

Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen. I

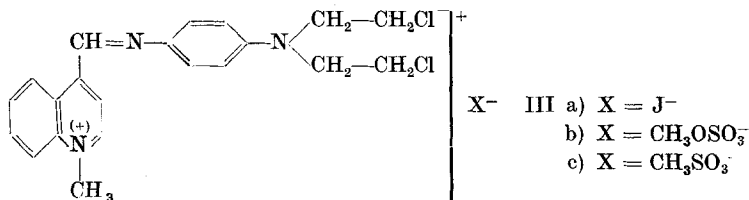
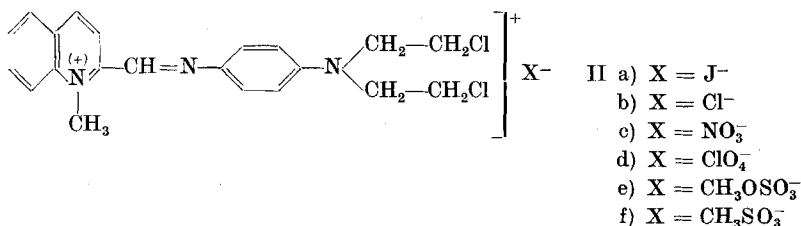
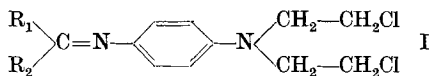
1-Methyl-2(bzw. 4)-[p-bis-(β-chloräthyl)-amino-phenyliminomethyl]-chinolinium-salze

VON WERNER SCHULZE

Inhaltsübersicht

Durch Umsetzung von einigen 1.2 (bzw. 1.4)-Dimethylchinoliniumsalzen mit p-Nitroso-N.N-bis-(β-chloräthyl)-anilin werden entsprechende Azomethine gewonnen. Ihre Wasserlöslichkeit in Abhängigkeit vom Anion wird bestimmt.

An einer größeren Anzahl von Azomethinen der allgemeinen Formel I hat sich gezeigt, daß die Verbindungen IIa und IIIa am EHRlich-Ascites-tumor der weißen Maus eine relativ gute cytostatische Wirksamkeit aufweisen¹⁾.



¹⁾ Die experimentell-therapeutischen Untersuchungen und Ergebnisse werden an anderer Stelle mitgeteilt.

Die beiden Jodide IIa und IIIa sind jedoch sehr schwer wasserlöslich, und auch in den gebräuchlichen organischen Mitteln ist ihre Löslichkeit gering. Es wurden deshalb andere Anionen eingeführt, um besser lösliche Verbindungen für eine eventuelle klinische Anwendung zu erhalten. Außerdem soll untersucht werden, ob eine veränderte

Tabelle 1

Substanz	Löslichkeit in Wasser bei 30 °C		Methode*	
	mg/ml	Molarität		
II	a)	0,051	0,00010	B
	b)	2,9	0,0063	A
		2,94	0,0064	B
		0,115**	0,00025	B
		0,9	0,0020	A
	d)	0,012	0,000024	B
e)	3,28	0,0066	A	
f)	***			
III	a)	0,082	0,00016	B
	b)	10,6	0,021	A
	c)	>50	>0,1	A

* Methode A: gravimetrisch } s. Experimenteller Teil
Methode B: kolorimetrisch }

** Löslichkeit in physiologischer Kochsalzlösung. Die starke Verringerung der Löslichkeit läßt sich durch den hohen gleichionigen Zusatz an Chlorid-Ionen völlig erklären. Berechnet man die Sättigungskonzentration S in physiologischer Kochsalzlösung in erster Näherung aus dem Löslichkeitsprodukt L und der molaren Konzentration der physiologischen Kochsalzlösung an Chlorid-Ionen (0,9proz. NaCl-Lösung \approx 0,154 molar an Chlorid-Ionen), so erhält man:

$$L = 0,0064 \cdot 0,0064$$

$$L = S \cdot 0,154$$

$$S = 0,000266 \text{ molar}$$

Dieses Ergebnis stimmt mit dem gemessenen Wert von 0,00025 molar befriedigend überein.

