

Helmut Dorn, Herbert Dilcher und Karl-Heinz Schwarz

Potentielle Cytostatica, 8<sup>1)</sup>

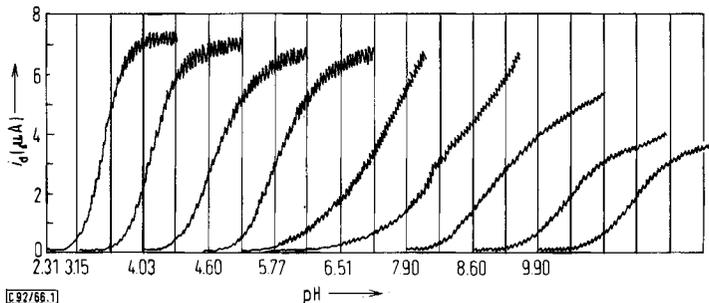
## *N*-Methyl-*N*-[pentahydroxy-hexyl]-hydrazine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 7. März 1966)

Drei *N*-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole wurden elektrolitisch zu drei *N*-Methyl-*N*-[pentahydroxy-hexyl]-hydrazinen reduziert. Die Ermittlung der präparativ günstigsten Bedingungen durch polarographische Untersuchungen mit der Quecksilbertropfelektrode ergab eine pH-Abhängigkeit sowohl der Halbstufenpotentiale als auch der Stufenhöhen und damit des Reduktionsmechanismus.

In *N*-Alkyl-*N*-[polyhydroxy-alkyl]-hydrazinen sollten sowohl die hydrophilisierenden und toxisitätsmindernden Effekte der 1-Alkylamino-1-desoxy-zuckeralkohole<sup>2)</sup> als auch Eigenschaften der Alkylhydrazine, unter denen insbesondere Derivate des Methylhydrazins als potentielle Cytostatica intensiv untersucht werden<sup>3)</sup>, erhalten geblieben sein. Es schien uns daher neben der noch zu berichtenden Synthese *N*-substituierter *N'*-[Polyhydroxy-alkyl]-hydrazine von Interesse, die in der 7. Mitteil.<sup>1)</sup> beschriebenen *N*-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole zu entsprechenden Hydrazinen zu reduzieren. Um hierbei reine, kristalline Stoffe isolieren zu können,



Polarographische Strom/Spannung-Kurven von *N*-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-D-glucitol (1a) (Depolarisatorkonzentration  $5 \cdot 10^{-4} m$ ) im Bereich von pH 2.31–9.90, aufgenommen in 0.04 *m* Britton-Robinson-Puffer<sup>4)</sup>/0.1 *m* KCl

- 1) 7. Mitteil.: H. Dorn, G. Bacigalupo und H. Wand, Chem. Ber. **99**, 1208 (1966).
- 2) H. Dorn, H. Welfle und R. Liebig, Chem. Ber. **99**, 812 (1966) (6. Mitteil.).
- 3) P. Zeller, H. Gutmann, B. Hegedüs, A. Kaiser, A. Langemann und M. Müller, Experientia [Basel] **19**, 129 (1963); W. Bollag und E. Grunberg, ebenda **19**, 130 (1963); K. Berneis, M. Kofler, W. Bollag, P. Zeller, A. Kaiser und A. Langemann, Helv. chim. Acta **46**, 2157 (1963); G. Weitzel, F. Schneider und A. Fretzdorff, Experientia [Basel] **20**, 38 (1964).
- 4) M. Březina und P. Zuman, Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie, S. 652, Akademische Verlagsgesellschaft Geest u. Portig KG, Leipzig 1956.

wählten wir die Methode der elektrolytischen Reduktion, die ein Arbeiten unter kontrollierten Reaktionsbedingungen und ohne schwer abtrennbare Zusätze gestattet. Zwecks Ermittlung der günstigsten Bedingungen für die elektrochemische Reduktion des *N*-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-D-glucits (**1a**), -D-mannits (**1b**) und -D-galaktits (**1c**) wurde zunächst das polarographische Verhalten von **1a–c** untersucht.

