

Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen. IX¹⁾

**Anile und Nitrone aus
4-Nitroso-3-methyl-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin
und 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin**

Von WERNER SCHULZE und HORST WILLITZER

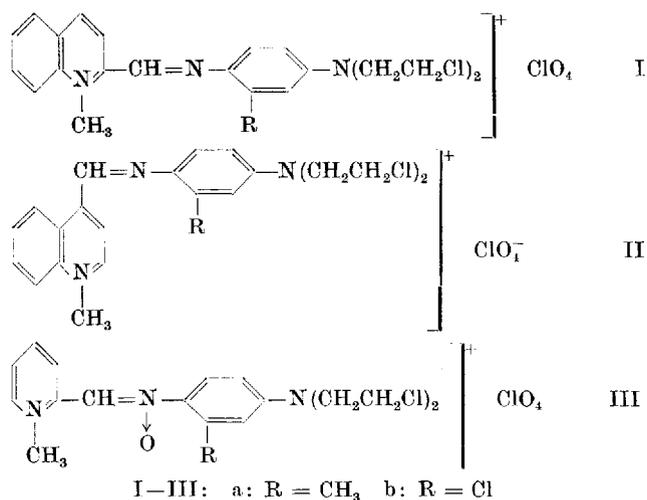
Inhaltsübersicht

4-Nitroso-3-methyl-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin und 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin wurden mit 1,2- und 1,4-Dimethyl-chinolinium-perchlorat zu den entsprechenden Anilen und mit 1-Methyl-2-(pyridiniomethyl)-pyridinium-diperchlorat zu den entsprechenden Nitronen umgesetzt. Mit 1-Methyl-4-(pyridiniomethyl)-pyridinium-diperchlorat lieferten beide Nitrosoverbindungen keine kristallinen Produkte.

In früheren Veröffentlichungen haben wir eine Reihe von Anilen und Nitronen beschrieben, die durch Reaktion von p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin mit Verbindungen, die aktive Methyl- bzw. Methylen-Gruppen enthalten, dargestellt wurden. Diese Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen sind am Ehrlich-Ascites-Tumor der weißen Maus alle mehr oder weniger stark biologisch wirksam. Wir haben nun Substituenten in den Benzolkern der Nitroso-Verbindung eingeführt, um untersuchen zu können, ob und in welcher Weise sich die biologische Wirksamkeit der daraus dargestellten Azomethine ändert. Für die Substitution wurden Chlor und die Methylgruppe als Substituenten mit gegensätzlichem Induktionseffekt gewählt. Die Herstellung der Nitroso-Verbindungen mit diesen Substituenten in m-Stellung zur N,N-Bis-(β -chloräthyl)-amino-Gruppe bereitet keine Schwierigkeiten. Eine Einführung der Substituenten in o-Stellung gelang dagegen nicht, da sich die entsprechenden N,N-Bis-(β -chloräthyl)-aniline nicht nitrosieren lassen (Unmöglichkeit der koplanaren Einstellung der Bis-(β -chloräthyl)-amino-Gruppe durch sterische Hinderung, dadurch Wegfall des mesomeren Effektes und damit der Aktivierung der p-Stellung). Mit den substituierten Nitrosoverbindungen wurden solche Azomethine hergestellt, die bei Verwendung des un-

¹⁾ VIII. Mitteilung: W. SCHULZE u. H. WILLITZER, J. prakt. Chem., **31**, 131 (1966)

substituierten p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilins die größte biologische Wirksamkeit aufgewiesen hatten. Bei den dargestellten Verbindungen handelt es sich um folgende Substanzen:



