

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

**Anile und Nitrone aus p-Nitroso-N,N-diäthyl-anilin,  
p-Nitroso-N,N-dibenzyl-anilin und  
p-Nitroso-phenylmorpholin als Vergleichssubstanzen  
ohne Stickstofflost-Gruppe**

VON WERNER SCHULZE und HORST WILLITZER

**Inhaltsübersicht**

p-Nitroso-N,N-diäthyl-anilin, p-Nitroso-N,N-dibenzylanilin und p-Nitroso-phenylmorpholin werden mit 1,2- und 1,4-Dimethyl-chinolinium-perchlorat zu den entsprechenden Anilen und mit 1-Methyl-2-(und 4)-(pyridiniummethyl)-pyridinium-diperchlorat zu den entsprechenden Nitronen umgesetzt.

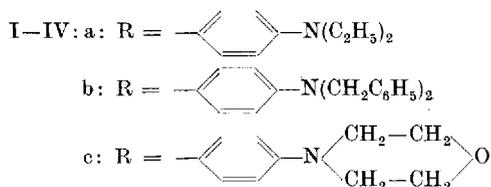
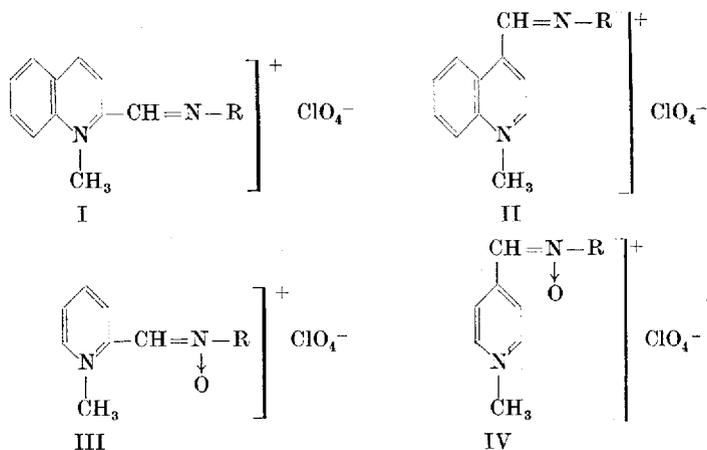
---

Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstofflost-Gruppen<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß im Gegensatz zu den N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino-Verbindungen die als Vergleichssubstanzen verwendeten N,N-Bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-amino-Verbindungen bis auf wenige Ausnahmen am EHRlich-Ascites-Carcinom der weißen Maus unwirksam sind. Die naheliegende Schlußfolgerung, daß die Stickstofflost-Gruppe für die biologische Wirkung verantwortlich ist, muß jedoch noch eingehender geprüft werden. Da die N,N-Bis-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-amino-Verbindungen wesentlich besser wasserlöslich sind und schlechter in die Ascites-Zellen einzudringen vermögen, könnte der Wirkungsunterschied auch dadurch bedingt sein. Es war deshalb unser Ziel, analoge Azomethine mit solchen Amino-Substituenten herzustellen, die den Verbindungen ein ähnliches Verhältnis von Lipoid- und Wasserlöslichkeit verleihen, wie es die Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen besitzen. Zu diesem Zwecke wurden einige Azomethine, die beim Vorhandensein der N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino-Gruppe biologisch gut wirksam waren, mit der Diäthylamino-, Dibenzylamino- und Morpholino-

<sup>1)</sup> VII. Mitteilung: W. SCHULZE u. H. WILLITZER, J. prakt. Chem. 27, 306 (1965).

<sup>2)</sup> W. SCHULZE, W. GUTSCHE u. W. JUNGSTAND, Arzneimittelforsch. 15, 1235 (1965).

Gruppe hergestellt. Folgende Verbindungen wurden synthetisiert:

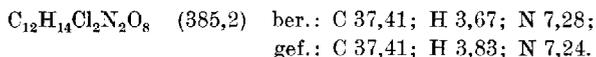


I und II wurden durch Kondensation von 1,2- bzw. 1,4-Dimethylchinolinium-perchlorat mit p-Nitroso-N,N-diäthylanilin, p-Nitroso-N,N-dibenzylanilin und p-Nitrosophenylmorpholin, III und IV durch Reaktion von 1-Methyl-2-(bzw. 4)-(pyridin-2-ylmethyl)-pyridiniumdiperchlorat mit den genannten Nitroso-Verbindungen hergestellt.

