

Werner Schulze, Horst Willitzer und Hartmut Fritzsche

Stickstofflost-Verbindungen aus *N,N*-Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-*p*-tricyanvinyl-anilin und Aminen, Hydrazinen und Amidinen

Aus dem Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie Jena der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 16. Mai 1966)

N,N-Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-*p*-tricyanvinyl-anilin (**1**) wurde mit verschiedenen Aminen zu *N*-substituierten 1-Amino-1- $[p$ -(bis- $\{\beta$ -chlor-äthyl\}-amino)-phenyl]-2.2-dicyan-äthylenen (**2–11**) umgesetzt. Mit einigen *N,N*-disubstituierten Hydrazinen entstanden die entsprechenden 1-Hydrazino-Verbindungen (**12–15**). Enthielten die Hydrazine jedoch elektronensaugende Gruppen, so wurden Hydrazone des *p*-[Bis- $(\beta$ -chlor-äthyl)-amino]-phenylglyoxylsäure-nitrils gebildet (**16–18**). Die *N,N*-disubstituierten 1-Hydrazino-2.2-dicyan-äthylene **12–15** lieferten beim Erwärmen mit konz. Salzsäure unter Abspaltung eines Alkylrestes leicht 1-substituierte 5-Amino-3- $[p$ -(bis- $\{\beta$ -chlor-äthyl\}-amino)-phenyl]-4-cyan-pyrazole (**20–23**). Diese ließen sich auch aus **1** und monosubstituierten Hydrazinen gewinnen. Die Umsetzung von **1** mit Amidinen führte zu 2-substituierten 4-Amino-6- $[p$ -(bis- $\{\beta$ -chlor-äthyl\}-amino)-phenyl]-5-cyan-pyrimidinen (**26–29**).

Auf der Suche nach neuen cytostatisch wirksamen Stickstofflost-Verbindungen gingen wir vom *N,N*-Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-*p*-tricyanvinyl-anilin (**1**) aus, das sich aus *N,N*-Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-anilin und Tetracyanäthylen gewinnen läßt^{1,2)}, und führten Umsetzungen mit Aminen, Hydrazinen und Amidinen durch.

A. Reaktion mit Aminen

Vom *N,N*-Dimethyl-*p*-tricyanvinyl-anilin ist bekannt, daß es mit Aminen unter HCN-Abspaltung zu 1-Amino-1- $[p$ -dimethylamino-phenyl]-2.2-dicyan-äthylenen reagiert³⁾. Wir haben die Reaktion auf das Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amino-Derivat **1** übertragen.

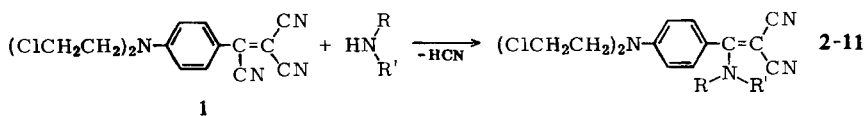
Die IR-Spektren aller erhaltenen Verbindungen **2–11** zeigten zwei starke $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ -Banden, die längerwellige davon lag im Bereich von 2175 bis 2200/cm (in den meisten Fällen bei etwa 2185 bis 2190/cm) und die immer etwas intensivere kürzerwellige bei 2200 bis 2215/cm (meist bei 2200 bis 2205/cm). Bei der Anilino-Verbindung **7** wies die kürzerwellige Bande noch zwei schwächere Vorbanden auf, möglicherweise liegt dieses Derivat nicht ausschließlich in der Enamin-Form, sondern teilweise in der

¹⁾ F. D. Popp, J. org. Chemistry **26**, 3019 (1961).

²⁾ W. Schulze und H. Willitzer, J. prakt. Chem., im Druck.

³⁾ G. N. Sausen, V. A. Engelhardt und W. J. Middleton, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2815 (1958).

Imino-Form vor. Außer den Reaktionsprodukten mit sekundären Aminen zeigten alle Verbindungen im IR-Spektrum meist starke $\nu(\text{N}-\text{H})$ -Banden. Das beweist, daß



	R	R'		R	R'
2	H	H	7	H	C ₆ H ₅
3	H	C ₂ H ₅	8	CH ₃	CH ₃
4	H	CH ₂ CH ₂ OH	9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
5	H	CH ₂ C ₆ H ₅	10	-[CH ₂] ₅ -	
6	H	CH ₂ CO ₂ H	11	-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -	

auch diese Verbindungen zumindest vorwiegend in der Enamin-Form vorliegen. Die IR-Spektren wurden an KBr-Preßlingen aufgenommen, das Auftreten von zwei Nitrilbanden ist aber nicht an dieses Präparationsverfahren gebunden, denn das Spektrum der Substanz **9** zeigt auch in Nujol-Suspension und in Dimethylformamid-Lösung den gleichen Effekt. Zwei Nitrilbanden sind auch sowohl bei symmetrischen wie unsymmetrischen 1.1-Diamino-2.2-dicyan- und 1-Amino-1-alkylmercapto-2.2-dicyan-äthylenen beobachtet worden^{4,5}. Sie werden zwei verschiedenen Schwingungsklassen zugeordnet⁶.

