

Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen. II¹⁾

Anile und Nitrone der Pyridin-2 (bzw. 4)- und Chinolin-2 (bzw. 4)-aldehyd-jodmethyle

VON WERNER SCHULZE

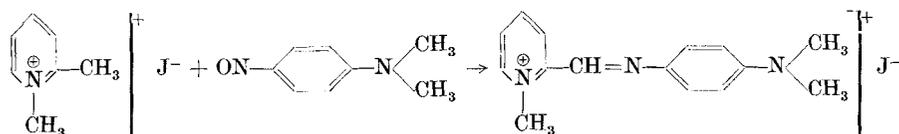
Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Die Jodmethyle von 2-Methylpyridin, 4-Methylpyridin, 2-Methylchinolin und 4-Methylchinolin werden mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin und p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin zu den entsprechenden Anilen umgesetzt. Die durch KING-Reaktion aus den genannten Jodmethylen entstehenden Pyridiniumjodide liefern bei der Reaktion mit den Nitroso-Verbindungen die analogen Nitrone. Anile und Nitrone lassen sich durch ihre UV-Spektren gut unterscheiden.

N-quartäre Salze der 2 (bzw. 4)-Methyl-pyridine und -chinoline lassen sich bekanntlich mit p-Nitroso-N,N-dimethylanilin in Gegenwart katalytischer Mengen einer Base zu den entsprechenden Azomethinen umsetzen²⁾³⁾⁴⁾,

Als Beispiel sei die Reaktion mit 2-Picolinjodmethylat angeführt:



In dieser Arbeit sollen analoge Umsetzungen mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin beschrieben werden, die den Zweck verfolgen, eine neue Gruppe cytotostatisch aktiver Stickstofflostverbindungen zu gewinnen.

Für die Aufstellung von Beziehungen zwischen chemischer Struktur und cytotostatischer Wirksamkeit schien auch die Herstellung und Prüfung der analogen Nitrone, der N-Oxyde dieser Anile, interessant.

¹⁾ Teil I s. J. prakt. Chem. **14**, 17 (1961).

²⁾ A. KAUFMANN u. L. G. VALLETTE, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1736 (1912).

³⁾ K. FUCHS u. E. GRAUUG, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 63 (1928).

⁴⁾ F. KRÖHNKE, H. LEISTER u. I. VOGT, Chem. Ber. **90**, 2792 (1957).

