

Derivate des p-Methylnitrosaminobenzaldehyd

Von HELLA HERRMANN und ANNEMARIE SCHMIDT

Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Es wurden SCHIFFSche Basen des p-N-Methylnitrosaminobenzaldehyds mit aromatischen, aliphatischen und heterocyclischen Aminen dargestellt. Der Aldehyd wurde mit Malonsäureäthylester und mit Malonsäure kondensiert. Bei der CANNIZZARO-Reaktion des Aldehyds entstand neben der schon bekannten p-N-Methylnitrosaminobenzoessäure der noch unbekannte p-N-Methylnitrosaminobenzylalkohol.

Der als Stoffwechselprodukt des Basidiomyceten *Clitocybe suaveolens* vorkommende p-N-Methylnitrosaminobenzaldehyd¹⁾ ist in Wasser schwer löslich. Bei Versuchen, diesen Aldehyd in eine wasserlösliche Transportform zu überführen, wurde eine Reihe bisher noch nicht bekannter Verbindungen dargestellt.

Da es wünschenswert war, die Aldehydfunktion im Organismus wieder wirksam werden zu lassen, wurden SCHIFFSche Basen hergestellt mit Verbindungen, die als hydrophile Gruppe eine Carboxylgruppe enthalten. Es zeigte sich, daß hierbei die N-Nitrosogruppe nicht mit dem primären Amin reagiert, wie das bei kernständigen Nitrosogruppen der Fall ist; z. B. geben p-Aminobenzoessäure und p-Nitrosobenzaldehyd in Eisessig p-Formyl-p'-carboxyazobenzol²⁾.

Die SCHIFFSchen Basen aus Nitrosoaldehyd und p-Aminobenzoessäure sowie Anthranilsäure wurden in Alkohol hergestellt ohne Zusatz eines Katalysators. Versuche, aus diesen beiden Verbindungen die Alkalisalze darzustellen, mißlingen. Bei Zusatz einer genau äquivalenten Menge NaOH entfärbten sich die zitronengelben SCHIFFSchen Basen, und der freie Nitrosoaldehyd fiel nach einiger Zeit als Hydrolyseprodukt aus. REDDELIN und DANILOFF³⁾ beschreiben Na-Salze von Azomethinverbindungen der Anthra-

¹⁾ H. HERRMANN, *Naturwiss.* **47**, 162 (1960).

²⁾ ALWAY u. BRONNER, *Chem. Ber.* **38**, 2520.

³⁾ R. REDDELIN u. H. DANILOFF, *Chem. Ber.* **54**, 3132 (1921).

nilcarbonsäure als stabil gegen Wasser, während A. E. A. WERNER⁴⁾ bei Zusatz von Alkali ebenfalls Hydrolyse beobachtete.

Die SCHIFFSchen Basen mit aliphatischen Aminosäuren konnten nicht aus den freien Säuren hergestellt werden, sondern es wurden nach GERNGROSS und ZÜHLKE⁵⁾ die Aminosäureäthylester mit dem Aldehyd unter Verwendung von Natriumäthylat kondensiert. Die ausfallenden schwach gelblich gefärbten Salze hydrolysierten ebenfalls sehr schnell. Die Abweichungen der Analysenwerte lassen den Schluß zu, daß die SCHIFFSchen Basen mit den Natriumsalzen der freien Aminosäuren verunreinigt waren. Die Ester der obigen Verbindungen konnten durch azeotrope Kondensation der Aminosäureester mit dem Aldehyd rein erhalten werden. Als Katalysator diente Piperidin. Die Umsetzung des Nitrosoaldehyds mit Sulfonamiden verlief sehr glatt zu SCHIFFSchen Basen. Eine Anlagerung von Natriumhydrogensulfid an die Azomethinbindung, wie dies beim Soluseptazine⁶⁾ durchgeführt wird, gelang nicht.