Zum weiteren Konstitutionsbeweis wurden **7** und **10** durch Erhitzen mit Salzsäure unter Abspaltung der Aminogruppe des Enamins und Spaltung des β -Ketodinitrils in *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure übergeführt.

Bei der Umsetzung von **1** mit Aminen macht sich eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Basizität des Amins bemerkbar. Während sich stark basische Amine innerhalb weniger Minuten umsetzen, muß man bei schwach basischen die Reaktionsmischung längere Zeit stehenlassen oder erwärmen. Mit *N,N*-Bis- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-amin konnte kein kristallines Produkt erhalten werden, *N,N*-Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin reagierte wegen seiner geringen Basizität zu langsam und ist über längere Zeit nicht stabil, so daß die Umsetzung nicht durchgeführt werden konnte.

B. Reaktion mit *N,N*-disubstituierten Hydrazinen

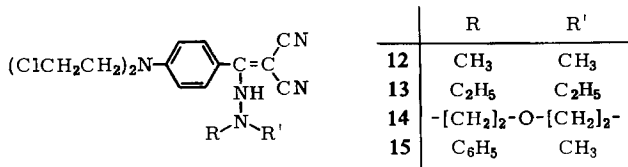
Die *N,N*-disubstituierten Hydrazine reagierten, wenn sie keine elektronensaugenden Gruppen trugen, im Prinzip wie die Amine unter Bildung der entsprechenden Enhydrazin-Verbindungen **12**–**15**, die im IR-Spektrum wiederum zwei starke $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ -Banden und eine $\nu(\text{N}-\text{H})$ -Bande aufwiesen. Lediglich beim Dimethylhydrazino-Derivat **12** wurde am KBr-Preßling nur eine Nitrilbande beobachtet (eine ähnliche Ausnahme ist das 1- $[\beta$ -Naphthylamino]-1-methylmercapto-2.2-dicyan-äthylen⁵), in

⁴) E. Allenstein und P. Quis, Chem. Ber. **96**, 1035 (1963).

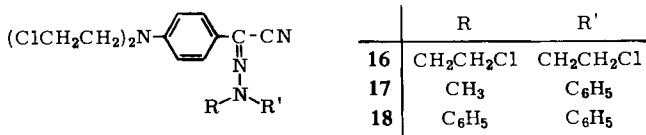
⁵) R. Gompper und W. Töpfl, Chem. Ber. **95**, 2871 (1962).

⁶) D. A. Long und W. O. George, Spectrochim. Acta [London] **20**, 1799 (1964).

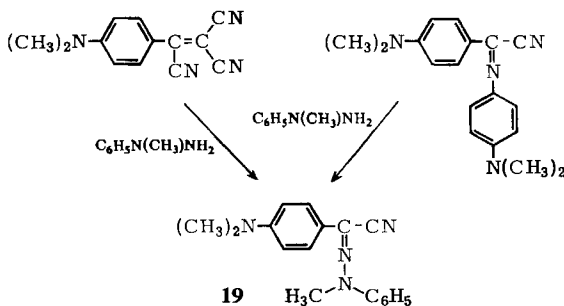
Dimethylformamid-Lösung traten jedoch wieder zwei Banden auf. Das Aminomorpholin-Derivat **14** zeigte eine zusätzliche Aufspaltung der längerwelligen Nitrilbande.



N,N-disubstituierte Hydrazine mit elektronensaugenden Gruppen (CH₂CH₂Cl, C₆H₅) reagierten infolge ihrer geringeren Basizität wesentlich langsamer mit **1**, so daß erwärmt oder längere Zeit stehengelassen werden mußte. Dabei bildeten sich nicht die erwarteten Hydrazinoäthylene, sondern Verbindungen, die im IR-Spektrum nur eine $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ -Bande auffallend geringerer Intensität und keine $\nu(\text{N}-\text{H})$ -Bande aufwiesen. Spektren, Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmung deuteten auf *N,N*-disubstituierte Hydrazone des *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-phenylglyoxylsäure-nitrils (**16**–**18**).