Tabelle

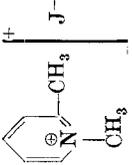
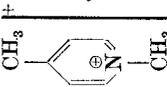
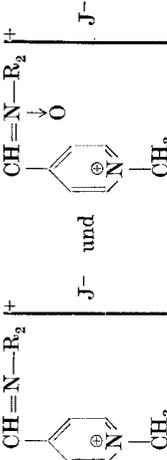
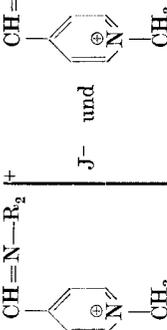
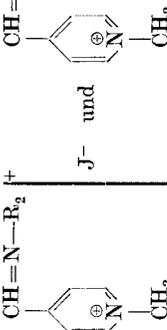
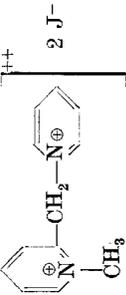
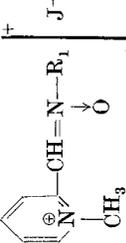
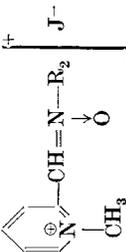
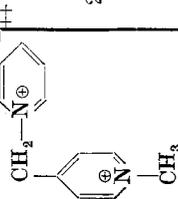
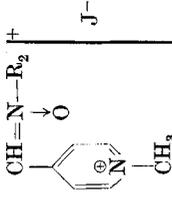
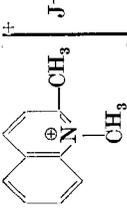
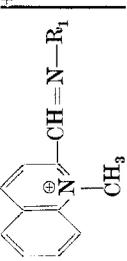
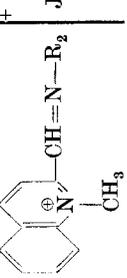
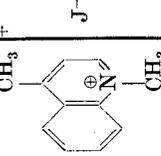
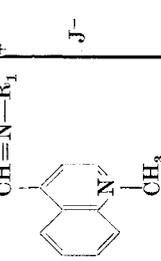
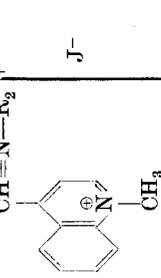
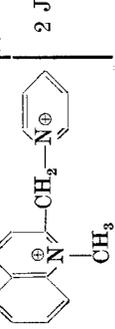
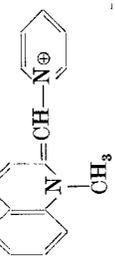
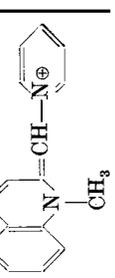
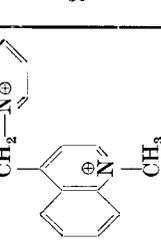
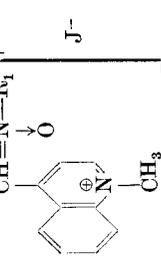
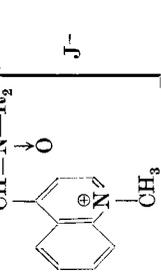
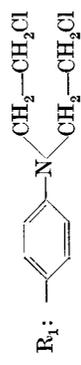
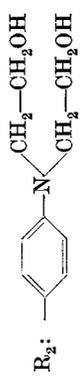
| Komponente mit aktiver Methylgruppe bzw. Pyridiniumsalz | p-Nitroso-N,N-bis-(β-chloräthyl)-anilin | Reaktionsprodukt mit p-Nitroso-N,N-bis-(β-hydroxyäthyl)-anilin |
|---|---|---|
|  |  <p style="text-align: center;">I</p> |  <p style="text-align: center;">II</p> |
|  | <p style="text-align: center;">kein kristallines Produkt</p> |  <p style="text-align: center;">J- und</p>  <p style="text-align: center;">CH=N-R₂ ⁺</p> <p style="text-align: center;">↓</p>  <p style="text-align: center;">IV</p> |
|  |  <p style="text-align: center;">III</p> |  <p style="text-align: center;">V</p> |
|  | <p style="text-align: center;">kein kristallines Produkt</p> |  |

Tabelle (Fortsetzung)

| Komponente mit aktiver Methylgruppe bzw. Pyridiniumsatz | Reaktionsprodukt mit p-Nitroso-N,N-bis- (β-chloräthyl)-anilin | Reaktionsprodukt mit p-Nitroso-N,N-bis-(β-hydroxyäthyl)-anilin |
|---|--|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |



Aus Methanol erhält man schwarzgrüne Kristalle mit schwachem bronzefarbenen Oberflächenglanz, die 1 Mol Kristallmethanol enthalten und bei etwa 95–97° schmelzen.

$C_{17}H_{20}Cl_2JN_3 \cdot CH_3OH$ (496,2)

ber.: N 8,47; J 25,58;

gef.: N 8,45; J 25,88.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (m μ) log ϵ

| | |
|-----|-------|
| 284 | 4,08 |
| 475 | 4,41. |

1-Methyl-2-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyliminomethyl]-pyridiniumjodid (II)

4,2 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin und 4,7 g 2-Picolinjodmethylat werden in 100 ml Äthanol in der Hitze gelöst. Nach dem Abkühlen auf etwa 40° wird die Lösung mit 3 Tropfen 40proz. Kalilauge versetzt und 10 Minuten stehen gelassen. Beim Kühlen mit Eiswasser und Reiben kristallisieren 3 g II (35% d. Th.) aus.

Aus viel Äthanol schwarzgrüne Kristalle vom Schmp. etwa 183° (sintert ab etwa 175°).