Wie die Abbild. zeigt, ergibt **1a** unter den angewandten Bedingungen gut auswertbare polarographische Reduktionsstufen. Ebenso gut ausgebildet sind die Polrogramme von **1b** und **1c**. Die auftretenden Grenzströme (Stufenhöhen) sind Diffusionsströme ( $i_d$ ), denn die Stufenhöhe ist der Konzentration der Nitrosamine **1a–c** (Depolarisatorkonzentration) sowie der Wurzel aus der Quecksilberreservoir-Höhe proportional, und der Temperaturkoeffizient des Grenzstromes beträgt 1.5% pro Grad.

Tab. 1. Halbstufenpotentiale  $E_{1/2}$  und Stufenhöhen (Diffusionsströme  $i_d$ ) der Nitrosamine **1a–c** (Depolarisatorkonzentration  $5 \cdot 10^{-4} m$ ) in Abhängigkeit vom pH-Wert; Grundelektrolyt: 0.04 *m* Britton-Robinson-Puffer<sup>4)</sup>/0.1 *m* KCl; Bezugspotential: gesättigte Kalomelektrode; 25°

pH	2.31	3.15	4.03	4.60	5.77	6.51	7.90	8.60	9.90
$E_{1/2}$									
[V]									
<b>1a</b>	-0.980	-1.029	-1.114	-1.128	-1.413	-1.450	-1.569	-1.589	-1.589
<b>1b</b>	-1.000	-1.051	-1.164	-1.173	—	—	-1.555	-1.587	-1.595
<b>1c</b>	-0.984	-1.044	-1.136	-1.162	—	-1.426	-1.510	-1.545	-1.561
$i_d$									
[ $\mu A$ ]									
<b>1a</b>	7.21	7.01	6.80	6.70	6.60	4.94	4.90	3.60	3.60
<b>1b</b>	7.21	5.90	5.80	5.80	—	—	4.28	3.75	3.35
<b>1c</b>	7.81	7.62	7.31	7.30	—	7.21	4.78	3.75	3.25

Das Halbstufenpotential von **1a–c** (vgl. Tab. 1) hängt im pH-Bereich 2–7 linear vom pH-Wert der Grundelektrolyt-Lösung ab. Mit zunehmendem pH steigt der für die Reduktion aufzuwendende Energiebetrag, das Halbstufenpotential wird negativer. Die Halbstufenpotentialverschiebung  $\Delta E_{1/2}/\Delta pH$  beträgt im pH-Bereich 2–5 für **1a** 75 mV/pH, für **1b** 89 mV/pH und für **1c** 85 mV/pH.

Auch die Stufenhöhe ( $i_d$ ) ist pH-abhängig. Aus coulometrischen Messungen folgt, daß in saurer Lösung (*n* HCl) 4 Elektronen je Molekül **1a–c** aufgenommen werden. Mit steigendem pH fällt die Stufenhöhe ( $i_d$ ) bis auf die Hälfte der in *n* HCl gemessenen. Demnach wird **1a–c** im alkalischen Medium in einem Zweielektronenschritt reduziert, denn  $i_d$  ist nach der Gleichung von *Ilkovič*<sup>5)</sup> (1) der Anzahl der pro Molekül aufgenommenen Elektronen (*n*) proportional, wenn alle Größen außer *n* konstant gehalten werden.

$$i_d = 0.627 \cdot n \cdot F \cdot c \cdot D^{1/2} \cdot m^{2/3} \cdot t^{1/6} \quad (1)$$

$i_d$  = Diffusionsstrom, *n* = Anzahl der pro Molekül ausgetauschten Elektronen, *F* = Faraday-Konstante, *c* = Depolarisatorkonzentration, *D* = Diffusionskoeffizient,  $m^{2/3} \cdot t^{1/6}$  = Kapillarenkonstante