Der Nitrosoaldehyd wurde außerdem mit Malonester kondensiert⁷⁾, wobei der entsprechende Benzalmalonester entstand. Der Umsatz mit freier Malonsäure in Pyridin führte unter Decarboxylierung zur p-N-Methylnitrosaminosäure. Das hieraus erhaltene Na-Salz war nicht rein.

Bei der CANNIZZARO-Reaktion gab im Gegensatz zum Dimethyl-aminobenzaldehyd der Nitrosoaldehyd beim Behandeln mit starkem Alkali glatt die Produkte der Disproportionierung.

Der p-N-Methylnitrosaminobenzylalkohol wurde durch Extraktion mit Äther gewonnen.

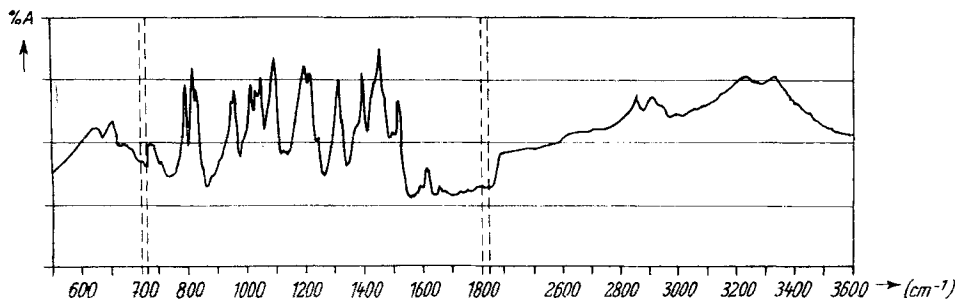


Abb. 1. IR-Spektrum des p-N-Methylnitrosaminobenzylalkohols

1) A. E. A. WERNER, *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.* **23**, 214.

2) GERNGROSS u. ZÜHLKE, *Chem. Ber.* **57**, 1485.

3) H. P. KAUFMANN, „Arzneimittelsynthese“, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953, S. 703.

7) C. F. ALLEN u. F. W. SPANGLER, *Org. Syntheses*, Bd. 25, 42.

Die erhaltene p-Nitrosaminobenzoesäure hat einen wesentlich niedrigeren Schmelzpunkt als in der Literatur⁸⁾ angegeben ist (202–203° statt 217°). Die durch Oxydation des Aldehyds mit Permanganat entstandene Säure hatte denselben Schmelzpunkt wie die durch CANNIZZARO-Reaktion dargestellte und zeigte beim Mischschmelzpunkt keine Depression. Die Säure ließ sich gut in ein reines Natriumsalz überführen, das in Wasser mit alkalischer Reaktion leicht löslich ist.

Experimenteller Teil

N-p-(N-Methylnitrosamino)-benzyliden-p-aminobenzoesäure

3,28 g Nitrosoaldehyd und 2,74 g p-Aminobenzoesäure (je 0,02 Mol) wurden innig vermischt und 70 ml Methanol zugegeben. Bald fiel die SCHIFFSche Base als gelber Niederschlag aus. Über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen, dann abgesaugt.

Ausbeute: 5,1 g = 87% d. Th.

In Wasser und in fast allen organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Eisessig mäßig löslich, in Chloroform unlöslich. Reinigung durch Waschen mit Chloroform, in dem die Ausgangsstoffe löslich sind. Schmp. 212°.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ ber.: C 63,60; H 4,59; N 14,84;
gef.: C 63,51; H 4,79; N 14,78.

N-p-(N-Methylnitrosamino)-benzyliden-anthranilsäure

Die Kondensation des Nitrosoaldehyds mit Anthranilsäure wurde unter den gleichen Bedingungen wie mit p-Aminobenzoesäure durchgeführt.

Ausbeute: 82% d. Th.

Unlöslich in Wasser, wenig löslich in Chloroform, etwas löslich in Alkohol. Umkristallisiert aus Alkohol, tiefgelbe Kristalle vom Schmp. 179°.