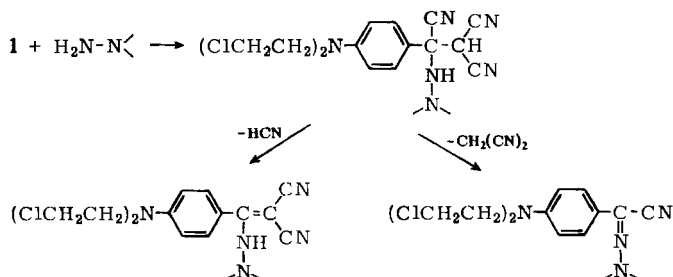


Der Konstitutionsbeweis wurde folgendermaßen geführt: *N,N*-Dimethyl-*p*-tricyanovinyl-anilin lieferte mit α -Methyl-phenylhydrazin eine Verbindung, deren Elementaranalyse und IR-Spektrum (eine $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ -Bande mittlerer Intensität, keine $\nu(\text{N}-\text{H})$ -Bande) darauf deuten, daß analog zu **16**–**18** ebenfalls ein Glyoxylsäurenitril-Derivat der Struktur **19** vorliegt. Diese Substanz konnte auch durch Umsetzung von [*p*-Dimethylamino-phenylimino]-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acetonitril mit α -Methyl-phenylhydrazin erhalten werden, so daß die Konstitution gesichert ist.



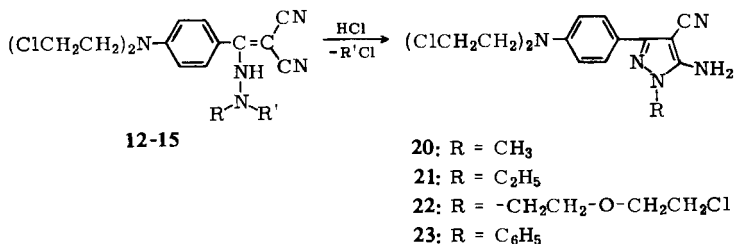
Aus **1** und α -Methyl-phenylhydrazin entstand ein Gemisch des normalen Enhydrazins (**15**) und des Derivates des Glyoxylsäurenitril-hydrazone (**17**), letzteres in überwiegender Menge. Das deutet darauf, daß der Bildungsmechanismus über ein Addi-

tionsprodukt verläuft, aus dem beide Endprodukte durch Abspaltung von entweder HCN oder Malodinitril entstehen können:



Die Glyoxylsäurenitril-hydrazone ließen sich mit konz. Salzsäure schwer, mit starker Schwefelsäure etwas besser spalten, wobei in geringem Maße unter Abspaltung von HCN und dem jeweiligen Hydrazin *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure gebildet wurde. Andere kristalline Spaltprodukte konnten nicht isoliert werden.

Während die Enamine **2**–**11** beim Erwärmen mit konz. Salzsäure in guter Ausbeute *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure liefern, werden die Enhydrazine **12**–**15** überraschend leicht unter Abspaltung eines Alkylrestes zu Pyrazolen cyclisiert. Diese Reaktion verläuft so schnell, daß eine Spaltung analog der der Enamine überhaupt nicht nachweisbar ist, denn es wurde keine Spur *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure gefunden.



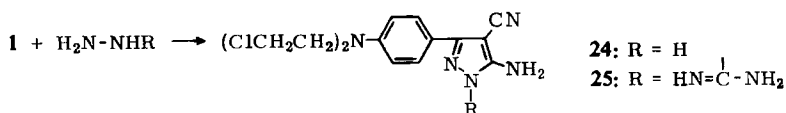
Aus **14** entsteht **22** durch Aufspaltung des Morpholinrings, bei **15** wird die Methylgruppe abgespalten. Die Abspaltung eines Alkylrestes wurde im Falle von **13** direkt nachgewiesen, indem bei Verwendung von Bromwasserstoffsäure anstelle von konz. Salzsäure das entstehende Äthylbromid isoliert wurde. Weitere Beweise für die Pyrazol-Struktur werden im Abschnitt C. gegeben.

C. Reaktion mit Hydrazin und monosubstituierten Hydrazinen

*Dickinson, Williams und McKusick*⁷⁾ haben *N,N*-Dimethyl-*p*-tricyanvinyl-anilin mit Hydrazin umgesetzt und ordnen dem Reaktionsprodukt in Analogie zur Bildung von Pyrazolen bei der Umsetzung von Hydrazinen mit Tetracyanäthylen und anderen Cyanäthylenen mit substituierbaren Gruppen die Struktur eines 5-Amino-3-[*p*-dimethylamino-phenyl]-4-cyan-pyrazols zu.

