

Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen. VII<sup>1)</sup>

**Nitrone aus 2- und 4-(Pyridiniomethyl)-chinoliziniumdijodiden und p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-anilin bzw. p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-anilin**

VON WERNER SCHULZE UND HORST WILLITZER

**Inhaltsübersicht**

2- und 4-Methyl-chinolizinium-jodid reagieren mit p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-anilin und p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-anilin nicht zu den erwarteten Anilen, sondern es bilden sich undefinierte Produkte. Die Chinoliziniumsalze lassen sich jedoch durch ORTOLEVA-KING-Reaktion mit Jod/Pyridin in Pyridiniomethyl-chinolizinium-dijodide überführen, die mit den Nitrosoanilinen glatt die entsprechenden Nitrone liefern.

---

In früheren Veröffentlichungen<sup>2)</sup> haben wir u. a. die Synthese von Anilen und Nitronen aus p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-anilin und verschiedenen N-quartären Heterocyclen mit aktiven Methylgruppen beschrieben. Bei den heterocyclischen Reaktionskomponenten handelte es sich dabei immer um N-Methyl-quartäre Verbindungen, wie z. B. die Jodmethylate von Chinaldin, Lepidin, 2- und 4-Picolin und 2-Methylbenzthiazol. Mehrere der hergestellten Anile und Nitrone wiesen am EHRlich-Ascites-Tumor der weißen Maus eine gute cytostatische Wirksamkeit auf. Es erschien uns deshalb von Interesse, analoge Anile und Nitrone aus solchen Heterocyclen herzustellen, deren N nicht durch Alkylgruppen quaterniert ist, sondern im Ringsystem selbst bereits quartär vorliegt. Für diese Untersuchungen bietet sich das Chinolizinium-Ringsystem<sup>3)</sup> an.

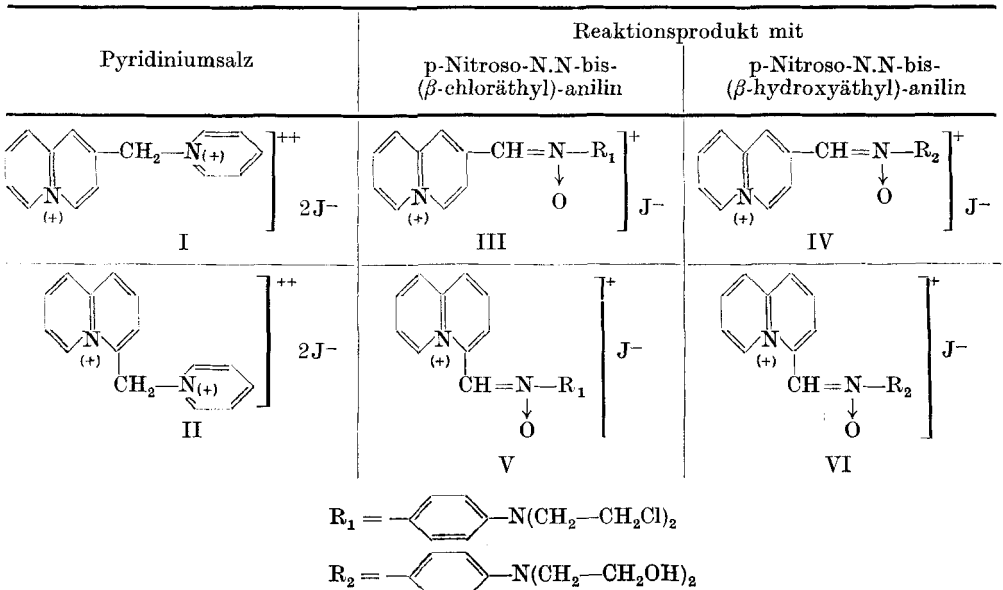
---

<sup>1)</sup> VI. Mitteilung: W. SCHULZE u. H. WILLITZER, J. prakt. Chem. [4] **23**, 20 (1964).

<sup>2)</sup> W. SCHULZE, J. prakt. Chem. [4] **14**, 17 (1961) und **17**, 24 (1962); W. SCHULZE u. H. WILLITZER, J. prakt. Chem. [4] **21**, 168 (1963).

<sup>3)</sup> Die Bezeichnung entspricht der in den Chemical Abstracts verwendeten Nomenklatur. Manche Autoren benutzen für diese Verbindungen auch die Bezeichnung Dehydrochinoliziniumsalz, die sich von dem nicht aromatischen Chinolizin-Ring ableitet.

2- und 4-Methyl-chinolizinium-jodid bilden bei der ORTOLEVA-KING-Reaktion mit Jod/Pyridin die erwarteten Pyridinium-Salze I bzw. II, die mit p-Nitroso-N,N-bis-(β-chloräthyl)-anilin und p-Nitroso-N,N-bis-(β-hydroxyäthyl)-anilin glatt die Nitrone III–VI liefern.



