959); ref. C. 1960, 3312.

6 D. P. (DDR) 15790 (1958); ref. C. 1961, 17302.

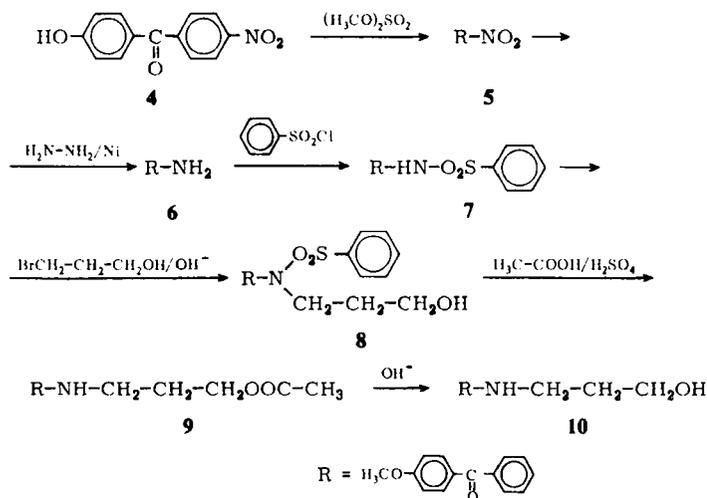
7 E. P. 853044 (1958); ref. C. 41, 1414 (1964).

8 H. Zimmer und A. D. Sill, *Arzneimittel-Forsch.* 14, 150 (1964).



Es wird zunächst versucht, an Stelle relativ schwer zugänglicher geeigneter Oestrogenkomponenten den Benzophenonrest mit dem ringständigen N-Atom des Cyclophosphamids zu verknüpfen.\* Der für die Cyclisierung erforderliche Aminoalkohol **10** kann nach dem unten angegebenen Reaktionsschema gewonnen werden.

Zunächst muß die in Analogie zu entsprechenden Oestrogenen (z.B. Diaethylstilboestrol) in 4-Stellung des Phenylringes befindliche Hydroxylgruppe in **4** vor einem Angriff durch die im weiteren Verlauf der Synthese erforderlichen acylierenden und alkylierenden Reagenzien geschützt werden. Durch Methylierung von **4** mit Dimethylsulfat wird deshalb zunächst **5** hergestellt. Die Verbindung ist bereits von Auwers<sup>9)</sup>, Underwood et al.<sup>10)</sup> sowie Jones<sup>11)</sup> aus 4-Nitro-



\* Die Ausgangsverbindung Oxo-(4-hydroxyphenyl)-(4-nitrophenyl)-methan (**4**) wurde mir freundlicherweise von Herrn Dr. Förster, Farbenfabriken Bayer AG, überlassen.

9 K. Auwers, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 3893 (1903).

10 H.W. Underwood, O.L. Baril und G.C. Toone, J. Amer. chem. Soc. 52, 4087 (1930).

11 B. Jones, J. chem. Soc. (London) 1936, 1854.

benzoylchlorid und Anisol in Gegenwart von Aluminium(III)-chlorid sowie durch Umsetzung von Oxo-(4-hydroxyphenyl)-(4-nitrophenyl)-methan (**4**) mit Methyljodid erhalten worden. Durch selektive Reduktion der Nitrogruppe mit Hydrazin und Raney-Nickel läßt sich **5** mit guter Ausbeute in **6** überführen.

Vor der alkylierenden Substitution der aromatischen Aminogruppe mit dem 3-Hydroxypropylrest wird **6** mit Benzolsulfochlorid in Essigsäure und in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat<sup>12)</sup> zu **7** umgesetzt, um die Bildung des tertiärenamins bei der Alkylierungsreaktion zu verhindern. Bei der Einführung der Benzolsulfonylschutzgruppe entsteht neben **7** zu etwa 5–10 % die entsprechende acetylsubstituierte Verbindung Oxo-(4-methoxyphenyl)-(4-acetylamino-phenyl)-methan, welche durch fraktionierte Kristallisation aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden kann.

Die Alkylierung von **7** mit 3-Brom-1-propanol in Gegenwart einer äquivalenten Menge Kaliumhydroxid verläuft sehr langsam. In äthanolischer Suspension stellt sich nach 120 Std. Rückfluß ein Reaktionsgleichgewicht mit etwa 80 % **8** und 20 % **7** ein.