## Experimenteller Teil

### 1-Methyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-pyridinium-diperchlorat

Das durch KING-Reaktion von  $\alpha$ -Picolin-jodmethylat mit Jod/Pyridin gewonnene 1-Methyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-pyridinium-dijodid<sup>3)</sup> wurde in wenig Wasser gelöst und mit einem Überschuß gesättigter NaClO<sub>4</sub>-Lösung versetzt. Das ausgefallene Perchlorat wurde aus Wasser umkristallisiert, wobei zum Austausch restlichen Jodids noch etwas Natriumperchlorat zugesetzt wurde. Ausbeute 75% d. Th., farblose Kristalle vom Schmp. 263–264°.



### 1-Methyl-4-(pyridin-2-ylmethyl)-pyridinium-diperchlorat

Aus dem Dijodid<sup>4)</sup> und NaClO<sub>4</sub> analog der 2-Verbindung. Ausbeute 85% d. Th., farblose Nadeln vom Schmp. 236–237°.

<sup>3)</sup> J. A. BERSON u. T. COHEN, J. Amer. chem. Soc. **78**, 418 (1956).

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

$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_8$  (385,2) ber.: C 37,41; H 3,67; N 7,28;  
gef.: C 37,48; H 3,72; N 7,19.

### p-Nitroso-N,N-dibenzyl-anilin

MATZUDAIRA<sup>b)</sup> hat diese Verbindung in sehr schlechter Ausbeute bei der Nitrosierung von Dibenzylanilin in wäßrig-salzsäurem Äthanol mit Isoamylnitrit erhalten. Wir haben die Nitrosoverbindung in guter Ausbeute mit folgendem Verfahren hergestellt:

20 g N,N-Dibenzyl-anilin wurden in 300 ml absolutem Äthanol gelöst, dann wurden 16 g konz. Schwefelsäure und unter Rühren bei 5° 13 g Isoamylnitrit (50% Überschuß) zugetropft und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die grüne Lösung wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die grüne Ätherlösung wurde mit Calciumchlorid getrocknet, filtriert und der Äther abgedunstet. Aus dem zurückbleibenden dunkelgrünen Sirup schied sich beim Aufbewahren im Vakuum eine Kristallmasse ab, die auf Ton abgepreßt und aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert wurde. Ausbeute 11 g (50% d. Th.), grüne Kristalle vom Schmp. 94–95°. (MATZUDAIRA gibt stahlblaue Kristalle vom Schmp. 91–92° an, sein Produkt war offenbar noch verunreinigt).

$C_{20}H_{18}N_2O$  (302,4) ber.: N 9,27; gef.: N 9,28.

### Darstellung der 1-Methyl-2-(bzw. 4)-[p-dialkylaminophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorate

0,01 Mol 1,2- bzw. 1,4-Dimethylchinoliniumperchlorat (aus Chinaldin- bzw. Lepidin-jodmethylat und  $NaClO_4$  in wäßriger Lösung) wurden in 50 ml heißem Methanol gelöst, dann wurden 0,01 Mol der Nitrosoverbindung hinzugelöst und die Mischung mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Es trat Farbumschlag ein, je nach Nitrosokomponente nach rot, violett oder blau, und nach einiger Zeit, besonders beim Reiben, schieden sich die Anile kristallin ab.

#### 1-Methyl-2-[p-diäthylaminophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (Ia)

Ausbeute 2,1 g (50% d. Th.), umgefällt aus wenig Dimethylformamid/Äthanol dunkelgrüne Kristalle mit metallischem Glanz, Schmp. 204–206°.

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4$  (417,9) ber.: N 10,05; gef.: N 10,23.

#### 1-Methyl-2-[p-dibenzylaminophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (Ib)

Ausbeute 3,0 g (55% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol braunviolette und grün schimmernde bis schwarzgrüne Kristalle, Schmp. 215–217°.

$C_{31}H_{28}ClN_3O_4$  (542,0) ber.: N 7,75; gef.: N 7,75.

#### 1-Methyl-2-[p-morpholinophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (Ic)

Ausbeute 3,0 g (70% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol schwarzgrüne Kristalle, Schmp. unscharf, 240–245°.

$C_{21}H_{22}ClN_3O_5$  (431,9) ber.: N 9,73; gef.: N 9,59.

<sup>b)</sup> C. MATZUDAIRA, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 1616 (1887).

**1-Methyl-4-[p-diäthylaminophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (IIa)**

Ausbeute 2,9 g (70% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol dunkelgrüne Kristalle mit metallischem Glanz, Schmp. 216–218°

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4$  (417,9) ber.: N 10,05; gef.: N 10,14.

**1-Methyl-4-[p-dibenzylaminophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (IIb)**

Ausbeute 4,1 g (75% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol braunviolette und grün schimmernde bis dunkelgrüne Kristalle, Schmp. 200–202°.

$C_{31}H_{28}ClN_3O_4$  (542,0) ber.: N 7,75; gef.: N 7,82.