$C_{15}H_{13}N_3O_3$ ber.: C 63,60; H 4,59; N 14,84;
gef.: C 63,40; H 4,76; N 14,87.

N-p'-(N-Methylnitrosamino)-benzyliden-sulfathiazol

0,50 g Sulfathiazol (0,02 Mol) wurden in 45 ml Methanol gelöst und 0,33 g Nitrosoaldehyd (0,02 Mol) in 10 ml Methanol zugegeben. Die Lösung färbte sich gelb. Nach Stehenlassen über Nacht konnten die gelben Kristalle abgesaugt werden.

Ausbeute: 0,57 g = 72% d. Th.

Das Produkt ist unlöslich in Wasser, Methanol und Benzol; schwer löslich ist es in Aceton, heißem Chloroform; löslich in Dimethylformamid. Es wurde gereinigt durch 3maliges Auskochen mit Aceton, in dem die Ausgangsstoffe gut löslich sind. Schmp. 210° unter Zersetzung.

$C_{17}H_{15}N_5O_3S$ ber.: C 50,87; H 3,74; N 17,45; S 15,96;
gef.: C 51,06; H 3,53; N 17,34; S 15,80.

⁸⁾ O. BAUDISCH, Chem. Ber. **39**, 4293 (1906).

N-p-(N-Methylnitrosamino)-benzyliden-sulfanilamid

0,16 g Nitrosoaldehyd (0,01 Mol) und 0,17 g Sulfanilamid (0,01 Mol) wurden in wenig Methanol gelöst. Schon nach einigen Minuten begannen sich gelbe Nadeln der SCHIFFSchen Base abzuscheiden, die nach Stehen über Nacht abgesaugt wurden.

Ausbeute: 0,19 g = 61% d. Th.

Unlöslich in Wasser, mäßig löslich in Alkohol. Umkristallisiert aus heißem Methanol, gelbe Kristalle vom Schmp. 188–189°.

$C_{14}H_{11}N_4O_3S$ ber.: C 52,83; H 4,40; N 17,61; S 10,06;
gef.: C 52,69; H 4,37; N 17,28; S 10,13.

N-p-(N-Methylnitrosamino)-benzal-glycinäthylester

2,03 g Glycinester und 3,28 g Nitrosoaldehyd wurden in 100 ml Benzol gelöst und 5 Tropfen Piperidin als Katalysator zugegeben. Das Gemisch wurde nun ohne Unterbrechung 24 Stunden lang auf 130° erhitzt und das Reaktionswasser laufend entfernt. In dieser Zeit sammelten sich einige Tropfen Reaktionswasser an. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum vollständig entfernt. Das zurückbleibende Öl erstarrte über Nacht. Es wurde durch Abpressen auf Ton von geringen öligen Beimengungen befreit.

Ausbeute: 3,65 g = 72% d. Th.

Der Ester ist in fast allen organischen Lösungsmitteln gut löslich, in Dibutyläther ist er nur in der Wärme gut löslich. Durch Umkristallisieren aus Dibutyläther wurde der Ester in gelblichen, nadelförmigen Kristallen erhalten, Schmp. 62°.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ ber.: C 57,83; H 6,02; N 16,86;
gef.: C 57,94; H 6,09; N 16,78.

N-p-(N-Methylnitrosamino)-benzal-alaninäthylester

Die Kondensation mit Alaninäthylester wurde in derselben Art wie oben durchgeführt. Der entsprechende Ester wurde in 57proz. Ausbeute erhalten, Schmp. 51–52°.

$C_{13}H_{17}N_3O_3$ ber.: C 59,27; H 6,46; N 15,96;
gef.: C 59,14; H 6,68; N 15,82.

