

Azomethine mit Stickstofflost-Gruppen. X¹⁾

Nitrone mit Pyrimidin- und Purin-Grundkörpern

VON WERNER SCHULZE und HORST WILLITZER

Inhaltsübersicht

4-Methyl-pyrimidin und 6-Methyl-purin werden durch KING-Reaktion mit Jod/Pyridin in die entsprechenden Pyridiniumjodide umgewandelt und diese durch Umsetzung mit p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin bzw. p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin zu den entsprechenden Nitronen umgesetzt.

Derivate des Pyrimidins und Purins haben als Antagonisten der in den Nucleinsäuren vorkommenden Pyrimidin- und Purin-Basen in der Chemotherapie des Krebses eine gewisse Bedeutung erlangt. Von den klinisch verwendeten Präparaten seien 5-Fluoruracil und 6-Mercaptopurin genannt. Die Kombination dieser Grundkörper mit anderen cytostatisch wirksamen Gruppen, beispielsweise mit der alkylierend wirkenden Stickstofflost-Gruppe, führt zu sogenannten „Dual-Antagonisten“, von denen man sich durch die Möglichkeit einer zweifachen Wirkung mit unterschiedlichen Mechanismen eine erhöhte cytostatische Aktivität verspricht. Beispiele dafür sind 5-Bis-(β -chloräthyl)-amino-uracil und 4-Methyl-5-bis-(β -chloräthyl)-amino-uracil („Dopan“).

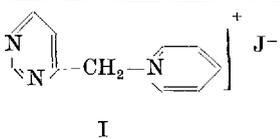
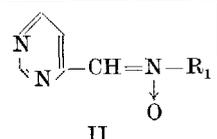
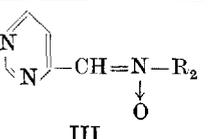
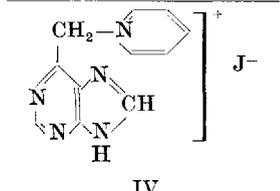
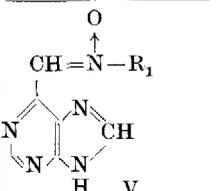
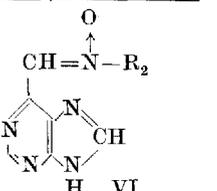
Wir haben nun dieses Prinzip bei unseren Azomethinen mit Stickstofflostgruppen angewandt und Nitrone hergestellt, die das Pyrimidin- und das Purin-Molekül als Grundgerüst besitzen. Vergleichsweise wurden wieder die Nitrone mit der Bis-(β -hydroxyäthyl)-amino-Gruppe an Stelle der Bis-(β -chloräthyl)-amino-Gruppe synthetisiert.

Die hergestellten Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

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

¹⁾ IX. Mitteilung: W. SCHULZE u. H. WILLITZER, J. prakt. Chem. **31**, 136 (1966).

Tabelle 1

Pyridiniumsalz	Reaktionsprodukt mit	
	p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin	p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin
 I	 II	 III
 IV	 V	 VI
	$R_1 = \text{---} \langle \text{Benzene Ring} \rangle \text{---} \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	$R_2 = \text{---} \langle \text{Benzene Ring} \rangle \text{---} \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$

Experimenteller Teil

4-Pyridiniummethyl-pyrimidin-jodid (I)

4,6 g 4-Methyl-pyrimidin [nach GABRIEL und COLMAN²⁾, doch wurde die erhaltene wäßrige Lösung nicht mit HgCl₂ gefällt, sondern mehrmals durch Destillation nach Alkalizusatz konzentriert und schließlich mit Äther extrahiert] und 12,5 g Jod wurden in 20 ml Pyridin gelöst, und die Mischung wurde 2 Stunden unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Kristallbrei abgesaugt und mit etwas Pyridin und Aceton gewaschen. Das Produkt wurde in warmem Methanol gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und dann so viel Essigester zugesetzt, bis flockige Verunreinigungen ausfielen. Nach dem Filtrieren wurde weiterer Essigester zugesetzt, wobei 8 g I (55% d. Th.) auskristallisierten. Nach mehrmaligem Umfällen aus Methanol/Essigester gelbbraune Kristalle vom Schmp. 181–182° (Zers.).

C₁₀H₁₀N₃J (299,1) ber.: C 40,15; H 3,37; N 14,05; J 42,44;
 gef.: C 40,27; H 3,42; N 14,04; J 42,42.