Bei der Abspaltung der Sulfonylschutzgruppen von Sulfonamiden haben *Snyder* und *Heckert*<sup>13)</sup> mit einem Gemisch aus 48 proz. Bromwasserstofflösung und Phenol z. T. ausgezeichnete Ausbeuten der freien Amine erzielt. Das zugesetzte Phenol dient hierbei einerseits als Reduktionsmittel für das durch Nebenreaktionen mit dem Sulfonsäurerest entstehende Brom, andererseits ermöglicht es als vorzügliches Lösungsmittel für das zu hydrolysierende Sulfonamid eine Einphasenreaktion und damit eine verkürzte Reaktionszeit. Unter den von *Snyder* und *Heckert* angegebenen Bedingungen wird jedoch aus **8** lediglich ein intensiv gefärbtes Reaktionsgemisch erhalten, in dem dünnschichtchromatographisch nur geringe Mengen an **10** nachgewiesen werden können. Hingegen gelingt es mit dem von *Ullmann* und *Bleyer*<sup>14)</sup> sowie *Michaelis* et al.<sup>15)</sup> zur hydrolytischen Spaltung der Sulfonamide vorgeschlagenen Gemisch aus Essigsäure und Schwefelsäure, den Benzolsulfonylrest von **8** zu entfernen. Allerdings wird nach 5 stdg. Einwirken eines Gemisches aus gleichen Teilen Essigsäure und Schwefelsäure auf **8** bei 95° aus dem Reaktionsgemisch ein Hauptprodukt isoliert, welches im IR-Spektrum neben der von der Valenzschwingung der Ketocarbonylfunktion stammenden Absorptionsbande bei 1632 cm<sup>-1</sup> eine zweite Carbonylbande bei 1725 cm<sup>-1</sup> zeigt. Das durch kurzes Erhitzen dieser Verbindung mit N NaOH erhaltene Produkt ergibt bei der DC an Kieselgel den gleichen RF-Wert wie das bei der sauren Hydrolyse von **8** im Reaktionsgemisch in größerer Menge gefundene Nebenprodukt. Da im IR-Spektrum der nach Behandlung mit Natronlauge aus dem Hauptprodukt erhaltenen Verbindung die Carbonylbande bei 1725 cm<sup>-1</sup> fehlt, muß angenommen werden, daß unter den Hydrolysebedingungen für das Sulfonamid **8** gleichzeitig bereits eine Veresterung der freien Hydroxylgruppe mit Essigsäure zu **9** stattgefunden hat. Diese Annahme wird durch das NMR-Spektrum mit einem Singulett bei 7,94  $\tau$ , das Massenspektrum mit  $m/e$  327 M<sup>+</sup> 284 M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O und durch die elementare Zusammensetzung bestätigt. Der Acetylcster **9** läßt sich jedoch leicht durch alkalische Hydrolyse in **10** überführen.

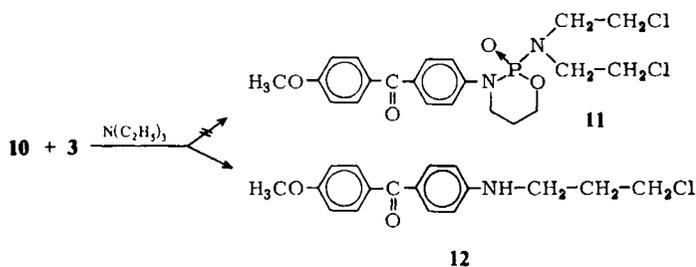
In Analogie zur Synthese der in der Literatur beschriebenen cyclischen Phosphorsäureester-diamide sollte sich der Aminoalkohol **10** durch Umsetzung mit **3** in das Cyclophosphamidderivat **11** verwandeln lassen.

12 R.G. Shepherd, J. org. Chemistry 12, 275 (1947).

13 H.R. Snyder und R.E. Heckert, J. Amer. chem. Soc. 74, 2006 (1952).

14 F. Ullmann und H. Bleyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 4273 (1902).

15 L. Michaelis, M. Schubert und S. Granick, J. Amer. chem. Soc. 61, 1981 (1939).



**3** wird nach *Brintzinger et al.*<sup>16)</sup> aus Di-(2-chloroethyl)-amin und Phosphor(V)-oxidchlorid in Gegenwart von Pyridin dargestellt.

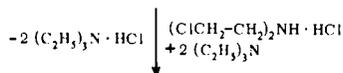
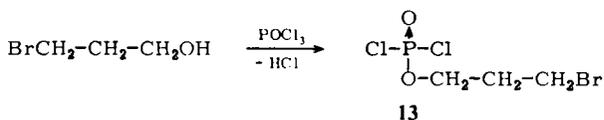
Bei Raumtemperatur kommt es auch nach längerer Einwirkung von **3** und Triäthylamin auf **10** in wasserfreiem Dioxan nicht zur gewünschten Reaktion. Erst nach längerem Erhitzen unter Rückfluß kann aus dem Reaktionsgemisch als Hauptprodukt eine phosphorfreie, aber chlorhaltige Verbindung isoliert werden. Die hieraus durch Erhitzen mit wässrig-äthanolischer Natronlauge erhaltene Substanz ergibt bei der DC an Kieselgel den gleichen Rf-Wert wie **10**. Andererseits führt die Umsetzung von **10** mit Thionylchlorid zu einem Produkt mit gleichem Rf-Wert wie die aus **10** und **3** dargestellte Verbindung. Es ist also nicht der gewünschte Ringschluß zum Cyclophosphamidderivat **11** eingetreten, vielmehr hat ein Austausch der Hydroxylgruppe von **10** gegen Chlor zu **12** stattgefunden. Die Struktur von **12** wird durch das Massenspektrum mit  $m/e$  305  $M^+$  für  $^{37}\text{Cl}$ , 303  $M^+$  für  $^{35}\text{Cl}$  und weiteren charakteristischen Fragmenten sowie durch die elementare Zusammensetzung bestätigt.