⁷⁾ C. L. Dickinson, J. K. Williams und B. C. McKusick, J. org. Chemistry **29**, 1915 (1964).

Wir haben **1** mit Hydrazin und einigen monosubstituierten Hydrazinen umgesetzt:



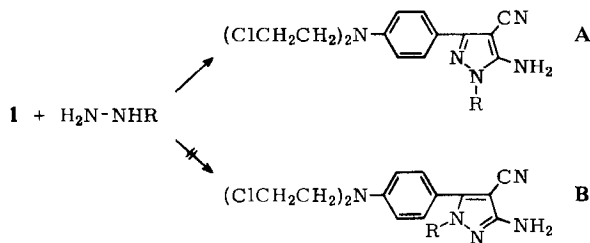
Daß tatsächlich Ringschluß zu den Amino-cyan-pyrazolen eingetreten ist, geht aus folgenden Tatsachen hervor:

1. Im IR-Spektrum tritt eine starke $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande auf. Bei Enaminen und Enhydrazinen waren zwei Nitrilbanden zu beobachten, bei den Hydrazonen **16–18** eine Nitrilbande mit deutlich geringerer Intensität.

2. Im Gegensatz zu den Enaminen sind die Verbindungen **20–25** gegen konz. Salzsäure auch bei mehrstündigem Erhitzen auf dem Dampfbad stabil. Nur **25** wird angegriffen, wobei sich durch Abspaltung des Guanylrestes **24** bildet, was gleichzeitig beweist, daß Aminoguanidin mit **1** tatsächlich zum Pyrazol **25** reagiert und nicht durch Bildung eines 6-Ringes zu einem theoretisch möglichen Hydrazinopyrimidin.

3. Die Verbindungen **20–23** entstehen, wie schon im Abschnitt B. ausgeführt, aus den Enhydrazinen **12–15** beim Behandeln mit konz. Salzsäure. Würde dabei nur ein Alkylrest entfernt, ohne daß Ringschluß zum Pyrazol eintritt, so müßten die entstandenen Verbindungen noch zwei Nitrilbanden im IR-Spektrum aufweisen; sie zeigen jedoch nur eine Bande.

Die Reaktionsprodukte von **1** mit Methyl- bzw. Phenylhydrazin sind identisch mit den aus **12** bzw. **15** und Salzsäure entstehenden Pyrazolen **20** und **23**. Damit ist bewiesen, daß die aus **1** und den monosubstituierten Hydrazinen gebildeten Pyrazole die Struktur **A** und nicht die mögliche stellungsomere Struktur **B** besitzen.



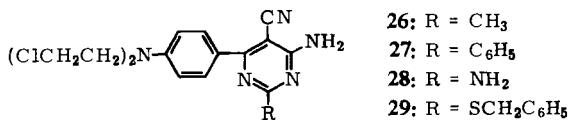
4. **20** und **23** liefern Benzalderivate, die beim Vorliegen einer offenen Struktur nur von der theoret. möglichen Form mit einer NH_2 -Gruppe, $\text{R}-\text{N}(\text{NH}_2)-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{C}(\text{CN})_2$, gebildet werden könnten. Diese Form ist aber durch die Bildung von **20** und **23** aus **12** bzw. **15** auszuschließen, so daß nur noch die Aminopyrazol-Struktur vorliegen kann.

D. Reaktion mit Amidinen

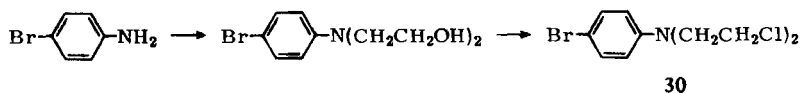
Middleton und Engelhardt⁸⁾ haben aus Dicyanketenacetalen und Amidinen Amino-cyan-pyrimidine erhalten. Ein analoger Pyrimidin-Ringschluß war auch bei der

⁸⁾ W. J. Middleton und V. A. Engelhardt, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2829 (1958).

Umsetzung von **1** mit Amidinen zu erwarten. Aus Acetamidin, Benzamidin, Guanidin und *S*-Benzyl-isothioharnstoff erhielten wir die Pyrimidine **26**–**29**. Zwei der Pyrimidine enthielten nach der Kristallisation aus dimethylformamid-haltigen Lösungen 1 Mol. Kristall-Dimethylformamid. Im IR-Spektrum zeigen diese 4-Amino-5-cyanpyrimidine eine $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande von mittlerer bis starker Intensität.