Verseifung obiger Ester

Die Ester wurden in absolutem Alkohol gelöst und mit genau äquivalenten Mengen wasserfreier NaOH versetzt (hergestellt aus Na-Äthylat mit genau berechneter Menge Wasser). Die sich abscheidenden Natriumsalze waren ebenfalls nicht rein.

p-(N-Methylnitrosamino)-benzalmalonester

Die Kondensation wurde durch azeotrope Destillation durchgeführt. 6,4 g Malonsäure-diäthylester und 6,6 g Nitrosoaldehyd wurden in 130 ml Benzol gelöst und mit 2 ml Piperidin versetzt. Nach 8stündigem Erhitzen auf 130° war die Reaktion beendet, es schied sich kein Wasser mehr ab.

Ausbeute: 11,2 g = 91% d. Th.

Hellgelbe Nadeln, in fast allen organischen Lösungsmitteln gut löslich; aus Dibutyläther umkristallisiert, gelbe Kristalle vom Schmp. 62°.

$C_{15}H_{18}N_2O_3$ ber.: C 58,49; H 5,88; N 9,15;
gef.: C 58,63; H 5,92; N 9,44.

Die CANNIZZARO-Reaktion von p-N-Nitrosaminobenzaldehyd

5 g Nitrosoaldehyd wurden in 50 ml 50proz. Natronlauge suspendiert und 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt.

a) Die Isolierung des p-N-Methylnitrosaminobenzylalkohols: Die konzentrierte Lösung wurde mit Wasser so weit verdünnt, bis der Niederschlag in Lösung gegangen war. Dann wurde ausgeäthert und der Ätherextrakt mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Äthers blieb der Nitrosoalkohol zurück. Es war sehr wichtig, den Ätherextrakt gut zu trocknen, denn der unreine Alkohol färbte sich an der Luft sehr schnell grünschwarz, wenn der Äther nicht genügend getrocknet war.

Ausbeute: 1,3 g = 52% d. Th.

Die Reinigung erfolgte durch Ausfällen aus der Ätherlösung mit Cyclohexan. Der Alkohol fiel in farblosen Blättchen aus. Schmp. 52–53°.

$C_8H_{10}N_2O_2$ ber.: C 57,83; H 6,07; N 16,86;
gef.: C 57,50; H 6,11; N 16,63.

b) Isolierung der p-N-Methylnitrosaminobenzoessäure: Aus der wäßrigen ausgeätherten Lösung wurden durch Ausfällen mit 2 n Salzsäure 2 g der Nitrososäure erhalten. Schmp. 202–203°. Der Mischschmelzpunkt mit der durch Oxydation mit $KMnO_4$ dargestellten Säure zeigte keine Depression.

[Oxydation des Nitrosoaldehyds mit $KMnO_4$]

Zu einer Lösung von 0,72 g $KMnO_4$ in 24 ml Wasser und 4,8 ml einer 22proz. NaOH wurde 1 g Nitrosoaldehyd zugegeben. Nach und nach schied sich Braunstein ab. 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das überschüssige Oxydationsmittel wurde mit Alkohol zerstört, der Braunstein abfiltriert und mit 2 n HCl die p-N-Methylnitrosaminobenzoessäure ausgefällt. Sie schied sich in fast farblosen Flocken ab.

Ausbeute: 1 g = 91% d. Th.

Umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 202–203°.

$C_8H_8N_2O_3$ ber.: C 53,33; H 4,44; N 15,55;
gef.: C 53,46; H 4,39; N 15,54.

Na-Salz: Die Säure wurde in Wasser suspendiert und die äquivalente Menge NaOH zugegeben. Beim Erwärmen ging die Säure in Lösung. Das Wasser wurde im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende Salz in Methanol aufgenommen und mit Äther ausgefällt. Es löst sich in Wasser sehr leicht, mit alkalischer Reaktion.

Ausbeute: 0,68 g = 66% d. Th.

$C_8H_7N_2O_3Na$ ber.: C 47,52; H 3,46; N 13,86;
gef.: C 47,61; H 3,50; N 13,77.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 16. September 1964.