Da die Cyclisierung von **10** zu **11** nicht gelingt, wurde die Synthese von **17** als einfachste Modellverbindung für N-arylsubstituierte Cyclophosphamidderivate, wie im folgenden Reaktionsschema gezeigt ist, auf zwei weiteren Wegen versucht (A und B). Nach A wird **14** mit Anilin umgesetzt, während nach B die Kohlenstoffkette des Cyclophosphamidrings erst zuletzt eingefügt wird.

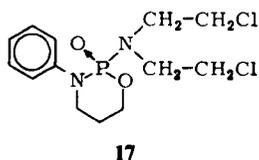
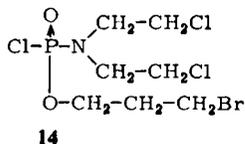
Zunächst wird aus 3-Brom-1-propanol und einem geringen Überschuß an Phosphor(V)-oxidchlorid in Tetrachlormethan Phosphorsäure-3-brom-propylester-dichlorid (**13**) dargestellt. **13** ergibt bei der Umsetzung mit der stöchiometrischen Menge an Di-(2-chloroethyl)-amin in Gegenwart von Triäthylamin in Aether **14** (Weg A).

Das für den Reaktionsweg B erforderliche Phosphorsäure-anilid-[di-(2-chloroethyl)]-amid-chlorid (**15**) bildet sich bei der Reaktion von **3** mit zwei Äquivalenten Anilin in Aether.

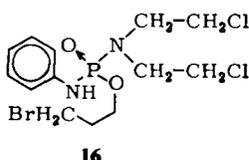
16 H. Brintzinger, K. Pfannstiel und H. Koddebusch, Ber. dtsh. chem. Ges. 82, 389 (1949).



A

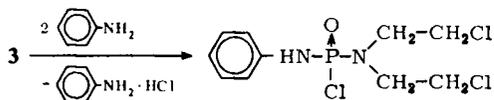
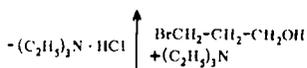


17



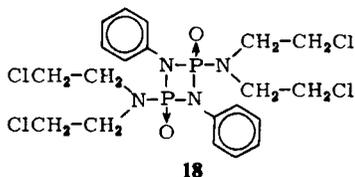
16

B



15

Eine Reinigung des Rohprodukts von **15** durch Vakuumdestillation gelingt nicht. Vielmehr tritt beim Siedepunkt  $220^\circ/0,05$ , Torr nach NMR-, IR- und massenspektroskopischen Untersuchungen Dimerisierung zu 1,3-Diphenyl-2,4-bis-[di-(2-chloräthyl)]amino-1,3-diaza-2,4-diphosphacyclobutan-2,4-dioxid (**18**) ein.



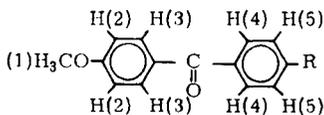
18

Bei mehrtägiger Umsetzung von **14** mit der stöchiometrischen Menge an Anilin in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur in Tetrachlormethan entsteht ein kompliziert zusammengesetztes Reaktionsgemisch, dessen Hauptprodukt bei der DC an Kieselgel mit verschiedenen Fließmitteln den gleichen Rf-Wert ergibt wie das Hauptprodukt, das unter gleichen Bedingungen aus **15** und 3-Brom-1-propanol in Dioxan erhalten wird. In beiden Fällen führt längeres Erhitzen der Reaktionsgemische unter Dunkelfärbung lediglich zur Bildung weiterer Nebenprodukte, während das ursprüngliche Hauptprodukt allmählich abnimmt. Zur Isolierung des bei beiden Reaktionen entstehenden identischen Hauptprodukts wird das nach A aus **14** und Anilin erhaltene Reaktionsgemisch durch präparative DC an Kieselgel getrennt. Das IR-Spektrum des auf diesem Wege isolierten, dc nicht ganz einheitlichen Hauptprodukts, zeigt noch die Absorptionsbande der NH-Valenzschwingung bei  $3160\text{ cm}^{-1}$ . Auch im NMR-Spektrum ist neben den aromatischen und aliphatischen Protonen das breite Signal des Säureamidprotons bei  $4,4\ \tau$  zu erkennen. Das Massenspektrum mit  $m/e$  416, 418, 420 für  $M^+$  mit der Isotopenverteilung für ein Brom- und 2 Chloratome sowie weiteren charakteristischen Fragmentationen ergibt eindeutig, daß die ringoffene Verbindung **16** entstanden ist. Die gewünschte Cyclisierung zum entsprechenden N-phenylsubstituierten Cyclophosphamidderivat **17** gelingt auch auf diesem Wege nicht.