*** Die Verbindung IIIf löst sich anfangs sehr gut in Wasser, es scheidet sich jedoch bald ein dunkler gallertartiger Niederschlag aus.

sind meist von schwarzgrüner Farbe und zeigen einen bronzefarbenen Oberflächenglanz. Die Lösungen weisen eine intensive weinrote Farbe auf.

Wasserlöslichkeit auf die cytostatische Wirksamkeit Einfluß hat. Darüber und über Untersuchungen zum

Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen wird an anderer Stelle berichtet werden. Bei den Substanzen der Gruppe III wurden außer dem Jodid nur diejenigen Anionen eingeführt, die sich bei den Verbindungen der Struktur II als besonders günstig für die Wasserlöslichkeit erwiesen. In Tab. 1 sind die Löslichkeiten in Wasser bei 30 °C angeführt.

Die Darstellung der Azomethine erfolgte durch Umsetzung der entsprechenden 1.2- (bzw. 1.4)-Dimethylchinoliniumsalze mit p-Nitroso-N.N-bis-(β -chloräthyl)-anilin in alkoholischer Lösung unter Zusatz von etwas Piperidin als Katalysator. Ihre Kristalle

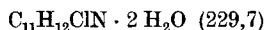
Experimenteller Teil

A. 1.2 (bzw. 1.4)-Dimethylchinoliniumsalze

1.2-Dimethylchinoliniumjodid, 1.2-Dimethylchinoliniummethylsulfat, 1.2-Dimethylchinoliniumperchlorat, 1.4-Dimethylchinoliniumjodid und 1.4-Dimethylchinoliniummethylsulfat wurden nach den üblichen in der Literatur beschriebenen Verfahren dargestellt.

1.2-Dimethylchinoliniumchlorid

Diese Verbindung ist von KOELSCH²⁾ bereits erwähnt und mit Salicylaldehyd umgesetzt worden. KOELSCH beschreibt die Substanz jedoch nicht und gibt auch kein Verfahren zu ihrer Darstellung an. Wahrscheinlich hat er sie analog dem von ihm beschriebenen 2-Äthyl-1.3-dimethylchinoliniumchlorid aus dem entsprechenden Methylsulfat über die Pseudobase gewonnen. Wir haben folgendes Verfahren angewendet: 15 g 1.2-Dimethylchinoliniumjodid werden in 600 ml destilliertem Wasser gelöst und durch eine Säule des Anionenaustauschers Wofatit L 150 gegeben, der vorher mit Chlorid-Ionen beladen wurde. Die erhaltene Lösung des Chlorids wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Äthanol gelöst und das 1.2-Dimethylchinoliniumchlorid durch Zugabe von Äther ausgefällt. Ausbeute 10 g (83% d. Th.). Durch nochmaliges Umfällen aus Äthanol/Äther erhält man ein farbloses Kristallpulver. Schmp.: zersetzt sich oberhalb 220°, sublimiert vorher. Die Verbindung enthält, wie die Analyse zeigt, etwa 2 Mole Kristallwasser (KOELSCH²⁾ erwähnt beim 2-Äthyl-1.3-dimethylchinoliniumchlorid, daß dieses ebenfalls solvatisiert ist und keine exakten Analysenwerte liefert).



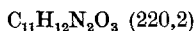
ber.: C 57,52; H 7,02; N 6,10; Cl 15,44

gef.: C 56,92; H 7,03; N 6,27; Cl 15,16.

1.2-Dimethylchinoliniumnitrat

Eine wäßrige Lösung des 1.2-Dimethylchinoliniumjodids versetzt man mit der wäßrigen Lösung der berechneten Menge $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ oder AgNO_3 und saugt vom ausgefallenen PbJ_2 bzw. AgJ ab. Das Filtrat prüft man mit H_2S auf Anwesenheit von überschüssigem Pb^{++} bzw. Ag^+ und gibt bei positivem Ausfall der Probe solange weitere 1.2-Dimethylchinoliniumjodid-Lösung tropfenweise zu, bis kein PbJ_2 bzw. AgJ mehr ausfällt. Das Filtrat dampft man im Vakuum zur Trockne, nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf und fällt das Produkt mit Essigester aus. Ausbeute 68% d. Th.