$C_{17}H_{22}JN_3O_2$ (427,3)

ber.: C 47,77; H 5,19; N 9,84; J 29,70;

gef.: C 47,26; H 5,32; N 9,71; J 29,29.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (m μ) log ϵ

| | |
|-----|-------|
| 287 | 4,03 |
| 504 | 4,47. |

Reaktion von 4-Picolinjodmethylat mit p-Nitroso-N.N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin

Die Umsetzung erfolgte wie bei der vorstehenden Verbindung II, Ausbeute 3 g. Beim Umfällen durch Lösen in wenig warmem Dimethylformamid und Zugabe eines mehrfachen Volumens Äthanol erhält man schwarzgrüne Kristalle vom Schmp. 196–198°.

Die Substanz ist äußerlich dem Nitron (V) sehr ähnlich (sie ist etwas dunkler gefärbt) und gibt mit ihm keine Schmelzpunktsdepression. Nach UV-Spektrum (s. weiter vorn) und Elementaranalyse handelt es sich um ein Nitron-Anil-Gemisch mit beträchtlichem Nitron-Anteil.

ber. A: C 47,77; H 5,19; N 9,84; J 29,70;

ber. B: C 46,06; H 5,01; N 9,48; J 28,63;

gef.: C 46,72; H 5,08; N 9,71; J 29,15.

A: berechnet für das Anil B: berechnet für das Nitron

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (m μ) log ϵ

| | |
|-----|-------|
| 271 | 3,99 |
| 350 | 3,90 |
| 504 | 4,37. |

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

s. Teil I, dieses Journal, 14, 17 (1961).

**1-Methyl-2-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyliminomethyl]-
chinoliniumjodid (VII)**

4,2 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin und 5,7 g Chinaldinjodmethylat werden in 130 ml warmem Äthanol gelöst. Die Lösung wird bei etwa 40° mit 10 Tropfen Piperidin versetzt. Nach einstündigem Stehen saugt man die ausgefallenen Kristalle ab. Ausbeute 6,5 g (68% d. Th.). Schwarzgrüne Kristalle mit schwachem bronzefarbenen Oberflächenglanz (aus heißem Dimethylformamid/Äthanol), Schmp. 210–211° (Zers.).



ber.: C 52,84; H 5,07; N 8,80; J 26,61;

gef.: C 52,80; H 5,18; N 8,70; J 26,17.

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

s. Teil I, dieses Journal, **14**, 17 (1961).

**1-Methyl-4-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyliminomethyl]-
chinoliniumjodid (IX)**

Analog der 2-Verbindung (VII) aus Lepidinjodmethylat. Ausbeute 6,5 g (68% d. Th.). Schwarzgrüne Kristalle mit schwachem bronzefarbenen Oberflächenglanz (aus heißem Dimethylformamid/Äthanol). Schmp. 213–215° (Zers.).



ber.: C 52,84; H 5,07; N 8,80; J 26,61;

gef.: C 52,86; H 4,97; N 8,82; J 26,21.

**1-Methyl-pyridiniumjodid-2-aldehyd-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyl-
nitron] (III)**

Die Lösungen von 4,4 g 1-Methyl-2-(pyridinio-methyl)-pyridinium-dijodid (nach BERSON und COHEN⁷⁾) in 10 ml Wasser und 2,5 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 50 ml Äthanol werden unter Rühren vereinigt und mit 1 ml Piperidin versetzt. Nach 2 Stunden saugt man ab und erhält 3,5 g III (73% d. Th.). Rotbraune Blättchen (aus Äthanol) vom Schmp. 166–168° (Zers.).



ber.: C 42,52; H 4,20; N 8,76; J 26,44;

gef.: C 42,47; H 4,24; N 8,67; J 26,33.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (m μ) log ϵ

| | |
|-----|-------|
| 246 | 4,08 |
| 352 | 3,91 |
| 461 | 4,27. |

**1-Methyl-pyridiniumjodid-2-aldehyd-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-
aminophenyl-nitron] (IV)**

Die Lösungen von 4,4 g 1-Methyl-2-(pyridinio-methyl)-pyridiniumdijodid in 10 ml Wasser und 2,1 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin in 70 ml Äthanol werden

⁷⁾ J. A. BERSON u. T. COHEN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 418 (1956).

vereinigt und unter Rühren mit 1 ml Piperidin versetzt. Nach 2 Stunden wird der entstandene Kristallbrei abgesaugt. Ausbeute 4 g (90% d. Th.).