**1a–c** verhalten sich demnach bei der polarographischen Reduktion an der Quecksilbertropfelektrode wie *N*-Nitroso-dialkyl-, -aralkyl- und -diarylamine<sup>6–8)</sup>, deren protonierte

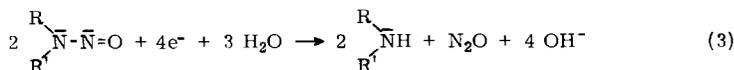
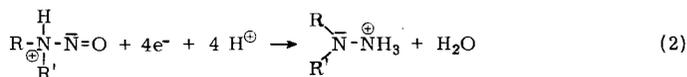
5) J. Heyrovsky und P. Zuman, Einführung in die praktische Polarographie, S. 61, VEB Verlag Technik, Berlin 1959.

6) H. Lund, Acta chem. scand. **11**, 990 (1957).

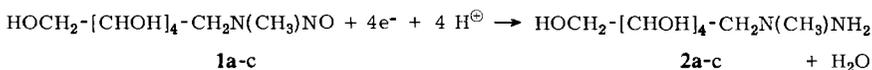
7) L. Holleck und R. Schindler, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **62**, 942 (1958).

8) R. Zahradnik, E. Svatek und M. Chvapil, Collect. czechoslov. chem. Commun. **24**, 347 (1959).

Formen in saurer Lösung unter Aufnahme von 4 Elektronen zu unsymmetrisch substituierten Hydrazinen reduziert werden (2), während die in neutraler oder alkalischer Lösung vorliegenden nicht protonierten Nitrosamine nur 2 Elektronen aufnehmen. Lund<sup>6)</sup> konnte nachweisen, daß bei der polarographischen Reduktion der freien Nitrosamine die N—N-Bindung geöffnet wird (3).



Auf Grund der gefundenen pH-Abhängigkeit des Reduktionsvorganges war es notwendig, **1a—c** präparativ in saurem Medium (*n* HCl) zu 1-[ $\alpha$ -Methyl-hydrazino]-1-desoxy-D-glucit (**2a**), -D-mannit (**2b**) und -D-galaktit (**2c**) zu reduzieren. Die mit einer gesättigten Kalomelektrode kontrollierte Potentialdifferenz zwischen Arbeitselektrode (großflächige Quecksilberelektrode) und Lösung von **1a—c** entsprach dem Potentialbereich, in dem bei unseren polarographischen Messungen der Grenzstrom ( $i_d$ ) erreicht war, d. h.  $-1.2$  V. Wegen der starken anfänglichen Erwärmung wurde mit einem ca. 20% niedrigeren Potential begonnen.



**a:** Glucit-Derivate

**3a-c:** R = H

**b:** Mannit-Derivate

**4a-c:** R = (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N

**c:** Galaktit-Derivate

**2b**·HCl und **2c**·HCl wurden kristallin, **2a**·HCl als Sirup mit 86—97-proz. Ausbeute gewonnen. **2a—c** lieferten mit Benzaldehyd bzw. 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-aminol-benzaldehyd<sup>9)</sup> die Hydrazone **3a—c** bzw. **4a—c**.

Die u. W. erste präparative elektrochemische Reduktion eines Nitrosamins an einer großflächigen Quecksilberelektrode bei kontrolliertem Potential gelang Lund<sup>6)</sup>, der aus *N*-Nitroso-diphenylamin in saurer Lösung Diphenylhydrazin erhielt. Weiterhin ist die elektrolytische Reduktion von Dialkyl-nitrosaminen in wäßriger Schwefelsäure in einem Patent<sup>10)</sup> beschrieben.

Herrn Prof. Dr. A. Rieche, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, haben wir für sein förderndes Interesse zu danken.

<sup>9)</sup> R. H. Wiley und G. Irick, J. org. Chemistry **26**, 593 (1961).