Beim nochmaligen Umfällen aus Methanol/Essigester erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 162°.



ber.: C 60,00; H 5,49; N 12,72;

gef.: C 60,34; H 5,52; N 12,55.

1.2-Dimethylchinoliniummethansulfonat

11 g Chinaldin und 9 g Methansulfonsäuremethylester werden gemischt und einige Minuten auf etwa 120° erhitzt. Die entstandene Kristallmasse löst man in wenig siedendem Methanol und gibt Essigester bis zur beginnenden Kristallisation in der Hitze zu. Beim

²⁾ C. F. KOELSCH, J. org. Chemistry **16**, 1362 (1951).

Abkühlen kristallisieren 15 g (75% d. Th.) des Produkts aus. Aus Methanol-Essigester unkristallisiert erhält man farblose, etwas hygroskopische Nadeln vom Schmp. 180–183°.

$C_{12}H_{15}NO_3S$ (253,3)
ber.: N 5,53; S 12,66;
gef.: N 5,49; S 12,67.

1.4-Dimethylchinoliniummethansulfonat

Analog der vorstehenden Verbindung aus Lepidin und Methansulfonsäuremethylester. Ausbeute 75% d. Th.

Farblose hygroskopische Blättchen, Schmp. 187–188°
 $C_{12}H_{15}NO_3S$ (253,3)
ber.: N 5,53; S 12,66;
gef.: N 5,60; S 12,70.

B. Azomethine

1-Methyl-2-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinoliniumjodid (IIa)

5 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -chloräthyl)-anilin (nach EVERETT und ROSS³⁾) werden in 60 ml Äthanol in der Hitze gelöst, 5,8 g 1.2-Dimethylchinoliniumjodid hinzugegeben, Auflösung abgewartet, die Lösung auf etwa 30° abgekühlt und mit einigen Tropfen Piperidin versetzt. Die Lösung färbt sich sofort rotviolett, beim Reiben scheidet sich das Produkt kristallin ab.

Ausbeute 8 g (75% d. Th.).

Zur Reinigung wird in 80 ml warmem Dimethylformamid gelöst, filtriert und das Filtrat mit dem 3fachen Volumen Äthanol versetzt. Man erhält schwarzgrüne Nadeln mit bronzefarbenem Oberflächenglanz, Schmp. etwa 205° (Zers.).

$C_{21}H_{22}Cl_2JN_3$ (514,2)
ber.: N 8,17; J 24,68;
gef.: N 8,31; J 23,58.

1-Methyl-2-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinoliniumchlorid (IIb)

5 g 1.2-Dimethylchinoliniumchlorid übergießt man mit 20 ml Äthanol, gibt eine warme Lösung von 6 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 50 ml warmem Äthanol zu, wartet die Auflösung des Chlorids ab und versetzt mit 10 Tropfen Piperidin. Nach 1/2 Stunde versetzt man die rote Lösung mit 400 ml Essigester und bringt die Kristallisation durch Reiben in Gang. Daraufhin gibt man unter Umrühren noch 150 ml Äther zu, läßt die Kristallisation sich vervollständigen, saugt ab und wäscht mit etwas Aceton. Man erhält verfilzte rotbraune Nadelchen mit schwachem grünlich-metallischem Glanz. Ausbeute 5 g (50% d. Th.).

Zur Reinigung löst man in heißem Isopropanol oder in wenig Äthanol und fällt das Produkt durch Zugabe von viel Essigester wieder aus. Schmp. etwa 130° (Zers.). Die Verbindung enthält wie das 1.2-Dimethylchinoliniumchlorid etwa 2 Mole Kristallwasser.