## Beschreibung der Versuche

### Spektroskopische Messungen

UV: Zeiss PMQ II, alle Verbindungen als 0,001 proz. Lösung in Aethanol. IR: Beckmann IR 20 A-X, Absorptionsbanden in  $\text{cm}^{-1}$ , Abkürzungen nach <sup>17)</sup>. NMR: Varian A-60, als 10 proz. Lösung mit Tetramethylsilan als innerem Standard. **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, in  $(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}$ , **10**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16**, in  $\text{CDCl}_3$ . Abkürzungen: S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quintett, M = Multiplett. Bezifferung der Benzophenonderivate nach folgender Formel:



MS: Associated Electrical Industries Ltd. MS 9 \*. Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop, uncorr. Mol.-Gew.: Dampfdruckosmometer Knauer. Elementaranalytische Untersuchungen und Bestimmungen des akt. H: Mikroanalytische Laboratorien der Firmen Ilse Beetz, Kronach und Alfred Bernhardt, Elbach sowie des pharmazeutischen Instituts der Universität Tübingen. DC: Kieselgel 60 F <sub>254</sub>-Glasfertigplatten der Firma Merck, Schichtdicke 0,25 mm, 30 Min. bei  $105^\circ$  aktiviert,

**17** H. Volkmann, Handbuch der Infrarot-Spektroskopie, Verlag Chemie, Weinheim 1972, S. 4

\* Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich dem organisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

Kammersättigung, Detektion im UV-Licht  $\lambda_{254}$ . Präp. DC: Jeweils 100 oder 200 mg des zu trennenden Gemisches werden als 10 proz. Lösung bandförmig auf 20 x 20 cm Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Glasfertigplatten der Firma Merck, Schichtdicke 2 mm, bandförmig aufgetragen und mit dem angegebenen Fließmittel bis zu einer Steighöhe von 17 cm entwickelt. Die gewünschten Zonen werden wiederholt mit Aceton extrahiert, der Rückstand des Acetonextrakts wird durch zweimaliges Aufnehmen in wenig Chloroform, Filtration durch ein G 4-Glassinterfilter und Eindampfen des Filtrats i. Vak. von mitgelöstem Kieselgel befreit.

*Oxo-(4-methoxyphenyl)-(4-nitrophenyl)-methan (5)*

24,3 g (0,01 Mol) **4** werden in 50 ml 10 proz. NaOH gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 1000 ml verdünnt, unter Rühren tropfenweise mit 12,6 g (0,1 Mol) Dimethylsulfat versetzt und das Reaktionsgemisch noch 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und bis zur neutralen Reaktion des Filtrats mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren des Rohprodukts aus Aethanol werden 14,6 g (57 %) einer gelbbraunlich gefärbten feinkristallinen Substanz vom Schmp. 120–121° (nach wiederholtem Umkristallisieren Schmp. 121–122°) erhalten. DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton 9 : 1, Rf-Wert 0,54. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  207 ( $\epsilon$ /21200), 266 ( $\epsilon$ /16600), 298 ( $\epsilon$ /12900). IR (KBr)  $\nu$  (C=O) 1639st,  $\nu_s$  (NO) 1350st. NMR H (1) 6,14  $\tau$  S, H (2) 2,97  $\tau$  D, H (3) 2,29  $\tau$  D, H (4) 2,18  $\tau$  D, H (5) 1,71  $\tau$  D. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> (257,3) Ber.: C 65,36; H 4,31; N 5,45. Gef.: C 65,53; H 4,30; N 5,73.

*Oxo-(4-methoxyphenyl)-(4-aminophenyl)-methan (6)*

Eine Lösung von 96,1 g (0,375 Mol) **5** und 47 g (0,94 Mol) Hydraziniumhydroxid in Aethanol wird bei 50° so lange in kleinen Anteilen mit frisch hergestelltem neutralem in Aethanol suspendiertem Raney-Nickel versetzt, bis bei weiterer Zugabe des Katalysators keine verstärkte Gasentwicklung mehr einsetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch 7 Std. unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Kohle behandelt und nach erneuter Filtration i. Vak. eingedampft. 62,8 g (74 %) eines rotbraunlich gefärbten und allmählich erstarrenden Öls. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat sowie Aethanol-Petroläther lange nadelförmige Kristalle vom Schmp. 109–110°. DC mit dem Fließmittel Benzol-Diäthylamin 9 : 1, Rf-Wert 0,22. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  206 ( $\epsilon$  18800), 223 ( $\epsilon$  10900), 240 Sch ( $\epsilon$  8300), 281 ( $\epsilon$  17000), 332 ( $\epsilon$  18300). IR (KBr)  $\nu_a$  (NH<sub>2</sub>) 3445st,  $\nu_s$  (NH<sub>2</sub>) 3355st,  $\nu$  (C=O) mit  $\delta$  (NH<sub>2</sub>) überlagert 1620–1630 br. NMR H (1) 6,13  $\tau$  S, H (2) 2,92  $\tau$  D, H (3) 2,27  $\tau$  D, H (4) 2,38  $\tau$  D, H (5) 3,28  $\tau$  D, NH<sub>2</sub> 3,92  $\tau$  S. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> Ber.: C 73,99; H 5,77; N 6,16, Mol.-Gew. 327,3. Gef.: C 74,00; H 5,71; N 6,28, Mol.-Gew. 223 (osm, Chlf)