Erwähnt sei noch, daß bei Verwendung von rohem Tetracyanäthylen zur Darstellung von **1** als Nebenprodukt *p*-Brom-*N,N*-bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-anilin (**30**) isoliert wurde. Es entsteht durch Bromierung des *N,N*-Bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-anilins durch Dibrommalodinitril, das als Ausgangsprodukt für Tetracyanäthylen dient und in dem Rohprodukt noch in wechselnder Menge enthalten ist. Die Struktur wurde durch unabhängige Synthese aus *p*-Brom-anilin bewiesen.



30

Der Abteilung Chemische Analyse unseres Institutes danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen und Frau R. Paschy für die Aufnahme der IR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Alle Operationen mit **1** sind wegen HCN-Entwicklung im Abzug auszuführen! Alle IR-Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, an KBr-Preßlingen gemessen.

A. Umsetzung von **1** mit Aminen

1 wurde in Dimethylformamid (DMF) gelöst (1.6 g in 10 bis 15 ccm) und mit dem 3- bis 5-fachen der berechneten Menge des Amins in Substanz (bei **4**, **5**, **7**, **9**, **10**, **11**) oder in äthanolischer Lösung (bei **2**, **3**, **8**) versetzt (zur Umsetzung mit Glycin s. spezielle Angaben zu **6**). Im allgemeinen ließen wir die Reaktion bei Raumtemperatur ablaufen. Die Reaktionsdauer schwankte zwischen einigen Min. bei stark basischen Aminen und 5 Tagen beim schwach basischen Anilin. Das Ende der Reaktion erkennt man am Verschwinden der dunkelroten Farbe von **1**. Doch ist zu beachten, daß in einigen Fällen (**2**, **3**, **8**) bei Zugabe des Amins sofort Entfärbung eintritt, wahrscheinlich durch Adduktbildung. Beim sofortigen Aufarbeiten erhält man **1** zurück, erst nach mehrstdg. Stehenlassen die gewünschten Produkte.

Die Isolierung der Verbindungen erfolgte durch Zugabe von Wasser. Die oft zunächst teerig ausfallenden Produkte wurden durch Reiben oder Behandeln mit Äthanol oder Methanol zur Kristallisation gebracht. **7**, **10** und **11** kristallisierten direkt aus der Reaktionslösung aus, zur Vervollständigung der Fällung wurde jedoch immer Wasser zugegeben (s. Tab. 1).

l-Carboxymethylamino-*l*-[*p*-(bis- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amino)-phenyl]-2,2-dicyan-äthylen (**6**): Zur Umsetzung von **1** mit Glycin muß die Aminosäure in ihr Na-Salz übergeführt werden. 2 g Glycin wurden in 10 ccm Wasser + 0.8 g NaOH (etwas weniger als die ber. Menge, um die Anwesenheit von OH-Ionen zu vermeiden) gelöst und zu der Lösung von 1.6 g **1** in DMF

gegeben. Das überschüss. Na-Salz fiel aus; nach 20 Min. wurde mit 75 ccm Wasser und anschließend die entstandene klare Lösung mit verd. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Die Fällung kristallisierte beim Stehenlassen. Aus Methanol/Wasser farblose verfilzte Nadelchen, Schmp. 149–151°. 6 ist erwartungsgemäß in Laugen und in Lösungen von NaHCO_3 oder Aminen löslich.

Tab. 1. Dargestellte substituierte 1-Amino-1-phenyl-2.2-dicyan-äthylene 2–11

1-[p-(bis-{ β -chlor-äthyl}-amino)-phenyl]-2.2-dicyan-äthylene	% Ausb.	Schmp. Aussehen	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H
1-Amino- (2)	70	farbl. Kristalle ^{a)} (DMF/Wasser + etwas Methanol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (309.2)	Ber. 54.38 4.57 Gef. 53.90 4.42
1-Äthylamino- (3)	85	farblose Kristalle ^{b)} (DMF/wäbr. Methanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (337.3)	Ber. 56.97 5.38 Gef. 56.90 5.51
1-[β -Hydroxy-äthylamino]- (4)	80	farblose Kristalle ^{c)} (wäbr. Methanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (353.3)	Ber. 54.39 5.14 Gef. 54.32 5.05
1-Benzylamino- (5)	80	139–140°, blaßgelbe Kristalle (DMF/wäbr. Methanol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (399.3)	Ber. 63.16 5.05 Gef. 63.29 5.05
1-Carboxymethylamino- (6)	85	149–151°, farbl., verfilzte Nadelchen (Methanol/Wasser)	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (367.2)	Ber. 52.33 4.39 Gef. 52.85 4.46
1-Anilino- (7)	90	200–201°, farbl. Kristalle (DMF/Methanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (385.3)	Ber. 62.34 4.71 Gef. 62.50 4.65
1-Dimethylamino- (8)	70	169–171°, farbl. Kristalle (DMF/wäbr. Methanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (337.3)	Ber. 56.97 5.38 Gef. 57.06 5.55
1-Diäthylamino- (9)	95	145–147°, farbl. Kristalle (wäbr. Methanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (365.3)	Ber. 59.18 6.07 Gef. 59.16 6.12
1-Piperidino- (10)	90	185–186°, blaßgelbe Kristalle (DMF/Methanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4$ (377.3)	Ber. 60.48 5.88 Gef. 60.91 5.46
1-Morpholino- (11)	95	194–196°, farbl. Kristalle (DMF/Methanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (379.3)	Ber. 57.00 5.32 Gef. 57.02 5.34