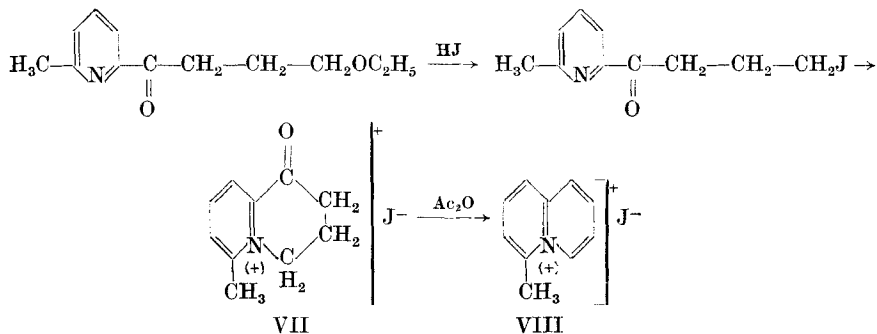
Die Synthese der entsprechenden Anile durch Reaktion der p-Nitrosoaniline mit den Methylchinoliziniumjodiden gelang dagegen nicht. 2-Methylchinoliziniumjodid reagierte mit den Nitrosoanilinen unter Verwendung von Kalilauge als Katalysator (mit Piperidin trat keine Reaktion ein) in mäßiger Ausbeute zu Verbindungen, deren Elementaranalyse ungefähr mit den für die Nitrone III bzw. IV berechneten Werten übereinstimmte. Auch die UV-Spektren waren denen der Nitrone sehr ähnlich, aber nicht völlig mit ihnen identisch. Im Schmelzpunkt und bei der Hydroxyäthyl-Verbindung auch im Löslichkeitsverhalten bestanden jedoch größere Differenzen. 4-Methylchinoliziniumjodid reagierte mit beiden Nitrosoanilinen in geringer Ausbeute zu dunkelfarbigem Produkten, die bis 360° nicht schmolzen.

Die Darstellung von 2-Methyl-chinoliziniumjodid erfolgte nach den Angaben von RICHARDS und STEVENS<sup>4)</sup>. Das 4-Methylchinoliziniumjodid wurde im Prinzip nach dem Verfahren von MOYNEHAN, SCHOFIELD, JONES und KATRITZKY<sup>5)</sup> hergestellt, doch wurde das 2-(γ-Äthoxybutyryl)-6-me-

4) A. RICHARDS u. T. S. STEVENS, J. chem. Soc. [London] 1958, 3071.

5) T. M. MOYNEHAN, K. SCHOFIELD, R. A. Y. JONES u. A. R. KATRITZKY, J. chem. Soc. [London] 1962, 2637.

thyl-pyridin nicht mit Bromwasserstoffsäure, sondern mit Jodwasserstoffsäure umgesetzt, um gleich das Jodid nach folgendem Schema zu erhalten:



Der Abteilung Organische Analyse unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen und Herrn K. WEHRBERGER für die Messung der UV-Spektren.

### Experimenteller Teil

#### 4-Methyl-9-oxo-6.7.8.9-tetrahydro-chinolizinium-jodid (VII)

14 g 2-( $\gamma$ -Äthoxybutyryl)-6-methyl-pyridin<sup>5)</sup> wurden in 100 ml frisch über rotem Phosphor destillierter Jodwasserstoffsäure (Kp. 127°) 2 bis 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit etwa 200 ml Wasser verdünnt, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung bis zur alkalischen Reaktion in mehreren kleinen Anteilen zugegeben und jedesmal mit etwa 25 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, 4 Stunden am Rückfluß erhitzt und über Nacht stehengelassen. Das abgeschiedene Produkt (10 g, 50% d. Th.) wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 271–273° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>JNO (289,1) ber.: C 41,54; H 4,19; N 4,85; J 43,90;  
gef.: C 41,72; H 4,30; N 4,92; J 44,40.

#### 4-Methyl-chinolizinium-jodid (VIII)

20 g fein gepulvertes VII wurden mit 250 ml Acetanhydrid 1½ Stunden am Rückfluß erhitzt. VII löste sich auf, und nach einiger Zeit begann die Kristallisation von VIII. Nach dem Abkühlen waren 16 g VIII (85% d. Th.) auskristallisiert. Aus Äthanol bräunliche Kristalle vom Schmp. 223–225°.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>JN (271,1) ber.: C 44,30; H 3,72; N 5,17; J 46,81;  
gef.: C 44,22; H 3,80; N 5,20; J 47,25.