Die Anile I und II wurden durch Reaktion von 1,2- bzw. 1,4-Dimethylchinolinium-perchlorat mit 4-Nitroso-3-methyl-(bzw. chlor)-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin hergestellt, die Nitrone III durch Umsetzung von 1-Methyl-2-(pyridinimethyl)-pyridinium-diperchlorat mit den Nitrosoverbindungen. 1-Methyl-4-(pyridinimethyl)-pyridinium-diperchlorat ergab bei der Umsetzung mit den Nitrosoanilinen keine kristallinen Produkte. Die Umsetzung von 1,2-Dimethylchinolinium-perchlorat mit 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin führte zu einem kristallinen Produkt, das jedoch einen zu hohen C-Prozentgehalt aufwies. Eventuell hat sich das Anil Ib mit dem zur Ausfällung benutzten Äthanol umgesetzt, da auch die Nitrosoverbindung in Alkoholen nicht stabil ist. Das Anil II b und das Nitron III b sind jedoch gegen Äthanol beständig. Beim Versuch, das Anil I b durch Äther oder Essigester aus der Reaktionslösung auszufällen, konnte kein kristallines Produkt erhalten werden.

Experimenteller Teil

4-Nitroso-3-methyl-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin

wurde durch Nitrosierung von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-m-toluidin nach Ross u. Mitarb.²⁾ und Fällung der freien Base mit verdünnter Ammoniaklösung hergestellt. Aus Methanol grüne Kristalle, Schmp. 103° (Lit.²⁾: 103°).

²⁾ W. C. J. ROSS, G. P. WARWICK u. J. J. ROBERTS, J. chem. Soc. (London) 1955, 3110.

4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin**1. N,N-Bis-(β -hydroxyäthyl)-m-chlor-anilin**

1 Mol m-Chloranilin wurde in 120 ml Methanol + 25 ml Wasser gelöst, und bei etwa 50° wurde unter Rühren Äthylenoxid eingeleitet, bis die Gewichtszunahme der Aufnahme von 2 Mol Äthylenoxid entsprach. Methanol und Wasser wurden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte und wurde aus einem Methanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert. Ausbeute etwa 60% d. Th., Schmp. 90–92° (Lit.³⁾: 90–92°).

2. N,N-Bis-(β -chloräthyl)-m-chlor-anilin

Die Hydroxyverbindung wurde mit Phosphoroxychlorid nach der Methode von Ross⁴⁾ chloriert. Ausbeute 70% d. Th., aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 36°.

$C_{10}H_{12}Cl_3N$ (252,6) ber.: C 47,55; H 4,79; N 5,55; Cl 42,11;
gef.: C 48,04; H 4,89; N 5,55; Cl 42,23.

3. 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin

30 g der vorstehenden Verbindung wurden in 140 ml konz. Salzsäure gelöst, und bei 0–5° wurde unter Rühren eine Lösung von 8,2 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser zusetztropft. Die Reaktionslösung wurde mit 500 ml Wasser verdünnt und mit verdünnter Ammoniaklösung neutralisiert. Die ausgefällte Base kristallisierte beim Reiben. Die Nitrosoverbindung wurde in Dimethylformamid gelöst, die Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und die Substanz durch vorsichtige Zugabe von Wasser wieder gefällt. Ausbeute 30 g (90% d. Th.), grüne Kristalle vom Schmp. 98–99°.

$C_{10}H_{11}Cl_3N_2O$ (281,6) ber.: C 42,65; H 3,94; N 9,95; Cl 37,77;
gef.: C 42,75; H 3,97; N 10,06; Cl 37,59.

1-Methyl-2-[4-bis-(β -chloräthyl)-amino-2-methyl-phenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (Ia)

5,2 g 1,2-Dimethyl-chinolinium-perchlorat wurden in 100 ml warmem Methanol gelöst, dann wurden 5,3 g 4-Nitroso-3-methyl-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin hinzugelöst und die Mischung mit 5 Tropfen Piperidin versetzt. Es trat sofort Rotfärbung ein, und beim Reiben kristallisierten 4,5 g Ia (45% d. Th.) aus. Beim Umfällen aus Dimethylformamid/Äthanol wurden braunviolette bis schwarzgrüne (je nach Kristallgröße) Kristalle vom Schmp. 210 bis 212° erhalten.

$C_{22}H_{24}Cl_3N_3O_4$ (500,8) ber.: C 52,76; H 4,83; N 8,39;
gef.: C 53,10; H 4,86; N 8,46.