a) Umlagerung unter partiellem Schmelzen und Wiederkristallisieren bei ca. 140°, schmilzt unscharf bei ca. 155 bis 165°.

b) Im Lichtkegel des Heitzschmikroskops Schmp. 145–148°, außerhalb 149–150.5°.

c) Im Lichtkegel des Heitzschmikroskops Schmp. 127–130° (Zers.), außerhalb 133–134° (ohne sichtbare Zers.).

B. Umsetzung von 1 mit *N,N*-disubstituierten Hydrazinen

Darstellung der Enhydrazine 12–15: 1 in DMF wurde mit dem 3- bis 5-fachen der berechneten Menge des *Hydrazins* versetzt. Die Reaktion war nach 1 Stde. beendet, nur beim α -Methyl-phenylhydrazin mußte über Nacht stehengelassen oder 5 Stdn. auf 50–60° erwärmt werden. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und das sich abscheidende Produkt zur Kristallisation gebracht, gegebenenfalls nach Zugabe von etwas Methanol oder Äthanol (Tab. 2).

Tab. 2. Dargestellte 1-Dialkyl(Alkylaryl)hydrazino-1-phenyl-2.2-dicyan-äthylene 12–15

1-[p-(bis-{ β -chlor-äthyl}-amino)-phenyl]-2.2-dicyan-äthylene	% Ausb.	Schmp. Aussehen	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H
1-[β,β -Dimethylhydrazino]- (12)	90	151–153°, farblose Kristalle (Äthanol/Wasser 1:1)	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (352.3)	Ber. 54.55 5.44 Gef. 54.62 5.45
1-[β,β -Diäthylhydrazino]- (13)	75	186–188° (Zers.), farbl. Kristalle (Methanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (380.3)	Ber. 56.85 6.10 Gef. 56.82 6.15
1-[Morpholinyl-(4)-amino]- (14)	90	200–201.5° (Umlagerung bei ca. 180°), farbl. Kristalle (Äthanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (394.3)	Ber. 54.83 5.37 Gef. 55.32 5.35
1-[β -Methyl- β -phenylhydrazino]- (15)	25	s. Text	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (414.3)	Ber. 60.87 5.11 Gef. 60.94 5.13

1- $[\beta$ -Methyl- β -phenyl-hydrazino]-*1*- $[p$ - $(bis\{-\beta\text{-chlor-äthyl}\}-amino)\text{-phenyl}]-2,2$ -dicyan-äthylen (**15**): Das halbfeste, bräunliche Reaktionsprodukt aus **1** und α -Methyl-phenylhydrazin wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei das Glyoxylsäurenitril-Derivat **17** auskristallisierte. Die Mutterlauge wurde mit viel Wasser und etwas DMF versetzt, wobei sich beim Stehenlassen rohes **15** kristallin abschied. Aus wäbr. Methanol gelbliche, kleine Kristalle, die sich bei 183–185° unter partiellem Schmelzen und Wiederkristallisieren umlagern und dann bei 190–191° schmelzen (Ausb. und Analyse s. Tab. 2).

Darstellung der Glyoxylsäurenitril-hydrazone 16–18: Die Reaktion von **1** mit *N,N*-disubstituierten Hydrazinen, die elektronensaugende Gruppen enthalten, verlief wesentlich langsamer und erforderte mehrstdg. Erwärmen auf 50–60° (**16** und **17** 2–4 Stdn.) oder längeres Stehenlassen (**16**, **17** über Nacht, **18** 10 Tage). Die Isolierung der Produkte erfolgte, wie bei **12–15** beschrieben (Tab. 3).

