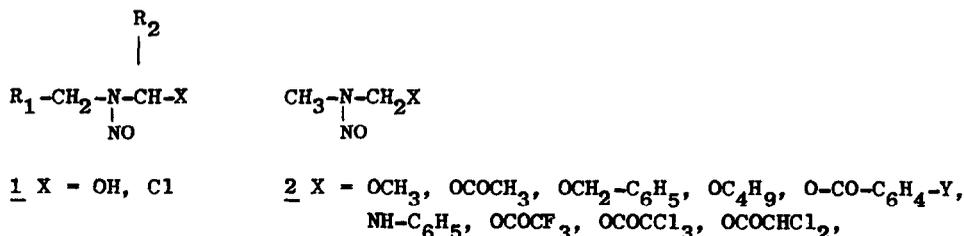


Chemie der Nitrosamine II. Synthese α -funktioneller Dimethylnitrosamine

M. Wiessler

Institut für Toxikologie und Chemotherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum, D-6900 Heidelberg, W-Germany.

(Received in Germany 28 November 1974; received in UK for publication 6 May 1975)
 Die carcinogene¹⁾ und mutagene²⁾ Wirkung der Dialkylnitrosamine ist bekannt. Sie ist an die enzymatische Oxidation der Dialkylnitrosamine in der Leber gebunden, wobei in α -Stellung eine OH-Gruppe eingeführt wird unter Bildung der vermutlich instabilen α -Hydroxy-Dialkylnitrosamine 1 (X = OH)³⁾. Diese oder ihre Zerfallsprodukte sind für die biologischen Effekte verantwortlich (ulti-



mate carcinogen)⁴⁾.

Durch Addition von NOCl an Imine bei -30°C gelingt es α -Chlor-dialkylnitrosamine zu erhalten 1 (X = Cl), die dann in situ mit Nucleophilen umgesetzt werden können⁵⁾. Unabhängig davon hatten wir uns bemüht, durch die Spaltung der leicht zugänglichen α -Äther des Dimethylnitrosamins 2 (X=OR)⁶⁾ zu weiteren funktionellen Derivaten dieses einfachsten Nitrosamines zu gelangen.

Die Spaltung von 2 (X = OCH₃) mit Acetanhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen BF₃ · Ätherat liefert nach Chromatographie an SiO₂ und Destillation 2 (X = OCOCH₃) in 15 %iger Ausbeute⁷⁾: Kp_{0.5} 36°C; n_D²⁰ 1.4439 [Mol-Gewicht 132.0535 für C₄H₈N₂O₃, gemessen 132.0534]. IR (CCl₄): 1775 cm⁻¹; UV (H₂O): λ max = 225 nm mit ϵ = 9800; NMR (CDCl₃): E-Isomer τ = 3.80 (2H,s), τ = 6.90 (3H,s), τ = 7.85 (3H,s); geringe Mengen des Z-Isomeren lassen sich nachweisen. Die Reaktion mit Benzoesäureanhydrid unter gleichen Bedingungen oder die Spaltungen des Benzyläthers⁸⁾ 2 (X = OCH₂C₆H₅) mit beiden Anhydriden sind unergiebig.

Durch Spaltung des Äthers 2 (X = O-nC₄H₉)⁹⁾ mit PCl₃ bei $+10^\circ\text{C}$ läßt sich das synthetisch besonders wertvolle Chlormethyl-methylnitrosamin gewinnen. Nach

Kurzweg-Destillation¹⁰⁾ und Fraktionierung wird es als gelbes Öl in 20 - 25 %iger Ausbeute erhalten. $Kp_{O.1}^{24^\circ C}$ [Mol-Gewicht 108.0090 für $C_2H_3ClN_2O$, gemessen 108.0088]; IR (CCl_4): 1500 cm^{-1} ; UV (Äther): $\lambda_{max} = 232\text{ nm}$ mit $\epsilon = 4915$; NMR (CCl_4): E-Isomer: $\tau = 3.90$ (2H,s), $\tau = 7.00$ (3H,s); Z-Isomer: $\tau = 4.90$ (2H,s), $\tau = 6.10$ (3H,s), Verhältnis E/Z 10:1. Chlormethyl-methylnitrosamin ist im Kühlschrank bei $-15^\circ C$ mehrere Monate haltbar¹¹⁾.

Durch nukleophile Substitutionen lassen sich eine Reihe von Substituenten einführen. Dabei hat sich der Einsatz der Silbersalze der entsprechenden Säuren bei der Umsetzung mit 2 (X = Cl) als zweckmäßig und problemlos erwiesen. Auf diesem Wege wurden das Acetat 2 (X = $OCOCH_3$) und die in der Tabelle aufgeführten Benzoate 2 (X = $OCOC_6H_4-p-Y$) dargestellt.