1-Methyl-4-[4-bis-(β -chloräthyl)-amino-2-methyl-phenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (IIa)

Analog Ia aus 1,4-Dimethyl-chinolinium-perchlorat. Ausbeute 8,5 g (85% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol dunkelgrüne Kristalle vom Schmp. 185–186°.

$C_{22}H_{24}Cl_3N_3O_4$ (500,8) ber.: C 52,76; H 4,83; N 8,39;
gef.: C 52,76; H 4,85; N 8,49.

³⁾ M. FREIFELDER u. G. R. STONE, J. org. Chemistry **26**, 1477 (1961).

⁴⁾ W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. (London) **1949**, 183.

1-Methyl-pyridinium-perchlorat-2-aldehyd-[4-bis-(β -chloräthyl)-amino-2-methyl-phenyl-nitron] (IIIa)

3,8 g 1-Methyl-2-(pyridiniomethyl)-pyridinium-diperchlorat¹⁾ wurden in 20 ml heißem Wasser, 2,6 g 4-Nitroso-3-methyl-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin und 1 ml Piperidin in 20 ml Methanol gelöst, und beide Lösungen wurden vereinigt. Es trat sofort Farbumschlag nach rot ein, und beim Reiben kristallisierten 4,2 g IIIa (90% d. Th.). Aus Dimethylformamid/Äthanol gelbbraune Kristalle vom Schmp. 152—153°.

$C_{18}H_{22}Cl_3N_3O_5$ (466,8) ber.: C 46,27; H 4,75; N 9,00;
gef.: C 46,45; H 4,83; N 8,96.

Umsetzung von 1,2-Dimethylchinolinium-perchlorat mit 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin

2,6 g 1,2-Dimethyl-chinolinium-perchlorat und 2,9 g 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin wurden in je 10 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösungen wurden vereinigt und mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Die Lösung färbte sich sofort rot, und nach etwa 5 Minuten wurden 150 ml Äthanol zugegeben, wobei beim Reiben 1,5 g des Reaktionsproduktes auskristallisierten. Aus Dimethylformamid/Äthanol wurde ein braunvioletttes Kristallpulver erhalten, das unscharf bei etwa 200° schmolz und ab etwa 150° sinterte. Die Substanz enthielt etwa 51% C statt der für Ib geforderten 48,39%.

1-Methyl-4-[4-bis-(β -chloräthyl)-amino-2-chlor-phenyl-iminomethyl]-chinolinium-perchlorat (IIb)

Die Umsetzung von 1,4-Dimethylchinolinium-perchlorat mit 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin in Dimethylformamid und die Fällung des Reaktionsprodukts mit Äthanol erfolgte wie bei der 1,2-Verbindung. Ausbeute 3,9 g (75% d. Th.), aus Dimethylformamid/Äthanol dunkelgrüne Kristalle vom Schmp. 122—124°.

$C_{21}H_{21}Cl_4N_3O_4$ (521,2) ber.: C 48,39; H 4,06; N 8,07;
gef.: C 47,92; H 4,12; N 7,84.

1-Methyl-pyridinium-perchlorat-2-aldehyd-[4-bis-(β -chloräthyl)-amino-2-chlor-phenyl-nitron] (IIIb)

3,8 g 1-Methyl-2-(pyridiniomethyl)-pyridinium-diperchlorat und 2,9 g 4-Nitroso-3-chlor-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin wurden in je 10 ml Dimethylformamid gelöst, vereinigt und mit 1 ml Piperidin versetzt. Zu der roten Lösung wurden nach 5 Minuten vorsichtig etwa 100 ml Wasser gegeben, und beim Reiben kristallisierten 4,3 g IIIb (90% d. Th.) aus. Gelbe Kristalle aus Dimethylformamid/Äthanol. Schmp.: im Lichtkegel des Heiztischmikroskops ist ab etwa 110° Sintern und Schmelzen zu beobachten, außerhalb des Lichtkegels schmilzt die Substanz bei 125—128°.

$C_{17}H_{19}Cl_4N_3O_5$ (487,2) ber.: C 41,90; H 3,93; N 8,63;
gef.: C 42,30; H 3,89; N 8,70.

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 Redaktion eingegangen am 31. Dezember 1964.