Tab. 3. Dargestellte Hydrazone **16–18**

<i>p</i> -[Bis-(β -chlor-äthyl)-aminol-phenyl-glyoxylsäurenitril-	% Ausb.	Schmp. Aussehen	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	Cl
-[bis-(β -chlor-äthyl)-hydrazon] (16)	45	101–103°, farbl. Kristalle (DMF/wäbr. Äthanol)	C ₁₆ H ₂₀ Cl ₄ N ₄ (410.2)	Ber. 46.85 Gef. 47.16	4.92 4.96	13.66 13.77	34.57 34.09
-[methyl-phenyl-hydrazon] (17)	50	102–103°, gelbe Nadeln (Methanol)	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ (375.3)	Ber. 60.80 Gef. 60.80	5.37 5.16	14.93 15.06	18.99 18.98
-diphenylhydrazon (18)	55	123–124°, gelbe Kristalle (Äthanol)	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ (437.4) ^{a)}	Ber. 65.90 Gef. 65.84	5.07 5.23	12.81 12.86	16.21 16.51

a) Mol.-Gew. 423 (kryoskop. in Benzol).

p-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-phenylglyoxylsäurenitril-[methyl-phenyl-hydrazon] (**17**): Das wie bei **15** gewonnene Rohprodukt der Umsetzung von **1** mit α -Methyl-phenylhydrazin wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei **17** auskristallisierte und der Hauptteil von **15** in der Mutterlauge blieb. Nach mehrmaligem Umkristallisieren gelbe Nadeln vom Schmp. 102–103°.

p-Dimethylamino-phenylglyoxylsäurenitril-[methyl-phenyl-hydrazon] (**19**)

a) 500 mg *N,N*-Dimethyl-*p*-tricyanvinyl-anilin⁹⁾ und 1 g α -Methyl-phenylhydrazin wurden in 5 ccm DMF 5 Stdn. auf 50–60° erwärmt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Beim Versetzen mit Wasser + Methanol kristallisierten 260 mg **19** aus (40%). Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 112°.

C₁₇H₁₈N₄ (278.3) Ber. C 73.36 H 6.52 N 20.14 Gef. C 73.41 H 6.58 N 19.74

b) 100 mg [*p*-Dimethylamino-phenylimino]-[*p*-dimethylamino-phenyl]-acetoneitril¹⁰⁾ wurden in 1.5 g α -Methyl-phenylhydrazin in der Wärme gelöst, dann wurde die Mischung mit 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und über freier Flamme so erhitzt, daß der Brei des Hydrazinsulfats in Lösung ging. Nach einigen Min. war die rote Farbe des Dimethylaminoanils verschwunden. Die nunmehr gelborangefarbene Mischung wurde mit etwas Äthanol und Wasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert und weiter mit insgesamt ca. 50 ccm Wasser verdünnt. Beim Reiben kristallisierten 19 mg (20%) gelbe Nadeln aus, die nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch waren.

⁹⁾ B. C. McKusick und L. R. Melby, Org. Syntheses **39**, 68 (1959).

¹⁰⁾ R. H. Poirier, R. D. Morin, R. W. Pfeil, A. E. Bearse, D. N. Kramer und F. M. Miller, J. org. Chemistry **27**, 1548 (1962).

C. Umsetzung von 1 mit Hydrazin und monosubstituierten Hydrazinen zu Pyrazolen sowie Bildung von Pyrazolen aus den *N,N*-disubstituierten Enhydrazinen

Methode 1) Behandlung der Enhydrazine 12–15 mit konz. Salzsäure: 1 g Enhydrazin wurde mit 10 ccm konz. Salzsäure $1/2$ –1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Meist begann sich das Pyrazol schon nach einigen Min. abzuscheiden. Anschließend wurde zur Vervollständigung der Fällung mit etwas Wasser verdünnt (Tab. 4).

Methode 2) Umsetzung von 1 mit Hydrazin und monosubstituierten Hydrazinen: Die Umsetzung und Isolierung erfolgte wie unter A. und B. (12–15) beschrieben; Hydrazin wurde als ca. 25-proz. und Aminoguanidin als hochproz. wäßr. Lösung verwendet. Die Reaktionen verliefen innerhalb $1/2$ Stde. vollständig (Tab. 4).

Tab. 4. Dargestellte 1-substituierte Pyrazole 20–25

Verb.	Methode	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
				C	H	N	Cl	
20	1)	90	$C_{15}H_{17}Cl_2N_5$ (338.2)	Ber.	53.27	5.07	20.71	20.97
	2)	95		Gef.	53.08	5.11	21.11	20.59
21	1)	75	$C_{16}H_{19}Cl_2N_5$ (352.3)	Ber.	54.55	5.44	19.88	20.13
				Gef.	54.52	5.48	19.86	20.18
22	1)	85	$C_{18}H_{22}Cl_3N_5O$ (430.8)	Ber.	50.18	5.15	16.26	24.69
				Gef.	50.42	5.20	16.24	24.83
23	1)	80	$C_{20}H_{19}Cl_2N_5$ (400.3)	Ber.	60.00	4.79	17.50	17.72
	2)	75		Gef.	59.80	4.77	17.76	17.51
24	2)	85	$C_{14}H_{15}Cl_2N_5$ (324.2)	Ber.	51.87	4.67	21.61	21.88
				Gef.	51.70	4.76	21.29	21.91
25	2)	60	$C_{15}H_{17}Cl_2N_7$ (366.3)	Ber.	49.18	4.68	26.77	19.36
				Gef.	48.98	4.69	27.07	19.38

Methode 1): Durch Erwärmen der Enhydrazine 12–15 mit konz. Salzsäure.