6-Pyridiniummethyl-purin-jodid (IV)

Aus 6-Methyl-purin³⁾, Jod und Pyridin nach GINER-SOROLLA, ZIMMERMANN und BENDICH⁴⁾, doch kristallisierte das Pyridiniumsalz direkt aus der Reaktionslösung aus und wurde nicht mit Benzol gefällt.

²⁾ S. GABRIEL u. J. COLMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1535 (1899).

³⁾ S. GABRIEL u. J. COLMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1246 (1901).

⁴⁾ s. S. 52.

Pyrimidin-aldehyd-(4)-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (II)

1,2 g I und 1,0 g p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit 0,3 g KOH, gelöst in etwas Wasser, versetzt. Es trat sofort Farbumschlag nach rotbraun ein, und beim Reiben kristallisierten 1,0 g des Nitrons II (70% d. Th.) aus. Strohgelbe Nadeln aus Äthanol, Schmp. 122–124°.

$C_{15}H_{16}Cl_2N_4O$ (339,2) ber.: C 53,11; H 4,76; N 16,52; Cl 20,91;
gef.: C 53,66; H 5,02; N 16,30; Cl 20,96.

Pyrimidin-aldehyd-(4)-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (III)

1,15 g I und 0,80 g p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin wurden in 12 ml Methanol gelöst und mit 0,3 g KOH, gelöst in wenig Wasser, versetzt. Sofort Farbumschlag, beim Reiben und Kühlen kristallisierten 0,82 g des Nitrons III (70% d. Th.). Aus Äthanol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 146–148°.

$C_{15}H_{18}N_4O_3$ (302,3) ber.: C 59,60; H 6,00; N 18,53;
gef.: C 60,01; H 6,10; N 18,77.

Purin-aldehyd-(6)-[p-bis-(β -chloräthyl)-aminophenyl-nitron] (V)

1,7 g IV wurden in einer Lösung von 1,25 g p-Nitroso-N,N-bis-(β -chloräthyl)-anilin in 20 ml Äthanol suspendiert, und unter Rühren wurden 0,6 g KOH, gelöst in wenig Wasser, zugegeben. Das Pyridiniumsalz ging in Lösung, und das Kaliumsalz des Nitrons fiel in Form grügelber Kristalle aus. Das Salz wurde in Wasser gelöst und mit verdünnter Essigsäure neutralisiert, wobei sich 0,9 g V (50% d. Th.) abschieden. Nach dem Umfällen aus warmem Dimethylformamid/Äthanol wurden grünlichgelbe Kristalle erhalten, die sich ab etwa 160° dunkel färben und sich allmählich ohne zu schmelzen zersetzen. Bei schnellem Erhitzen schmilzt die Verbindung bei etwa 200° (Zers.).

$C_{16}H_{16}Cl_2N_6O$ (379,2) ber.: C 50,67; H 4,26; N 22,17; Cl 18,70;
gef.: C 50,97; H 4,41; N 22,11; Cl 18,44.

Purin-aldehyd-(6)-[p-bis-(β -hydroxyäthyl)-aminophenyl-nitron] (VI)

340 mg IV wurden in einer Lösung von 210 mg p-Nitroso-N,N-bis-(β -hydroxyäthyl)-anilin in 10 ml Äthanol suspendiert, und 120 mg KOH, gelöst in wenig Wasser, wurden zugesetzt. Das Pyridiniumsalz löste sich auf, und allmählich entstand ein dicker Brei von 180 mg (50% d. Th.) orangefarbener Nadelchen des K-Salzes des Nitrons. Das Salz wurde in wenig Äthanol suspendiert und mit verdünnter Essigsäure neutralisiert; dabei trat Auflösung des Salzes und kurz darauf Kristallisation des freien Nitrons VI ein. Dieses bildet dunkelrote Kristalle (aus warmem Dimethylformamid/Äthanol), die im Lichtkegel des Heiztischmikroskops bei etwa 190–200°, außerhalb bei 200–202° (Zers.) schmelzen.

⁴) A. GINER-SOROLLA, I. ZIMMERMANN u. A. BENDICH, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2518 (1959).

$C_{16}H_{18}N_6O_3$ (342,4) ber.: C 56,13; H 5,30; N 24,55;
gef.: C 56,05; H 5,38; N 24,47.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Juli 1965.