**1-Methyl-4-[p-morpholinophenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (IIc)**

Ausbeute 3,0 g (70% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol dunkelgrüne Kristalle. 2 Modifikationen: Schmp. entweder bei 150–155° oder bei etwa 195° (letzterer Schmp. ist nur beim langsamen Aufheizen zu beobachten, beim schnellen Erhitzen oder Auflegen auf eine 160° heiße Platte schmilzt die Substanz bei der niedrigeren Temperatur.

$C_{21}H_{22}ClN_3O_5$  (431,9) ber.: N 9,73; gef.: N 9,98.

**Darstellung der 1-Methyl-pyridinium-perchlorat-2-(bzw. 4)-aldehyd-[p-dialkylaminophenyl-nitrone]**

Zur Darstellung der Diäthyl- und der Morpholino-Verbindungen wurden 0,01 Mol 1-Methyl-2-(pyridinomethyl)-pyridinium-diperchlorat in 20 ml heißem Wasser bzw. 1-Methyl-4-(pyridinomethyl)-pyridinium-diperchlorat in 30 ml heißem Wasser gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 0,01 Mol der Nitroverbindung und 1 ml Piperidin in 20 ml Methanol versetzt. Es trat Farbumschlag nach rot ein, und beim Abkühlen und Reiben kristallisierten die Nitrone aus.

Zur Darstellung der Dibenzyl-Verbindungen wurden 0,01 Mol des Diperchlorats und 0,01 Mol p-Nitrosodibenzylanilin in je 15 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösungen vereinigt und mit 1 ml Piperidin versetzt. Nach einigen Minuten wurden 150 ml Äthanol zugegeben, worauf die Nitrone auskristallisierten.

**1-Methyl-pyridinium-perchlorat-2-aldehyd-[p-diäthylaminophenyl-nitron] (IIIa)**

Ausbeute 3,1 g (80% d. Th.), beim Umkristallisieren aus Äthanol erhält man entweder feine rote Nadelchen vom Schmp. 136–138° (im Lichtkegel des Heitzischmikroskops bereits bei 132–134°) oder rotbraune Nadeln mit grünem Schimmer, die bei etwa 95° schmelzen. Letztere Form kann sich beim Stehen in die höher schmelzende Form umwandeln.

$C_{17}H_{22}ClN_3O_5$  (383,8) ber.: N 10,95; gef.: N 10,79.

**1-Methyl-pyridinium-perchlorat-2-aldehyd-[p-dibenzylaminophenyl-nitron] (IIIb)**

Ausbeute 4,5 g (90% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol rotbraune bis braunviolette Kristalle vom Schmp. 168–171°.

$C_{27}H_{26}ClN_3O_5$  (508,0) ber.: N 8,27; gef.: N 8,44.

**1-Methyl-pyridinium-perchlorat-2-aldehyd-[p-morpholinophenyl-nitron]**  
(IIIc)

Ausbeute 3,0 g (75% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol rotbraune Kristalle vom Schmp. 174—176°.

$C_{17}H_{20}ClN_3O_6$  (397,8) ber.: N 10,57; gef.: N 10,23.

**1-Methyl-pyridinium-perchlorat-4-aldehyd-[p-diäthylaminophenyl-nitron]**  
(IVa)

Ausbeute 3,5 g (90% d. Th.), aus Dimethylformamid—Äthanol schwarzviolette Kristalle mit schwachem grünem Glanz, Schmp. 180—182°.

$C_{17}H_{22}ClN_3O_5$  (383,8) ber.: N 10,95; gef.: N 11,39.

**1-Methyl-pyridinium-perchlorat-4-aldehyd-[p-dibenzylaminophenyl-nitron]**  
(IVb)

Ausbeute 4,2 g (85% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol rotbraune Kristalle, Schmp. etwa 180° (hängt stark von Erhitzungsgeschwindigkeit ab).

$C_{27}H_{28}ClN_3O_5$  (508,0) ber.: N 8,27; gef.: N 8,52.

**1-Methyl-pyridinium-perchlorat-4-aldehyd-[p-morpholinophenyl-nitron]**  
(IVc)

Ausbeute 3,6 g (90% d. Th.), braunviolette Kristalle. Aus Dimethylformamid/Äthanol rotbraune Kristalle, die sich bei 105—108° unter Schmelzen und teilweise Wiedererstarren umlagern und dann bei 185—190° schmelzen, sie enthalten 1 Mol Kristall-Dimethylformamid.

$C_{17}H_{20}ClN_3O_6 \cdot C_3H_7NO$  (470,9) ber.: C 51,01; H 5,78; N 11,90;  
gef.: C 51,56; H 5,95; N 11,97.

Der Abteilung 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 Redaktion eingegangen am 23. November 1964.