<sup>10)</sup> État Français représenté par le Secrétaire d'État à la Défense et aux Forces Armées (Direction des Pondres), Frankreich (Erf. Deseigne und Cohen), Franz. Pat. 1186902, C. 1961, 9977.

## Beschreibung der Versuche

Alle Polarogramme wurden mit dem Polarographen LP 55 (Laboratorni Přístroje, Prag) aufgenommen und photographisch registriert; Konstanten der Kapillare:  $m$  (Durchflußgeschwindigkeit) 3.45 mg Hg/sec;  $t$  (Tropfzeit bei offenem Stromkreis in 0.04  $m$  Britton-Robinson-Puffer pH 2.31/0.1  $m$  KCl) 3.4 sec; Meßtemperatur:  $25 \pm 0.2^\circ$ , sofern nicht die Temperaturabhängigkeit untersucht wurde. Die Polarographierzelle nach Berg<sup>11)</sup> wurde verwendet. Als Vergleichselektrode diente die gesättigte Kalomelektrode. Die pH-Werte der Britton-Robinson-Puffer<sup>4)</sup> wurden mit einer Wasserstoffelektrode unter Verwendung des Meßverstärkers MV 11 (Clamann und Grahert, Dresden) gemessen.

*Coulometrische Bestimmung der pro Molekül Nitrosamin aufgenommenen Elektronenzahl:* Die Lösung von 88.1 mg *N-Nitroso-1-methylamino-1-desoxy-D-glucit* (**1a**) in 100 ccm  $n$  HCl wurde unter Stickstoff an einer großflächigen, gerührten Quecksilberelektrode in der Zelle nach Lingane<sup>12)</sup> bei konstantem Potential von  $-1.0$  V (Kalomelektrode) reduziert. Die polarographisch durch Messung der Stufenhöhe  $i_d$  verfolgte Reduktion wurde abgebrochen, als  $i_d$  auf 1/65 des Anfangswertes abgefallen war. Die benötigte Strommenge wurde mit dem Silbercoulometer<sup>13)</sup> gemessen; abgeschiedenes Silber: 165.4 mg, das entspricht unter Berücksichtigung der geringen Reststufe 3.96 Elektronen pro Molekül **1a**.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Hydrochloride der 1-[ $\alpha$ -Methyl-hydrazino]-1-desoxy-zuckeralkohole (**2a-c**·HCl):* Die Lösung von 11.2 g (50.0 mMol) **1a-c** in 400 ccm  $n$  HCl wurde elektrolytisch unter Stickstoff reduziert, bis der Grenzstrom  $i_d$  gegen 0 ging (ca. 8 Stdn.). Als Kathode diente eine magnetisch gerührte, großflächige Quecksilberelektrode (50.0-ccm-Weithals-Erlenmeyer-Kolben, Hg-Höhe ca. 6 mm), als Anode ein durch ein Tondiaphragma abgetrennter Graphitstab. Das im Anodenraum gebildete Chlor wurde in einem Glasmantel aufgefangen und abgeleitet. Das Potential wurde allmählich von  $-0.95$  auf  $-1.20$  V gesteigert, die anfängliche Stromstärke von 1.2 A fiel bis auf weniger als 1 mA. Das Potential zwischen Kathode und Lösung wurde gegen eine gesättigte Kalomelektrode mit dem Meßverstärker MV 11 (s. o.) gemessen, die Spannung zwischen Hg-Kathode und Graphit-Anode mit einem Schiebewiderstand in Potentiometerschaltung einreguliert. Während der Reduktion wurde die Platte des Magnetrührers mit durchströmendem Wasser gekühlt. Die so erhaltene Lösung von **2a-c**·HCl ergab nach Abziehen von Wasser und HCl im Rotationsverdampfer bei  $40^\circ$  und Verjagen von Salzsäureresten mit viermal 50 ccm Methanol **2a**·HCl als zähen Sirup, Ausb. 87%, und **2b**·HCl vom Schmp.  $116-119^\circ$ , Ausb. 86%, sowie **2c**·HCl vom Schmp.  $138-143^\circ$ , Ausb. 97%, als kristalline Produkte. Die Reinigung von **2b**·HCl bzw. von **2c**·HCl erfolgte durch Zugabe von Äthanol zur 10-proz. methanol. Lösung bzw. von Äthanol zur 25-proz. wäbr. Lösung und Trocknen im Exsikkator über  $P_4O_{10}$ , Verlust ca. 20%.