Braunrote verfilzte Nadelchen (aus wenig warmem Dimethylformamid/Äthanol), die im Lichtkegel des Heiztischmikroskops bei etwa 170°, außerhalb bei 175–177° unter Zers. schmelzen.



ber.: N 9,48; J 28,63;

gef.: N 9,55; J 28,54.

| UV-Spektrum (in Äthanol) | λ_{\max} (m μ) | log ϵ |
|--------------------------|-----------------------------|----------------|
| | 249 | 4,07 |
| | 350 | 3,93 |
| | 490 | 4,32. |

1-Methyl-pyridiniumjodid-4-aldehyd-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (V)

Analog der 2-Verbindung (IV) aus 1-Methyl-4-(pyridinio-methyl)-pyridinium-dijodid⁴). Ausbeute 4 g (90% d. Th.).

Braunviolette bis schwarzgrüne Kristalle (aus wenig warmem Dimethylformamid-Äthanol + Äthylacetat), Schmp. 199–201° (Zers.).



ber.: C 46,06; H 5,01; N 9,48; J 28,63;

gef.: C 46,02; H 5,18; N 9,39; J 28,68.

| UV-Spektrum (in Äthanol): | λ_{\max} (m μ) | log ϵ |
|---------------------------|-----------------------------|----------------|
| | 260 | 3,96 |
| | 351 | 4,00 |
| | 490 | 4,38. |

1-Methyl-chinoliniumjodid-4-aldehyd-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (X)

4,9 g fein gepulvertes 1-Methyl-4-(pyridinio-methyl)-chinolinium-dijodid (nach KRÖHNKE und GROSS⁵) werden in einer Lösung von 2,5 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 50 ml abs. Äthanol suspendiert. Unter Rühren gibt man 1 ml Piperidin zu, rührt noch 1 Stunde weiter, saugt ab und wäscht mit Äthanol, Wasser (zur Entfernung eventuell noch vorhandener Reste des Pyridiniumsalzes) und wieder Äthanol. Ausbeute 3,5 g (66% d. Th.).

Dunkelrotbraune bis braunviolette Kristalle (aus warmem Dimethylformamid/Äthanol) vom Schmp. 203–205° (Zers.).



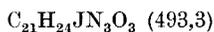
ber.: C 47,57; H 4,18; N 7,93; J 23,94;

gef.: C 47,06; H 4,34; N 7,87; J 24,44.

1-Methyl-chinoliniumjodid-4-aldehyd-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (XI)

4,9 g fein gepulvertes 1-Methyl-4-(pyridinio-methyl)-chinolinium-dijodid werden in einer Lösung von 2,1 g p-Nitroso-N.N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin in 70 ml abs. Äthanol

suspendiert. Man gibt 1 ml Piperidin zu und rührt 2 Stunden. Ausbeute 4 g (81% d. Th.). Schwarzgrüne metallisch glänzende Kristalle (aus heißem Dimethylformamid/Äthanol). Schmp.: sintert ab etwa 200° und schmilzt im Lichtkegel des Heiztischmikroskops bei etwa 205°, außerhalb bei etwa 210° unter Zers.



ber.: C 51,13; H 4,91; N 8,52; J 25,75;

gef.: C 51,29; H 5,02; N 8,63; J 25,99.

Reaktion der Nitrosoverbindungen mit 1-Methyl-2-(pyridinio-methyl)-chinolinium-dijodid

Die analog wie bei den vorstehenden Verbindungen X und XI mit 1-Methyl-2-(pyridinio-methyl)-chinolinium-dijodid⁵⁾ durchgeführten Reaktionen führen zur Bildung von 1-Methyl-2-(pyridinio-methylen)-1.2-dihydrochinolin-jodid: rotbraune Blättchen (aus wenig Dimethylformamid) vom Schmp. 181–182° (Lit. ⁵⁾ 183–184°). Der Misch-Schmp. mit authentischem Material zeigt keine Depression.

Herrn H. J. SCHMIDT sei für die experimentelle Mithilfe gedankt. Die Elementaranalysen und Aufnahmen der UV-Spektren wurden von der Abt. Organische Analyse unseres Instituts ausgeführt.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 15. September 1961.