

Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen. V¹⁾

**Anile und Nitrone aus chinolinähnlichen
N-Heterocyclen mit aktiven Methylgruppen
und p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin bzw.
p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin**

VON WERNER SCHULZE und HORST WILLITZER

Inhaltsübersicht

Aus den Jodmethylenen von 1-Methyl-isochinolin und 2-Methyl-benzthiazol wurden durch Reaktion mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin bzw. p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin die entsprechenden Anile erhalten. Die aus 2-Methyl-benzthiazol und 2-Methyl-benzoxazol durch KING-Reaktion entstehenden Pyridiniumsalze reagierten mit den p-Nitroso-anilinen zu den entsprechenden Nitronen.

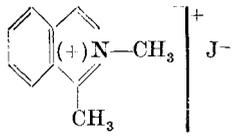
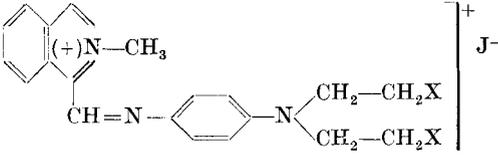
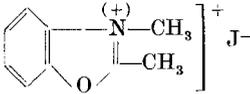
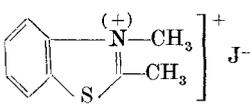
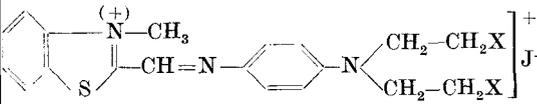
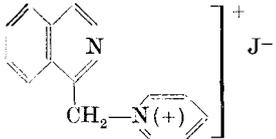
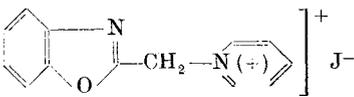
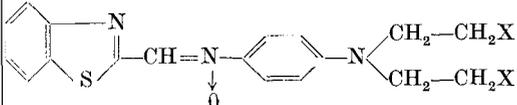
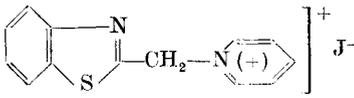
Aus den Jodmethylenen von Chinaldin und Lepidin entstehen bei der Reaktion mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin Anile, die eine relativ gute cytostatische Wirksamkeit besitzen²⁾. Es sollte nun untersucht werden, ob eine Änderung des heterocyclischen Trägermoleküls einen Einfluß auf die cytostatische Wirksamkeit der Anile hat. Zu diesem Zwecke wurden die Jodmethylen von 1-Methyl-isochinolin, 2-Methyl-benzthiazol und 2-Methyl-benzoxazol mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin umgesetzt. Erwartungsgemäß wurde mit 2-Methyl-benzoxazol-jodmethylat kein Anil erhalten, da 2,3-Dimethyl-benzoxazolium-salze in Lösung wenig beständig sind und leicht zu o-(Acetyl-methyl-amino)-phenol hydrolysiert werden³⁾⁴⁾. Da bei der Reaktion mit der Nitrosoverbindung 1 Mol Wasser entsteht, läßt sich die Hydrolyse schlecht vermeiden. Außerdem würde das Anil, wenn es entstände, vermutlich noch leichter der Hydrolyse unterliegen als das Jodmethylat selbst.

1) Teil IV: s. J. prakt. Chem., im Druck.

2) W. SCHULZE, J. prakt. Chem. [4] **14**, 17 (1961).

3) W. KÖNIG u. W. MEIER, J. prakt. Chem. [2] **109**, 340 (1925).

4) Y. MARONI-BARNAUD, H. WAHL u. P. MARONI, Bull. Soc. chim. France **1961**, 1747.