*Benzal- (**3a-c**) und 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-benzal-Derivate (**4a-c**) von **2a-c**:* 5.00 mMol **2a-c**·HCl, 50 ccm absol. Äthanol, 0.7 ccm Triäthylamin und 5.00 mMol Benzaldehyd bzw. 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-benzaldehyd wurden 1 Stde. bzw. 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten in Ausbb. um 85 bzw. 60% auskristallisierten Hydrazone **3a-c** bzw. **4a-c** wurden aus absol. Äthanol umkristallisiert (Tab. 2).

<sup>11)</sup> H. Berg, Chem. Techn. 8, 5 (1956).

<sup>12)</sup> H. Lund, Abh. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol. 1964, Nr. 1, S. 434.

<sup>13)</sup> E. Müller und H. Reuther, Elektrochemisches Praktikum, S. 20, Verlag Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1953.

Tab. 2. Hydrochloride (**2b**·HCl und **2c**·HCl), Benzal- (**3a**–**c**) und 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-benzal-Derivate (**4a**–**c**) der 1-[ $\alpha$ -Methyl-hydrazino]-1-desoxy-zuckeralkohole **2a**–**c**

	Schmp.	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	Cl
<b>2b</b> ·HCl <sup>(a)</sup>	121–122.5° (trapezförmige Tafeln)	+17.4 ± 0.2° (c = 6.0, H <sub>2</sub> O)	C <sub>7</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ]Cl (246.7)	Ber. 34.08 Gef. 34.19	7.76 7.75	11.36 11.29	14.37 14.30
<b>2c</b> ·HCl <sup>(b)</sup>	146–148° (Blättchen)	–21.1 ± 0.2° (c = 12.0, H <sub>2</sub> O)	C <sub>7</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ]Cl (246.7)	Ber. 34.08 Gef. 34.21	7.76 7.78		14.37 14.29
<b>3a</b>	131–132° (Nadeln)	+4.6 ± 0.05° (c = 6.5, DMF)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (298.3)	Ber. 56.36 Gef. 56.33	7.43 7.31	9.39 9.72	
<b>3b</b>	167–168° (Nadeln)	+15.9 ± 0.1° (c = 6.0, DMF)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (298.3)	Ber. 56.36 Gef. 56.17	7.43 7.12	9.39 9.75	
<b>3c</b>	166–167° (Nadelbüschel)	0.00 ± 0.05° (c = 6.0, DMF)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (298.3)	Ber. 56.36 Gef. 56.26	7.43 7.38	9.39 9.69	
<b>4a</b>	148–150° (Kristall- trümmer)	+15.6 ± 0.2° (c = 6.0, DMF)	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (438.4)	Ber. 49.31 Gef. 49.39	6.67 6.30	9.58 9.78	16.18 15.90
<b>4b</b>	124–126° (Kristall- trümmer)	–5.0 ± 0.1° (c = 6.0, DMF)	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (438.4)	Ber. 49.31 Gef. 49.25	6.67 6.30	9.58 9.68	16.18 16.17
<b>4c</b>	132–134° (Blättchen)	+10.1 ± 0.1° (c = 3.0, DMF)	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (438.4)	Ber. 49.31 Gef. 49.62	6.67 6.97	9.58 9.45	16.18 16.21

DMF = Dimethylformamid; a) pK = 6.65, b) pK = 6.80; die pK-Werte wurden durch potentiometrische Titration mit der Glaselektrode bestimmt.

[92/66]