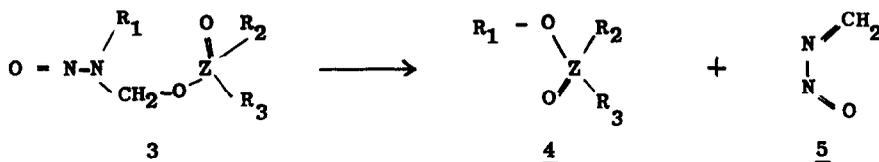
Daten der Verbindungen 2 (X = $O-COC_6H_4-p-Y$).

Y	Ausb.(%)	Fp($^\circ C$)	Mol-Gewicht	NMR (60 Mhz, τ -Werte TMS intern, $CDCl_3$)
Y=H	65	44	194.0691 für $C_9H_{10}N_2O_3$ gem. 194.0695	1.80-2.80 (5H,m), 3.55 (2H,s), 6.80 (3H,s)
Y= NO_2	70	95	239.0542 für $C_9H_9N_3O_5$ gem. 239.0544	1.75 (5H,s), 3.55 (2H,s) 6.85 (3H,s)
Y= OCH_3	60	56	224.0797 für $C_{10}H_{12}N_2O_4$ gem. 224.0794	1.95 (2H,d), 3.05 (2H,d) 3.70 (2H,s), 6.20 (3H,s) 6.90 (3H,s)
Y=OH	35	125	210.0640 für $C_9H_{10}N_2O_4$ gem. 210.0640	2.15 (2H,d), 3.15 (2H,d) 3.60 (2H,s), 6.90 (3H,s) (DMSO)
Y=Cl	65	60	228.0301 für $C_9H_9N_2O_3Cl$ gem. 228.0303	1.90 (2H,d), 2.50 (2H,d) 3.50 (2H,s), 6.90 (3H,s)

Durch Umsetzung mit Anilin/ Et_3N in CCl_4 bei $0^\circ C$ entsteht das sehr säureempfindliche Amin-Derivat 2 (X = $NH-C_6H_5$) Fp $78^\circ C$ Zers; Ausbeute 54% d. Th. [Mol-Gewicht 165.0902 für $C_8H_{11}N_3O$, gemessen 165.0907]. Dieses Mononitrosoaminale kann als azaanaloge α -Hydroxy-Verbindung betrachtet werden, das unter Abspaltung von Phenylimin ebenfalls Methyl diazohydroxid und seine Folgeprodukte liefern kann.

Zur Synthese des Phosphats 3 (Z = P; $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = OH$) sollte das Bis-(p-Nitrophenyl)phosphat 3 (Z = P; $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = O-C_6H_4-p-NO_2$) als Zwischenstufe dienen. Dieses ist jedoch unter den Bedingungen seiner Synthese instabil

und lagert sich in 4 (Z = P; R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = O-C₆H₄-p-NO₂)¹²⁾ um. Daß dabei formal eine 1,5 Verschiebung der Alkylgruppe erfolgt, wird durch das Verhalten von 3 (Z = P; R₁ = C₂H₅, R₂ = R₃ = O-C₆H₄-p-NO₂) bewiesen¹³⁾, das zum entspre-



chenden Äthylester 4 umlagert¹²⁾. Das Dibenzylphosphat 3 (Z = P; R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = O-CH₂C₆H₅) ist durch sorgfältiges Arbeiten bei 0°C als Öl zu erhalten, das bei -15°C fest wird. Im Massenspektrum tritt nur der Peak M^p-30 auf [Mol-Gewicht 320.1052 für C₁₆H₁₉NO₄P, gemessen 320.1056] NMR (CDCl₃): τ = 2.70 (1OH, s), τ = 4.10 (2H, d), τ = 5.05 (4H, d), τ = 7.10 (3H, s). Bei Raumtemperatur lagert es sich in einigen Tagen in den Methylester der Dibenzylphosphorsäure 4 (Z = P; R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = O-CH₂C₆H₅) um¹⁴⁾. Auch beim Versuch, das Toluolsulfonat 3 (Z = S; R₁ = CH₃, R₂ = O, R₃ = C₆H₄-p-CH₃) zu synthetisieren, wird der korrespondierende Methylester 4 isoliert¹⁵⁾. Das bei allen Umlagerungen formal auftretende N-Nitroso-Imin 5 oder seine Zerfallsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

Zum besseren Verständnis dieser 1,5 Verschiebung wurde versucht, weitere Ester 2 zu synthetisieren. Das Trichloracetat 2 (X = COCCl₃) und das Trifluoracetat 2 (X = COCF₃) können durch Arbeiten bei 0°C in Lösung erhalten und NMR-spektrometrisch nachgewiesen werden¹⁶⁾, lagern sich bei Raumtemperatur jedoch rasch in die entsprechenden Methylester um¹⁷⁾. Das Monochloracetat 2 (X = COCH₂Cl) jedoch ist stabil und läßt sich durch Kurzweg-Destillation (0.1 Torr, Föhn) reinigen. NMR (CDCl₃): τ = 3.75 (2H, s), τ = 5.85 (2H, s), τ = 6.90 (3H, s).