*Oxo-(4-methoxyphenyl)-(4-benzolsulfonamidophenyl)-methan (7)*

Zu einer Lösung von 2,27 g (0,01 Mol) **6** und 2,2 g (0,0125 Mol) Benzolsulfochlorid in 8 ml Essigsäure wird unter Rühren und Rückflußkühlung bei 100° in jeweils kleinen Anteilen insgesamt 1 g (0,0125 Mol) wasserfreies Natriumacetat gegeben. Zwischen den einzelnen Natriumacetatzusätzen wird bis zum Sieden erhitzt und das Reaktionsgemisch zuletzt bis zur Lösung des abgetrennten Natriumchlorids mit siedendem Wasser versetzt. Der beim Abkühlen der Lösung ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und mit 60 proz. Essigsäure, 5N HCl und anschließend mit Wasser gewaschen. Beim Umkristallisieren des Rohprodukts aus Essigsäure/Wasser werden 2,7 g (74 %) gelb gefärbte nadelförmige Kristalle erhalten, die nach weiterem zweimaligem Umkristallisieren aus Aethanol-Wasser einen Schmp. von 186° aufweisen. Ausbeute des reinen Produkts 2,3 g (63 %). DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton 8 : 2, Rf-Wert 0,42. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  207 ( $\epsilon$  24800), 220 Sch ( $\epsilon$  20100), 296 ( $\epsilon$  23800). IR (KBr)  $\nu$  (NH) 3180st,  $\nu$  (C=O) 1630 m,  $\nu_a$  (SO) 1337 m,  $\nu_s$  (SO) 1170 Sch. NMR H (1) 6,17  $\tau$  S, H (2) 2,97  $\tau$  D, H (3), H (4) und aromatische

Protonen des Benzolsulfonylrestes 2,0–2,5  $\tau$  M, H (5) 2,74  $\tau$  D, NH-1,2  $\tau$  S. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S (367,4) Ber.: C 65,38; H 4,66; N 3,81; S 8,73. Gef.: C 65,26; H 4,78; N 3,63; S 9,11.

*Oxo-(4-methoxyphenyl)-4-[N-benzosulfonyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]phenyl-methan (8)*

Eine siedende Lösung von 36,7 g (0,1 Mol) 7 und 21 g (0,15 Mol) 3-Brom-1-propanol in 500 ml Aethanol wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 5,61 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser versetzt, das Gemisch 160 Std. unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. eingedampft. Durch Lösen des Rückstandes in einem Gemisch aus 1000 ml n-NaOH und 1000 ml Aether und noch zweimaliges Ausschütteln der wässrigen Phase mit je 1000 ml Aether wird noch nicht umgesetztes Ausgangsprodukt (ca. 25 %) entfernt. Die vereinigten Aetherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Beim Versuch, den so erhaltenen öligen Rückstand (31,8 g = 75 %) aus Aethanol-Wasser, dann aus Benzol-Petrolaether und zuletzt erneut aus Aethanol-Wasser umkristallisieren, wird lediglich ein öliges, gelb gefärbtes, DC nahezu einheitliches Produkt erhalten. DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton 8 : 2, Rf-Wert 0,22. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  207 ( $\epsilon$  25200), 220 Sch ( $\epsilon$  19900), 291 ( $\epsilon$  21300). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (OH) 3200–3550br,  $\nu$  (C=O) 1650st,  $\nu_a$  (SO) 1351 st. NMR N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH H (1) 6,13  $\tau$  S, H (2) 2,93  $\tau$  D,

(6) (7) (8)

H (3), H (4) und aromatische Protonen des Benzolsulfonylrestes 2,1–2,5  $\tau$  M, H (5) 2,76  $\tau$  D, H (6) 5,53  $\tau$  T, H (7) 8,45  $\tau$  Q, H (8) 6,42  $\tau$  T. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S (425,5) Ber.: C 64,92; H 5,45; N 3,29; S 7,54. Gef.: C 64,48; H 5,88; N 3,15; S 7,17.

*Oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-acetoxypropyl)-aminophenyl]-methan (9)*

31,7 g (0,075 Mol) 8 werden mit 130 ml eines Gemisches aus gleichen Vol. T. Essigsäure und 96 proz. Schwefelsäure 5 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf Eis gegossen und mit Wasser zu 1000 ml verdünnt. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat bis pH 8 wird fünfmal mit je 1000 ml Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherauszüge werden mit Kohle behandelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende rotbräunlich gefärbte Öl (14,3 g) enthält nach dem DC als Hauptkomponente 9 neben weniger 10. 2 g des Rohprodukts werden in einem Aceton-Aethergemisch gelöst und im trockenen HCl-Strom als Hydrochlorid gefällt. Die aus dem Salz durch Extraktion aus natriumhydrogencarbonat-alkalischer Lösung mit Aether und Eindampfen des Aetherextraktes gewonnene Base kann nach dreimaligem Umlösen aus Aethanol-Wasser als schwach gelb gefärbtes Öl erhalten werden. DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton-Diaethylamin 65 : 25 : 10, Rf-Wert 0,59. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  203 ( $\epsilon$  32100), 222 Sch ( $\epsilon$  22400), 251 ( $\epsilon$  9930), 278 ( $\epsilon$  10700), 347 ( $\epsilon$  24400). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (NH) 3420st,  $\nu$  (C=O, Ester) 1725sst,  $\nu$  (C=O, Keton) 1632 m. NMR -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OOC-CH<sub>3</sub>

(6) (7) (8) (9)

H (1) 6,11  $\tau$  S, H (2) 2,87  $\tau$  D, H (3) 2,26  $\tau$  D, H (4) 2,33  $\tau$  D, H (5) 3,29  $\tau$  D, H (6) 6,76  $\tau$  T, H (7) 8,10  $\tau$  Q, H (8) 5,83  $\tau$  T, H (9) 7,94  $\tau$  S. MS m/e 327 M<sup>+</sup>, 313 M<sup>+</sup> + 1-CH<sub>3</sub>, 285 M<sup>+</sup> + 1-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O, 284 M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O, 269 M<sup>+</sup> + 1-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 241 M<sup>+</sup> + 1-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 220 M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O, 135 M<sup>+</sup> - C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>, 120 M<sup>+</sup> - C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 92 M<sup>+</sup> - C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>.

*Oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-hydroxypropyl)-aminophenyl]-methan (10)*

10 g des bei der Darstellung von 9 erhaltenen Rohprodukts 9 neben weniger 10 werden in 200 ml n Äthanol. NaOH 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann i. Vak. bis auf etwa 5 ml eingedampft und nach Zusatz von 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung dreimal mit je 200 ml Aether extrahiert. Nach dem Eindampfen der mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten vereinigten Aetherextrakte wird 10 als schwach gelb gefärbtes Öl erhalten. Ausbeute 7,1 g (49 % ber. auf 8. Es wird für die ana-

lytischen Untersuchungen durch zweimaliges Umkristallisieren als Hydrochlorid aus einem mit HCl-Gas gesättigten Aceton-Aethanolgemisch weiter gereinigt. DC, Fließmittel wie 9, Rf 0,27. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  206 ( $\epsilon$  19300), 220 Sch ( $\epsilon$  10500), 252 ( $\epsilon$  9020), 277 ( $\epsilon$  9770), 351 ( $\epsilon$  22000). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (NH) 3420st,  $\nu$ (C=O) 1630 m. NMR - NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, H (1) (6) (7) (8)

6,15  $\tau$  S, H (2) 3,07  $\tau$  D, H (3) 2,25  $\tau$  D, H (4) 2,31  $\tau$  D, H (5) 3,47  $\tau$  D, H (6) 6,70  $\tau$  T, H (7) 8,14  $\tau$  Q, H (8) 6,23  $\tau$  T. MS m/e 327 M<sup>+</sup>, 254 M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>OH und M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>O, 240 M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 225 M<sup>+</sup> + 1-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 178 M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O, 135 M<sup>+</sup> - C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO, 120 M<sup>+</sup> - C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO-CH<sub>3</sub>, 105 M<sup>+</sup> - C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, 92 M<sup>+</sup> - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 31 CH<sub>2</sub>OH<sup>+</sup>.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>(285,4) Ber.: C 71,56; H 6,71; N 4,91. Gef.: C 71,88; H 6,79; N 4,39.

Nach 5-std. Erhitzen von 100 mg 12 mit 10 ml eines Gemisches aus gleichen T. N-aethanol. NaOH und Wasser unter Rückfluß wird als Reaktionsprodukt dc vorwiegend 10 nachgewiesen.

#### Oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-chlorpropyl)-aminophenyl]-methan (12)

Eine Suspension von 2,41 g (0,0075 Mol) Oxo-(4-methoxyphenyl)-[4-(3-hydroxypropyl)amino-phenyl]-methan-hydrochlorid in 15 ml wasserfreiem Dioxan wird bei Raumtemperatur unter Rühren mit 0,76 g wasserfreiem Triäthylamin und anschließend mit einer Lösung von 1,94 g (0,0075 Mol) 3 (Schmp. 55°) sowie weiteren 1,66 g Triäthylamin (Gesamtmenge 0,024 Mol) in 20 ml wasserfreiem Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 80 Std. (davon 5 Std. Rückfluß) i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird durch Aufnehmen in 200 ml n-HCl und viermaliges Extrahieren mit dem gleichen Vol. Aether vom gebildeten Triäthylaminhydrochlorid befreit. Die vereinigten Aetherauszüge werden anschließend zweimal mit je 200 ml 2,5 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und zuletzt zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. 2,38 g (93 %) eines schwach gelb gefärbten Öls. Durch präp. DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton 7 : 3 (200 mg Rohprodukt pro Platte) wird ein dc einheitliches öliges Produkt erhalten, das beim Eindampfen seiner aetherischen Lösung i. Vak. bei niedriger Temperatur zu gelblich gefärbten Kristallen erstarrt. 12 kann als Rohprodukt auch durch 1 std. Erhitzen von 100 mg 10 und 42 mg Thionylchlorid in 6 ml wasserfreiem Benzol unter Rückfluß und Aetherextraktion des Rückstandes aus natriumhydrogencarbonatalkalischer Lösung gewonnen werden.

DC mit dem Fließmittel Benzol-Aceton 7 : 3, Rf-Wert 0,55. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  206 ( $\epsilon$  18600), 220 Sch ( $\epsilon$  10000), 250 ( $\epsilon$  8380), 280 ( $\epsilon$  9260), 346 ( $\epsilon$  20900). IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (NH) 3430st,  $\nu$ (C=O) 1631 m. NMR -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl H (1) 6, 15 $\tau$  S, H (2) 3,07  $\tau$  D, H (3) 2,27  $\tau$  D, (6) (7) (8)