#### 2-(Pyridinomethyl)-chinolizinium-dijodid (I)

2,7 g 2-Methyl-chinolizinium-jodid<sup>4)</sup> wurden in 50 ml Pyridin gelöst, und unter Rühren wurden 2,6 g Jod eingetragen. Die Mischung wurde 2 Stunden auf etwa 90° erhitzt und über Nacht stehengelassen. Es schied sich 3 g I (65% d. Th.) ab. Aus Methanol braune Kristalle vom Schmp. 194–196°.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>J<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (476,1) ber.: C 37,84; H 2,96; N 5,89; J 53,33;  
gef.: C 38,04; H 3,12; N 5,86; J 53,59.

**4-(Pyridiniomethyl)-chinolizinium-dijodid (II)**

Aus 4-Methylchinoliziniumjodid (VIII), Jod und Pyridin analog I, Ausbeute 45% d. Th. Aus Methanol bräunliche Kristalle vom Schmp. 192–194° (Zers., hängt stark von Erhitzungsgeschwindigkeit ab).

$C_{15}H_{14}J_2N_2$  (476,1) ber.: C 37,84; H 2,96; N 5,89; J 53,33;  
gef.: C 38,38; H 2,91; N 6,26; J 52,81.

**Chinoliziniumjodid-2-aldehyd-[p-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (III)**

3 g I wurden in der erforderlichen Menge (etwa 100 ml) warmem Methanol gelöst, mit einer Lösung von 1,6 g p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-anilin in 20 ml Methanol vereinigt und bei Zimmertemperatur unter Rühren mit 0,7 g Piperidin versetzt. Es trat sofort Farbumschlag nach rot ein, und nach kurzer Zeit kristallisierten 3 g III (90% d. Th.) aus. Nach dem Umfällen aus wenig Dimethylformamid/Äthanol dunkelrote bis rotbraune Kristalle, die bei etwa 185° schmelzen und sich vorher bei etwa 130° und 170° unter partiellem Schmelzen umlagern.

$C_{20}H_{20}Cl_2JN_3O$  (516,2) ber.: C 46,53; H 3,90; N 8,14; J 24,60;  
gef.: C 46,11; H 4,40; N 8,15; J 24,72.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  (m $\mu$ )    log  $\epsilon$

	262	4,20
	369	4,13
Schulter bei	382	
	465	4,30.

**Chinoliziniumjodid-2-aldehyd-[p-bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (IV)**

1,2 g I und 0,5 g p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-anilin wurden in etwa 40 ml Methanol gelöst und unter Rühren mit 0,3 g Piperidin versetzt. Es trat sofort Farbumschlag nach rot ein, und beim Reiben kristallisierten 1,2 g IV (100% d. Th.) aus. Nach dem Umfällen aus wenig Dimethylformamid/Äthanol rotbraune Kristalle, die im Lichtkegel des Heitzschmikroskops bei 200–205° (vorher Sintern), außerhalb bei 210–213° (Zers.) schmelzen.

$C_{20}H_{22}JN_3O_3$  (479,3) ber.: C 50,12; H 4,63; N 8,77; J 26,48;  
gef.: C 50,60; H 5,06; N 8,82; J 26,42.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  (m $\mu$ )    log  $\epsilon$

	270	4,14
	366	4,07
	490	4,39.

**Chinoliziniumjodid-4-aldehyd-[p-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (V)**

4,8 g II wurden in etwa 300 ml heißem Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2,5 g p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-anilin in 50 ml Methanol vereinigt und unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 0,9 g Piperidin versetzt. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde Rühren wurde mit 350 ml

Äther versetzt, und beim Reiben kristallisierten 5 g V (95% d. Th.) aus. Aus Methanol dunkelrote bis rotbraune Kristalle vom Schmp. 154—155° (Zers.).

$C_{20}H_{20}Cl_2JN_3O$  (516,2) ber.: C 46,53; H 3,90; N 8,14; J 24,60;  
gef.: C 46,19; H 4,29; N 8,14; J 24,43.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{max}$  (m $\mu$ ) log  $\epsilon$   
(Schulter) 251 4,13  
301 4,05  
435 4,13.

### Chinoliziniumjodid-4-aldehyd-[p-bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (VI)

6,5 g II wurden in 450 ml heißem Methanol gelöst, mit einer Lösung von 2,9 g p-Nitroso-N.N-bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-anilin in 70 ml Methanol vereinigt und unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 1,2 g Piperidin versetzt. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde wurde das Produkt durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 5 g (75% d. Th.), aus Methanol + Dimethylformamid rotbraune Kristalle vom Schmp. 197—199°.

$C_{20}H_{22}JN_3O_3$  (479,3) ber.: C 50,12; H 4,63; N 8,77; J 26,48;  
gef.: C 50,20; H 4,78; N 9,00; J 26,49.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{max}$  (m $\mu$ ) log  $\epsilon$   
254 4,12  
307 4,08  
467 4,17.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 6. April 1964.