$C_{21}H_{22}Cl_2N_3 \cdot 2 H_2O$ (458,8)
ber.: C 54,98; H 5,71; N 9,16; Cl 23,18;
gef.: C 55,55; H 5,71; N 9,69; Cl 23,21.

³⁾ J. L. EVERETT u. W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. (London) 1949, 1980.

1-Methyl-2-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinolinium-nitrat (Iic)

2,2 g 1.2-Dimethylchinoliniumnitrat werden in 5 ml Methanol in der Wärme gelöst, mit einer Lösung von 2,5 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 20 ml Äthanol vereinigt und bei etwa 30° mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Man läßt 10 Minuten stehen und bringt das Produkt durch Reiben kristallin zur Abscheidung. Ausbeute 2 g (45% d. Th.).

Aus Äthanol erhält man schwarzgrüne bronzeglänzende Nadeln, Schmp. 203–205° (Zers.)



ber.: C 56,13; H 4,94; N 12,47; Cl 15,78;

gef.: C 55,82; H 4,81; N 12,34; Cl 15,73.

1-Methyl-2-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinolinium-perchlorat (IId)

2,6 g 1.2-Dimethylchinoliniumperchlorat werden in 60 ml Methanol in der Hitze gelöst, mit einer Lösung von 2,5 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 20 ml warmem Äthanol vereinigt und bei etwa 30° mit 5 Tropfen Piperidin versetzt. Es tritt sofort Rotviolett-färbung und Kristallisation ein.

Ausbeute 3,5 g (72% d. Th.).

Zur Reinigung wird in 30 ml warmem Dimethylformamid gelöst, filtriert und das Filtrat mit einem mehrfachen Volumen Äthanol versetzt. Man erhält schwarzgrüne bronzeglänzende Nadeln, Schmp. 250° bis 255° (Zers.).



ber.: C 51,81; H 4,55; N 8,63; Cl 21,86;

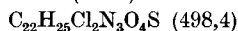
gef.: C 52,14; H 4,74; N 8,84; Cl 21,84.

1-Methyl-2-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinolinium-methylsulfat (IIf)

5,4 g 1.2-Dimethylchinoliniummethylsulfat löst man in 20 ml warmem Äthanol, gibt eine Lösung von 5 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 40 ml warmem Äthanol hinzu und versetzt nach Abkühlen auf Zimmertemperatur mit 5 Tropfen Piperidin. Nach einigen Minuten gibt man vorsichtig unter Rühren 60 ml Äther hinzu und bringt das Produkt durch Reiben zur Kristallisation.

Ausbeute 2 g (20% d. Th.).

Aus wenig Äthanol erhält man schwarzgrüne bronzeglänzende Nadeln, Schmp. 159–161° (Zers.).



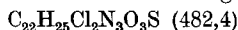
ber.: N 8,43; Cl 14,23; S 6,44;

gef.: N 8,71; Cl 14,18; S 6,38.

1-Methyl-2-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinolinium-methansulfonat (IIIf)

Die vereinigten Lösungen von 2,5 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 15 ml abs. Äthanol und 2,6 g 1.2-Dimethylchinoliniummethansulfonat in 5 ml abs. Äthanol werden bei etwa 30° mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Man läßt einige Minuten stehen und gibt dann vorsichtig 100 ml Äther portionsweise unter Reiben zu. Scheidet sich außer der kristallinen Fällung noch Teer ab, so gibt man einige ml Äthanol zu, bis sich der Teer

wieder löst. Das abgeschiedene kristalline Produkt wird in wenig wärmerem Äthanol gelöst, die Lösung filtriert und mit einem mehrfachen Volumen Essigester versetzt. Es kristallisieren 0,8 g (17% d. Th.) schwarzgrüne bronzeglänzende Nadeln aus. Schmp. 180–182° (bei 150–160° tritt Umlagerung der Kristalle ein).



ber.: N 8,71; Cl 14,70; S 6,65;

gef.: N 8,65; Cl 14,59; S 6,69.

