

# Über Synthesen von radioaktiv markiertem 4-Dimethylamino-azobenzol II

Von

**O. Hromatka, L. Petzelbauer und E. Broda**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

*(Eingegangen am 18. März 1957)*

In Fortsetzung früherer Arbeiten wurden zwei verschieden radioaktiv markierte Dimethylamino-azobenzole hergestellt, nämlich 4-<sup>14</sup>C-4-Dimethylamino-azobenzol und ein 4-Dimethylamino-azobenzol, in dem sämtliche Kohlenstoffatome beider Benzolkerne mit <sup>14</sup>C markiert sind.

In einer früheren Mitteilung<sup>1</sup> wurde über die Synthese des 1'-<sup>14</sup>C-4-Dimethylamino-azobenzols aus 1-<sup>14</sup>C-Anilin und nicht markiertem Dimethylanilin berichtet. Mit dieser Verbindung wurden Stoffwechselversuche an Ratten durchgeführt<sup>2</sup>. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ließ es wünschenswert erscheinen, auch an anderen Stellen der aromatischen Kerne mit <sup>14</sup>C markierte Verbindungen einzusetzen. Wir wählten das 4-<sup>14</sup>C-4-Dimethylamino-azobenzol, das durch Kuppeln des aus nicht markiertem Anilin erhaltenen Diazoniumchlorids mit einem aus 1-<sup>14</sup>C-Anilinhydrochlorid der Fa. Tracerlab, Inc. (130 High St., Boston 10, Mass. USA.) mit einer Aktivität von 0,1 mc pro 34,6 mg hergestellten 1-<sup>14</sup>C-Dimethylanilin gewonnen wurde.

Weiterhin schien es uns interessant, ein 4-Dimethylamino-azobenzol, in dem sämtliche C-Atome beider Benzolkerne durch <sup>14</sup>C markiert sind, herzustellen und sein Schicksal im Rattenkörper zu verfolgen. Für die Synthese letzterer Verbindung stand uns ein im Benzolring gleichmäßig markiertes <sup>14</sup>C-Anilinhydrochlorid des Radiochemical Centre, Amersham, England, mit einer Aktivität von 0,05 mC pro 12 mg zur Verfügung. Es mußte zur Synthese das daraus hergestellte radioaktive Diazonium-

<sup>1</sup> O. Hromatka und L. H. Schlager, Mh. Chem. 85, 29 (1954).

<sup>2</sup> W. Zischka, K. Karrer, O. Hromatka und E. Broda, Mh. Chem. 85, 856 (1954).

chlorid mit dem aus dem gleichen aktiven Anilin hergestellten Dimethylanilin gekuppelt werden.

Während die Diazotierung, Kupplung und Isolierung des 4-Dimethylamino-azobenzols bereits in unserer ersten Arbeit für die kleinen eingesetzten Substanzmengen ausgearbeitet war und hier genau nach der bereits angegebenen Arbeitsweise erfolgte, mußte für die Methylierung des Anilins eine Methode ausgewählt werden, die bei möglichst quantitativer Ausbeute das Arbeiten im Milligrammaßstab gestattet.

Von den zahlreichen Methoden zur Herstellung von Dimethylanilin erfüllten nur wenige diesen Zweck. Wir untersuchten zuerst die Umsetzung von Anilin und Methanol mit Jod als Katalysator, mit der *Knoevenagel*<sup>3</sup> eine Mindestausbeute von 86% d. Th. erhielt. Obwohl wir bei Einzelversuchen auch im Maßstab von Milligrammen gute Ergebnisse erhielten, ließ sich die Methode nicht mit der erforderlichen Sicherheit reproduzieren. In einzelnen Versuchen platzten die Bombenrohre, in anderen war die Ausbeute gering. Die Ausbeutebestimmung wurde übrigens immer durch die kolorimetrische Bestimmung des chromatographisch gereinigten 4-Dimethylamino-azobenzols durchgeführt, in welches das nur als Zwischenprodukt hergestellte Dimethylanilin verwandelt wurde. Wir vermuten, daß es bei den kleinen Substanzmengen unmöglich ist, das katalytisch wirkende Jod gleichmäßig zu dosieren. Wir griffen daher auf die von *Fones* und *White*<sup>4</sup> für die Methylierung von <sup>15</sup>N-Anilin gegebene Vorschrift zurück, bei der wir aber Anilinchlorhydrat mit 5,3 Molen wasserfreiem Natriumacetat und Jodmethyl erhitzen und so die Isolierung des freien Anilins vermieden. Das Dimethylanilin wurde nach Zugabe von Lauge mit Wasserdampf in vorgelegte n-Schwefelsäure destilliert.

Die Reaktion wurde in gleicher Weise für das 1-<sup>14</sup>C-Anilinhydrochlorid und das an allen C-Atomen radioaktiv markierte Anilin verwendet. Die Methode wird im experimentellen Teil genau beschrieben.

## Experimenteller Teil

### *Dimethylanilin*

3,452 mg 1-<sup>14</sup>C-Anilinhydrochlorid (Tracerlab, Inc.) und 22,328 mg inaktives Anilinhydrochlorid werden nebeneinander auf einer Polythenfolie eingewogen und durch Zusammendrehen der Folien in ein Mikrobombenrohr von 16 cm Länge und 0,6 cm lichter Weite, das 4 cm vom oberen Rand ausgezogen war, gebracht. 87 mg wasserfreies Natriumacetat fügt man durch die gleiche Polythenfolie in das Rohr und spült mit 0,0855 ml Wasser nach. Nach Zugabe von 0,040 ml Methyljodid, ohne damit die Rohrwandung zu benetzen, wird 1 Std. auf — 25° gekühlt, zugeschmolzen und 16 Stdn. auf 150 bis 154° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit etwa 25 ml Wasser

<sup>3</sup> *E. Knoevenagel*, J. prakt. Chem. (2) 89, 30 (1914).

<sup>4</sup> *W. S. Fones* und *J. White*, Arch. Biochemistry 20, 118 (1949).

in einen 50-ml-Destillierkolben mit angeschmolzenem Tropfenfänger und Kühlrohr gespült und nach Zugabe von 2 ml n NaOH abdestilliert. Das Wasserdampfdestillat wurde in vorgelegter 2 ml n  $H_2SO_4$ , die gekühlt wurde, aufgefangen. Das Destillieren wurde dreimal mit weiteren je 20 ml Wasser wiederholt. Das schwefelsaure Destillat wurde am Wasserbad zur Trockne gedampft.

*4- $^{14}C$ -4-Dimethylamino-azobenzol*

Der oben erhaltene Eindampfrückstand wurde in 1,0 ml 2 n HCl gelöst und zu der nach *Hromatka* und *Schlager*<sup>1</sup> erhaltenen Diazoniumchloridlösung aus 27,6 mg inaktivem Anilinhydrochlorid gespült. Die weitere Herstellung erfolgte nach 1. Die kolorimetrische Bestimmung gab 39,4% d. Th., bezogen auf radioaktiv markiertes Anilinhydrochlorid.

Wir danken der *Sonnleithner*-Stiftung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und dem *Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research* für großzügige finanzielle Unterstützung vorliegender Arbeit.