aktive Methylenkomponente	Reaktionsprodukt mit den p-Nitroso-anilinen
 $\left[\begin{array}{c} \text{(+N-CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]^+ \text{J}^-$	 $\left[\begin{array}{c} \text{(+N-CH}_3 \\ \text{CH=N-} \text{---} \text{N(CH}_2\text{-CH}_2\text{X)}_2 \end{array} \right]^+ \text{J}^-$ <p style="text-align: center;">I: X = Cl II: X = OH</p>
 $\left[\begin{array}{c} \text{(+N-CH}_3 \\ \text{-CH}_3 \end{array} \right]^+ \text{J}^-$	—
 $\left[\begin{array}{c} \text{(+N-CH}_3 \\ \text{-CH}_3 \end{array} \right]^+ \text{J}^-$	 $\left[\begin{array}{c} \text{(+N-CH}_3 \\ \text{-CH=N-} \text{---} \text{N(CH}_2\text{-CH}_2\text{X)}_2 \end{array} \right]^+ \text{J}^-$ <p style="text-align: center;">III: X = Cl IV: X = OH</p>
 $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{CH}_2\text{-N(+)} \end{array} \right]^+ \text{J}^-$	—
 $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{=CH}_2\text{-N(+)} \end{array} \right]^+ \text{J}^-$	 $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{=CH=N-} \text{---} \text{N(CH}_2\text{-CH}_2\text{X)}_2 \\ \downarrow \text{O} \end{array} \right]^+ \text{J}^-$ <p style="text-align: center;">V: X = Cl VI: X = OH</p>
 $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{=CH}_2\text{-N(+)} \end{array} \right]^+ \text{J}^-$	 $\left[\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{=CH=N-} \text{---} \text{N(CH}_2\text{-CH}_2\text{X)}_2 \\ \downarrow \text{O} \end{array} \right]^+ \text{J}^-$ <p style="text-align: center;">VII: X = Cl VIII: X = OH</p>

p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin wurde auch mit den Pyridinium-jodiden umgesetzt, die aus 1-Methyl-isochinolin, 2-Methyl-benzthiazol und 2-Methyl-benzoxazol durch KING-Reaktion entstehen. Dabei wurden mit Ausnahme der Isochinolin-Verbindung die Nitrone erhalten.

Alle Reaktionen wurden auch mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin durchgeführt, um die Anile und Nitrone mit der N,N-Bis-(β -hydroxy-

äthyl)-amino-Gruppe an Stelle der N,N-Bis-(β -chloräthyl)-amino-Gruppe zu erhalten und die cytostatischen Wirksamkeiten zu vergleichen. Die vorstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen und hergestellten Verbindungen.

Experimenteller Teil

1-[Isochinolyl-(1)-methyl]-pyridinium-jodid

Die Verbindung wurde nach den Angaben von KING und ABRAMO⁵⁾ aus 1-Methyl-iso-chinolin, Jod und Pyridin hergestellt.

1-[Benzoxazolyl-(2)-methyl]-pyridinium-jodid

Die Umsetzung von 2-Methyl-benzoxazol mit Jod und Pyridin wurde nach den Angaben von RIED und BENDER⁶⁾, jedoch mit der doppelten Menge Pyridin (60 ml), durchgeführt. Es entstand ein dicker Kristallbrei, der abgesaugt und mit Aceton, Wasser und nochmals Aceton gewaschen wurde. Ausbeute 40 g (60% d. Th.). Aus Wasser schwach bräunliche Blättchen, Schmp. 190—191°.

$C_{13}H_{11}N_2O$ (338,1)
ber.: N 8,29; J 37,54;
gef.: N 8,74; J 38,04.

1-[Benzthiazolyl-(2)-methyl]-pyridinium-jodid

Die Umsetzung von 2-Methyl-benzthiazol mit Jod und Pyridin erfolgte nach den Angaben von RIED und BENDER⁶⁾. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht stehengelassen, das ausgefallene Pyridiniumjodid abgesaugt und mit Pyridin, Aceton und Wasser gewaschen. Ausbeute 17,5 g (50% d. Th.). Aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle hellgelbe Kristalle vom Schmp. 180—182° (Zers.).

$C_{13}H_{11}N_2S$ (354,2)
ber.: N 7,91; J 35,83;
gef.: N 7,95; J 35,76.

1-[p-Bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-2-methyl-isochinolinium-jodid (I)

Zu den vereinigten Lösungen von 2,5 g p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin (A) in 10 ml heißem Äthanol und 2,9 g 1-Methyl-isochinolin-jodmethylat in 20 ml heißem Äthanol werden 3 Tropfen Piperidin gegeben. Es tritt allmählich Rotfärbung ein, und nach einiger Zeit kristallisierten beim Reiben 3 g I (58% d. Th.) aus. I wurde umgefällt durch Lösen in wenig warmem Dimethylformamid und Zugabe eines mehrfachen Volumens Äthanol. Schwarzgrüne Kristalle, Schmp. 175—176° (Zers.).

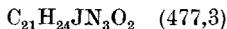
$C_{21}H_{22}Cl_2N_3$ (514,2)
ber.: C 49,05; H 4,31; N 8,17; J 24,68;
gef.: C 49,25; H 4,26; N 8,04; J 24,55.

⁵⁾ L. C. KING u. S. V. ABRAMO, J. org. Chemistry **23**, 1609 (1958).

⁶⁾ W. RIED u. H. BENDER, Chem. Ber. **89**, 1893 (1956).