1-Methyl-4-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinoliniumjodid (IIIa)

Analog IIa aus p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin und 1,4-Dimethylchinoliniumjodid. Ausbeute 8 g (75% d. Th.).

Man reinigt das Produkt durch Lösen in warmem Dimethylformamid, Filtrieren und Zugabe eines mehrfachen Volumens Aceton. Es kristallisieren braunviolette Plättchen mit grünem metallischem Glanz aus. Schmp. etwa 120° (Zers.).



ber.: N 8,17; J 24,68;

gef.: N 7,82; J 24,18.

1-Methyl-4-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinoliniummethylsulfat (IIIb)

Die vereinigten Lösungen von 2,7 g 1,4-Dimethylchinoliniummethylsulfat in 10 ml Äthanol und 2,5 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 20 ml Äthanol werden unter leichter Kühlung mit Eiswasser mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Man läßt einige Zeit stehen, filtriert und versetzt unter Reiben vorsichtig mit 20 ml Äther. Ausbeute 2 g (40% d. Th.).

Zur Reinigung löst man in 20 ml warmem n-Butanol, filtriert und gibt 60 ml Essigester zu. Es kristallisieren schwarzgrüne bronzeglänzende Nadeln, Schmp. 83–85° (Zers.).



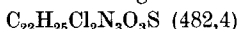
ber.: N 8,43; Cl 14,23; S 6,44;

gef.: N 8,29; Cl 13,95; S 6,26.

1-Methyl-4-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-chinoliniummethansulfonat (IIIc)

Die vereinigten Lösungen von 3,8 g 1,4-Dimethylchinoliniummethansulfonat in 5 ml abs. Äthanol und 3,7 g p-Nitroso-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 25 ml abs. Äthanol werden bei Zimmertemperatur mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Nach einigen Minuten gibt man 150 ml Essigester und dann vorsichtig 30 ml Äther unter Reiben zu. Es scheiden sich 4 g (55% d. Th.) des Produkts kristallin ab.

Zur Reinigung löst man in wenig wärmerem Äthanol, filtriert und gibt ein mehrfaches Volumen Essigester zu. Man erhält braunviolette bis schwarzviolette Nadeln mit schwachem metallisch-grünem Glanz. Schmp. 90–92°.



ber.: N 8,71; Cl 14,70; S 6,65;

gef.: N 8,56; Cl 14,67; S 6,61.

C. Löslichkeitsbestimmungen

1. Methode A (gravimetrisch)

Die jeweilige, auf die in Vorversuchen ermittelte ungefähre Löslichkeit abgestimmte Einwaage wurde mit einer bestimmten Menge destillierten Wassers versetzt und bis zur

Sättigung bei 30 °C im Thermostaten gehalten. Der ungelöste Anteil wurde über eine Fritte abgesaugt, die Reste aus dem Kölbchen mit Äther auf die Fritte gespült, im Vakuum über P_2O_5 getrocknet und ausgewogen.

2. Methode B (kolorimetrisch)

Das gravimetrische Verfahren ist bei den schwerlöslichen Substanzen infolge der Kleinheit der in Lösung gehenden Mengen ungenau. Die Konzentration der gesättigten Lösungen wurde deshalb kolorimetrisch bestimmt unter der Voraussetzung, daß die verschiedenen Anionen auf die Lichtabsorption des gleichen Farbstoffkations bei den vorliegenden geringen Konzentrationen keinen Einfluß haben. Als Vergleichslösungen wurden Lösungen bekannter Molarität eines leichter löslichen Vertreters der jeweiligen Reihe benutzt (in der Chinaldin-Reihe (II) das Nitrat (IIc), in der Lepidin-Reihe (III) das Methansulfonat (IIIc)). Die Messungen wurden mit einem lichtelektrischen Kolorimeter Modell IV nach Dr. B. LANGE durchgeführt.

Herrn H. SCHMIDT sei für experimentelle Mithilfe gedankt. Für die Ausführung der Elementaranalysen danke ich der Arbeitsgruppe Organische Analyse unseres Instituts.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Januar 1961.