H (4) 2,31  $\tau$  D, H (5) 3,41  $\tau$  D, H (6) 6,60  $\tau$  T, H (7) 7,92  $\tau$  Q, H (8) 6,36  $\tau$  T. MS m/e 305<sup>+37</sup>Cl, 303 M<sup>+</sup>35Cl, 272 M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O, 267 M<sup>+</sup>-HCl, 241 M<sup>+</sup>+1-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl, 240 M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl, 225 M<sup>+</sup>+1-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl, 196 M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O, 135 M<sup>+</sup>-C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN, 120 M<sup>+</sup>-C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN-CH<sub>3</sub>, 105 M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl, 92 M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClNO-CH<sub>3</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> (303,8) Ber.: C 67,21 H 5,97, Cl 11,67; N 4,61; Gef.: C 67,26, H 6,34, Cl 11,45, N 4,78; Mol.-Gew. 299 (osm., Chlf.). Aktiver H. Ber.: 0,33 Gef.: 0,35 %

#### Phosphorsäure-3-brompropylester-dichlorid (13)

Ein Gemisch aus 115 g (0,75 Mol) frisch destilliertem Phosphor(V)-oxid-chlorid und 60 ml wasserfreiem Tetrachlormethan wird unter Rühren bei 0-10° tropfenweise mit 69,5 g (0,5 Mol) 3-Brom-1-propanol versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt 24 Std. bei Raumtemperatur stehen und wird anschließend 1 Std. auf 100° erhitzt. Während der gesamten Reaktionszeit wird zur Entfernung des frei werdenden HCl-Gases ein Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet. Durch fraktionierte

Vakuumdestillation des Reaktionsgemisches werden 99 g (78 %) 13 als nahezu farbloses Öl vom Sdp. 100–105°/0,2 Torr erhalten. Spektren: IR (CS<sub>2</sub>)  $\nu$  (P=O) 1287sst und 1254 m,  $\nu$  (P-O-CH<sub>2</sub>) 1140s, 1030sst, 995sst,  $\nu$  (P-Cl) 567sst. NMR -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br H (3) 5,41  $\tau$  T und 5,56  $\tau$  T, (3) (4) (5)

$I_{\text{H}(3)\text{P}}=9\text{Hz}$ , H (4) 7,5–8,0  $\tau$  M, 647  $\tau$  T.

C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P (255,9) Ber.: C 14,08; H 2,36; P 12,11. Gef.: C 13,91; H 2,52; P 12,11.

*Phosphorsäure-3-brompropylester-[di-(2-chloroethyl)]amid-chlorid (14)*

Eine Suspension von 26,8 g (0,15 Mol) Di-(2-chloroethyl)-aminhydrochlorid in 250 ml wasserfreiem Aether wird unter Rühren bei -60° tropfenweise mit 30,6 g (0,3 Mol) wasserfreiem Triäthylamin versetzt. Anschließend erfolgt bei gleicher Temperatur die Zugabe einer Lösung von 38,4 g (0,15 Mol) 13 in 300 ml wasserfreiem Aether. Nach 20 std. Stehen bei Raumtemperatur wird zur vollständigen Fällung des Triäthylaminhydrochlorids trockenes HCl durch das Reaktionsgemisch geleitet. Der HCl-Überschuß wird im Stickstoffstrom entfernt, vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Es verbleiben 45,9 g (85 %) eines schwach gelb gefärbten Öls. Zur Durchführung der analytischen Untersuchungen wird wie folgt gereinigt: Die Lösung von 1,0 g des Rohprodukts in 50 ml Aether wird 5 Min. mit dem gleichen Vol. Wasser geschüttelt. Die Aetherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Spektren: IR (CS<sub>2</sub>)  $\nu$  (P=O) 1287sst,  $\nu$  (P-O-CH<sub>2</sub>) 1147s, 1010st, 984 m,  $\nu$  (P-Cl) 542st. NMR -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (1) (2) (3) (4)

CH<sub>2</sub> Br H (1), H (2) und H (5) 6,1–6,8  $\tau$  (insgesamt 10 Protonen), H (3) 5,53  $\tau$  und 5,68  $\tau$ , (5)

$I_{\text{H}(3)\text{P}}=9\text{Hz}$ , H (4) 7,5–7,9  $\tau$  M.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>BrCl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>P (361,5) Ber.: C 23,26; H 3,90; N 3,88; P 8,57. Gef.: C 22,71; H 4,19; N 4,36; P 9,20.

*Phosphorsäure-anilid-[di-(2-chloroethyl)]amid-chlorid (15)*

Eine Lösung von 13,0 g (0,05 Mol) 3 in 200 ml wasserfreiem Aether wird unter Rühren bei 0–5° tropfenweise mit einer Lösung von 9,3 g (0,1 Mol) Anilin in 50 ml wasserfreiem Aether versetzt. Nach 30 std. Stehen des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur wird vom ausgeschiedenen Anilinhydrochlorid abfiltriert und das Filtrat zweimal mit dem gleichen Vol. Wasser extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete Aetherphase wird i. Vak. eingedampft. Durch Kristallisation aus Chloroform-Benzol wird das restliche Anilinhydrochlorid entfernt. Aus der Mutterlauge erhält man nach dem Eindampfen i. Vak. 11,8 g (77 %) eines braun gefärbten öligen Rohprodukts von 15. Für die analytischen Untersuchungen wird 1 g des Rohprodukts durch zweimaliges Umfällen aus aethanol. Lösung mit eiskaltem Wasser gereinigt. Das abgeschiedene Öl wird abzentrifugiert, das Sediment mit einem Gemisch aus je 50 ml Wasser und Chloroform extrahiert und die Chloroformphase nach dem Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. DC mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton 9 : 1, Rf-Wert 0,43 (zwei schwache Nebenflecke). Spektren: UV  $\lambda_{\text{max}}$  201 ( $\epsilon$  19500), 229 ( $\epsilon$  9110). IR (CS<sub>2</sub>)  $\nu$  (NH) 3160 m,  $\nu$  (P=O) 1270sst. NMR, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>H (1) und H (2) 6,1–6,8  $\tau$  M, NH 3,8  $\tau$  breit, aromatische Protonen 2,5–3,0  $\tau$  M. (1) (2)