Als bekannte physikalische Größe zur Erklärung des Verhaltens dieser Ester bieten sich die pK-Werte der entsprechenden Säuren an¹⁸⁾. Solche Säuren mit pK-Werten um 1 bilden Ester, die der 1,5 Verschiebung unterliegen, Säuren mit pK-Werten zwischen 3 und 4 dagegen bilden stabile Ester. Ob diese Übertragung der Alkylgruppe bei Gegenwart eines geeigneten Acceptors auch intermolekular möglich ist, muß noch geklärt werden. In diesem Falle wäre die Möglichkeit einer Korrelation zwischen chemischer Reaktivität dieser Ester und den biologischen Wirkungen der Nitrosamine (Alkylierung der DNS) gegeben¹⁹⁾.

WARNUNG: Mit diesen toxischen Substanzen sollte nur in gut belüfteten Abzügen gearbeitet werden.

Literatur und Fußnoten:

- 1.) H. DRUCKREY, R. PREUSSMANN, S. IVANKOVIC, D. SCHMÄHL
Z. Krebsforsch. 69, 103 [1967].

- 2.) H.V. MALLING, C.N. FRANTZ, Mutation Research **25**, 179 [1974].
- 3.) D. SEEBACH, D. ENDERS, Angew. Chem. **87**, 1 [1975].
- 4.) H.G. NEUMANN, Arch. Toxikol. **32**, 27 [1974].
P. CZYGAN, H. GREIM, H.J. GARRO, F. HUTTERER, F. SCHAFFNER, H. POPPER,
O. ROSENTHAL, D.Y. COOPER, Cancer Research **33**, 2983 [1973].
- 5.) M. WIESSLER, Angew. Chem. **86**, [817] 1974 gilt als Chemie der Nitrosamine I.
- 6.) K. EITER, K.F. HEBENBROCK, H.J. KABBE Liebigs Ann. Chem. **765**, 55 [1972].
- 7.) Außerdem entstehen noch Essigsäuremethylester und das Acetat des Formaldehydhalbacetals mit Methanol.
- 8.) Synthese nach der allgemeinen Vorschrift in ⁶⁾ mit 20% Ausbeute, n_D^{20} 1.5252.
- 9.) Synthese nach der allgemeinen Vorschrift in ⁶⁾ mit 20% Ausbeute, n_D^{20} 1.4361; Mol-Gewicht 146.1059 für $C_6H_{14}N_2O_2$, gemessen 146.1055.
- 10.) 40°C im Ölbad, Kühlfinger auf -20°C gekühlt, 10 Thorr.
- 11.) Durch Umsetzung des 1,3,5-Trimethyl-hexahydrotriazins-1,3,5 mit NOCl nach ⁵⁾ ist ebenfalls Chlormethyl-Methylnitrosamin 2 (X = Cl) zugänglich, doch ist die Gewinnung als Reinsubstanz auf diesem Wege schwieriger.
- 12.) J.A.A. KETELAAR, H.R. GERSMANN, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 5777 [1950].
- 13.) Durch Umsetzung des aus $(C_2H_5-N-CH_2)_3$ und NOCl ⁵⁾ gebildeten $C_2H_5-N(NO)CH_2Cl$ mit Ag O-P(O) $(OC_6H_4-p-NO_2)_2$.
- 14.) F. CRAMER, K. PAWELZIK, F.W. LICHTENTHALER, Chem. Ber. **91**, 1555 [1958].
Synthese nach W. LOSSEN, A. KÖHLER Liebigs Ann. Chem. **262**, 209 [1891].
- 15.) F. DRAHOWZAL, D. KLAMANN Mh Chem. **82**, 460 [1951].
- 16.) NMR-Spektren (60 Mhz, τ -Werte, externer Standard, CCl_4)
 $\bar{2}$ (X-OCOCCl₃); 3.70 (2H,s); 7.05 3H(s).
 $\bar{2}$ (X-OCOCCl₃); 4.00 (2H,s); 6.95 3H(s).
- 17.) Bei der Spaltung des Methoxymethyl(methyl)nitrosamins mit Trifluoressigsäureanhydrid (70°C) war nur Trifluoressigsäuremethylester (70%) und das Trifluoressigsäuremethylester (20%) entstanden; ein Nitrosamin war nicht nachweisbar.
- 18.) Handbook of Chemistry and Physics, 53rd Edition 1972 - 1973 CRC Press.
- 19.) Wir danken Dr. L.K. KEEFER für die Überlassung seines Manuskriptes vor der Veröffentlichung.
Frl. R. KETTLER und Herrn E. MÜLLER gilt der Dank für zuverlässige Mitarbeit.
Der Abteilung Spektroskopie am DKFZ danken wir für die Aufnahme der NMR- und Massenspektren.