1-[p-Bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyliminomethyl]-2-methyl-isochinolinium-jodid (II)

Die vereinigten Lösungen von 2,1 g p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin (B) und 2,9 g 1-Methyl-isochinolin-jodmethylat in je 20 ml warmem Äthanol werden mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Es tritt allmählich Rotfärbung ein und nach etwa $\frac{1}{2}$ Std. beginnt die Kristallisation. Nach 2 Std. saugt man ab und erhält 1,8 g II (38% d. Th.). II wird umgefällt durch Lösung in wenig warmem Dimethylformamid, Zugabe von Methanol und Abkühlen der Lösung bis zur Kristallisation. Dunkelgrüne Kristalle mit schwachem Bronzeglanz, Schmp. 184—185° (Zers.)



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

gef.: C 53,05; H 5,17; N 9,20; J 26,65.

2-[p-Bis-(β -chloräthyl)-aminophenyliminomethyl]-3-methyl-benzthiazolium-jodid (III)

Die vereinigten Lösungen von 2,5 g A und 3 g 2-Methyl-benzthiazol-jodmethylat in je 75 ml Methanol werden bei Zimmertemperatur mit 2 Tropfen Piperidin versetzt. Die Lösung färbt sich dunkelrot, und nach längerem Stehen und Reiben kristallisiert 1 g III (19% d. Th.) aus. Aus Dimethylformamid/Äthanol erhält man schwarzgrüne Kristalle mit schwachem Bronzeglanz, Schmp. 192—193° (Zers.).



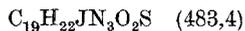
ber.: C 43,86; H 3,87; N 8,08; S 6,17; J 24,40;

gef.: C 43,89; H 4,05; N 8,26; S 6,05; J 24,45.

2-[p-Bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyliminomethyl]-3-methyl-benzthiazolium-jodid (IV)

Die vereinigten Lösungen von 2,1 g B und 3 g 2-Methyl-benzthiazol-jodmethylat in je 75 ml warmem Methanol werden bei 30—40° mit 2 Tropfen Piperidin versetzt. Nach etwa 20 Min. beginnt beim Reiben die Kristallisation. Man läßt zur vollständigen Kristallisation 3 Std. stehen, saugt ab und erhält 2 g IV (41% d. Th.).

Aus Dimethylformamid/Äthanol schwarzgrüne Kristalle mit schwachem Bronzeglanz, Schmp. 213—215° (Zers.).



ber.: N 8,69; S 6,64; J 26,26;

gef.: N 9,00; S 7,01; J 26,13.

Benzoxazol-aldehyd-(2)-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (V)

3,4 g 1-[Benzoxazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumjodid werden in einer Lösung von 2,5 g A in 50 ml Äthanol suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 0,6 g KOH in 5 ml Wasser versetzt. Das Pyridiniumsalz löst sich auf, und nach etwa 15 Min. tritt Kristallisation ein. Nach 2 Std. saugt man ab und erhält 3 g (79% d. Th.) eines grüngelben Kristallpulvers. Aus Äthanol grünlichgelbe bis bräunlichgelbe Kristalle vom Schmp. 132—133°.



ber.: C 57,16; H 4,53; N 11,11; Cl 18,75;

gef.: C 57,13; H 4,39; N 11,30; Cl 18,60.

Benzoxazol-aldehyd-(2)-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (VI)

Analog V mit 2,1 g B in 70 ml Äthanol. Ausbeute 3 g (88% d. Th.). Aus Dimethylformamid orangebraune Kristalle, Schmp. etwa 205° (Zers.).

$C_{18}H_{19}N_3O_4$ (341,4)

ber.: C 63,32; H 5,61; N 12,31;

gef.: C 63,12; H 4,99; N 12,57.

Benzthiazol-aldehyd-(2)-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (VII)

Analog V mit 3,6 g 1-[Benzthiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumjodid. Ausbeute 2,5 g (64% d. Th.). Aus Äthanol bräunlichgelbe Kristalle vom Schmp. 152—154°.

$C_{18}H_{17}Cl_2N_3OS$ (394,3)

ber.: N 10,66; Cl 17,99; S 8,13;

gef.: N 10,61; Cl 18,30; S 8,52.

Benzthiazol-aldehyd-(2)-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (VIII)

Analog VI mit 3,6 g 1-[Benzthiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumjodid. Ausbeute 2 g (56% d. Th.). Aus Äthanol braungelbe Nadeln vom Schmp. 205—208° (sintert vorher).

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ (357,4)

ber.: N 11,76; S 8,97;

gef.: N 11,83; S 8,80.

Der Abt. Organische Analyse unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen.

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

Bei der Reaktion eingegangen am 22. Januar 1963.