MS m/e 314, 316, 318, 320 M<sup>+</sup>\*a). 279, 281, 283 M<sup>+</sup>-Cl<sup>\*b</sup>), 278, 280, 282 M<sup>+</sup>-HCl<sup>\*b</sup>), 265, 267, 269 M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Cl<sup>\*b</sup>), 92 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>, 49 CH<sub>2</sub>Cl<sup>†\*c</sup>)

\*Isotopenverteilung entspricht a) Cl<sub>3</sub>, b) Cl<sub>2</sub>, c) Cl

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OP (315,6) Ber.: N 8,88; P 9,81. Gef.: N 8,64; P 8,99;

*Phosphorsäure-[3-brompropylester]-anilid-[di-(2-chloroethyl)-amid] (16)*

A) Eine Lösung von 3,72 g (0,04 Mol) Anilin und 8,08 g (0,08 Mol) wasserfreiem Triäthylamin in 100 ml wasserfreiem Tetrachlormethan wird bei  $0-5^{\circ}$  unter Rühren tropfenweise mit 14,4 g (0,04 Mol) 4 versetzt. Das Gemisch bleibt zunächst 70 Std. bei Raumtemperatur und anschließend zur vollständigen Abscheidung des Triäthylaminhydrochlorids über Nacht bei  $-15^{\circ}$  stehen. Dann wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft.

B) 3,03 g (0,03 Mol) wasserfreies Triäthylamin werden bei  $0-5^{\circ}$  unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 4,75 g (0,015 Mol) 15 und 2,09 g (0,015 Mol) 3-Brom-1-propanol in 20 ml wasserfreiem Dioxan versetzt. Nach 90 Std. Stehen bei Raumtemperatur wird filtriert. Das Filtrat ergibt beim Eindampfen i. Vak. einen braun gefärbten öligen Rückstand.

Das Hauptprodukt der nach A) und B) erhaltenen Reaktionsgemische ergibt bei der DC an Kieselgel mit verschiedenen Fließmitteln den gleichen Rf-Wert. Es wird durch präp. DC mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton 9 : 1 (Rf-Wert 0,35) (100 mg pro Platte) aus dem Gemisch nach A) isoliert. Das isolierte Produkt zeigt bei der DC noch einen Nebenleck. Spektren: UV  $\lambda_{\max}$  202 ( $\epsilon$  25800), 231 ( $\epsilon$  10100). IR ( $\text{CS}_2$ )  $\nu$  (NH) 3160 m,  $\nu$  (P=O) 1282sst,  $\nu$  (P-O-CH<sub>2</sub>) 1030sst. NMR N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, H (1), H (2) und H (5) 6,1–6,8  $\tau$  M (insgesamt 10 Protonen),

(1) (2) (3) (4) (5)  
H (3) 5,58  $\tau$  T und 5,78  $\tau$  T,  $I_{\text{H}(3)\text{P}} = 9$  Hz, H (4) 7,6–8,2  $\tau$  M, NH 4,4  $\tau$  breit, aromatische Protonen 2,5–3,1  $\tau$  M. MS m/e 416, 418, 420 M<sup>+</sup>a), 367, 369, 371 M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Cl<sup>b)</sup>, 323, 325, 327 M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Br<sup>c)</sup>, 92 C<sub>6</sub>N<sub>6</sub>N<sup>+</sup>, 49 CH<sub>2</sub>Cl<sup>+</sup>, 41 C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> (Mc Lafferty-Umlagerung und Bromabspaltung).

\* Isotopenverteilung entspricht a) BrCl<sub>2</sub>, b) BrCl, c) Cl<sub>2</sub>

Anschrift: Dr. H. Hamacher, Pharmazeutisches Institut der Universität 74 Tübingen, Auf der Morgenstelle 8 [Ph 385]

W. Kok und H.J. Roth

## Zur Kenntnis der Ninhydrin-Reaktion, 2. Mitt.:

### Das farbige Reaktionsprodukt aus Ninhydrin und 2-Methoxyanilin

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 22. Juli 1974).

---

Das bei der Umsetzung von 2-Methoxyanilin mit Ninhydrin entstehende, farbige Ketimin 1 wird durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion in die 3 möglichen, stereomeren 2-Amino-indan-1,3-diole überführt, womit seine Struktur bewiesen ist.

#### Investigation of the Ninhydrin-Reaction

The structure of the coloured ketimine 1, obtained by reaction of 2-methoxyaniline with ninhydrin, is determined by NaBH<sub>4</sub>-reduction to the three stereoisomeric 2-aminoindan-1,3-diols.

---