Methode 2): Aus 1 und monosubstituiertem (bzw. unsubstituiertem) Hydrazin.

5-Amino-1-methyl-3-[p-(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-4-cyan-pyrazol (20): Farblose Kristalle aus Äthanol + etwas DMF, Schmp. 222–224°. Die nach beiden Methoden erhaltenen Produkte waren nach Misch-Schmp., IR-Spektrum und Benzal-Derivat identisch.

Benzal-Derivat: 20 wurde mit überschüss. Benzaldehyd und einer katalytischen Menge Piperidin $1 1/2$ Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt, die Reaktionsmischung dann mit Methanol versetzt und die abgeschiedenen Kristalle aus Methanol + DMF umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 191–193°, Ausb. 65%.

$C_{22}H_{21}Cl_2N_5$ (426.3) Ber. C 61.98 H 4.97 Gef. C 62.21 H 5.10

5-Amino-1-äthyl-3-[p-(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-4-cyan-pyrazol (21): Farblose Kristalle aus Äthanol + etwas DMF, Schmp. 212–214°.

5-Amino-1-[β -(β -chlor-äthoxy)-äthyl]-3-[p-(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-4-cyan-pyrazol (22): Farblose Kristalle aus Äthanol/DMF/Wasser, Schmp.: im Lichtkegel des Heitzischmikroskops 121–123°, außerhalb 123–124°.

5-Amino-1-phenyl-3-[p-(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-4-cyan-pyrazol (23): Schwach gelbliche Kristalle aus Äthanol, Schmp.: Umlagerung bei ca. 145°, schmilzt im Lichtkegel des Heitzischmikroskops bei 159–162°, außerhalb 162–163°.

Die nach beiden Methoden erhaltenen Produkte waren nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch.

Benzal-Derivat: **23** wurde in Äthanol + etwas DMF mit einem Überschuß *Benzaldehyd* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann wurde Wasser zugefügt und das sich abscheidende Öl mit Methanol verrieben, wobei Kristallisation eintrat. Aus Äthanol + etwas DMF gelbe Kristalle, Schmp. 142–144°, Ausb. ca. 50%.

$C_{27}H_{23}Cl_2N_5$ (488.4) Ber. C 66.39 H 4.75 Gef. C 66.57 H 4.94

5-Amino-3-[p-(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-4-cyan-pyrazol (24)

a) Nach Methode 2).

b) *Aus dem 1-Guanyl-Derivat 25*: **25** wurde mit konz. *Salzsäure* 6 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt und die Lösung anschließend mit Wasser versetzt, wobei **24** ausfiel. Beide Produkte waren nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch. Farblose Kristalle (aus DMF/wäßr. Methanol), die im Lichtkegel des Heitzschmikroskops bei 194–196° schmelzen und sich außerhalb ohne wesentliche Änderung der Kristallstruktur zersetzen. Beim Auflegen auf die 200° heiße Platte schmolz alles Material glatt durch.

Benzal-Derivat: **24** wurde in Äthanol + etwas DMF gelöst, mit einem geringen Überschuß *Benzaldehyd* versetzt und 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Bereits in der Wärme begann die Abscheidung des *Benzal-Derivats*; nach dem Abkühlen wurde abgesaugt. Aus DMF + Methanol hellgelbe verfilzte Nadelchen, Schmp. im Lichtkegel ca. 225°, außerhalb 231–232°, Ausb. ca. 90%.

$C_{21}H_{19}Cl_2N_5$ (412.3) Ber. C 61.17 H 4.65 Gef. C 61.26 H 4.69

5-Amino-3-[p-(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-1-guanyl-4-cyan-pyrazol (25): Farblose Kristalle aus DMF/wäßr. Methanol, Schmp. ca. 175°, stark von Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig.

D. Umsetzung von 1 mit Amidinen

Zur Lösung von **1** in DMF wurde die äthanol. Lösung eines etwa 2- bis 3-fachen Überschlusses des jeweiligen *Amidins* gegeben (bereitet durch Zugabe von etwas weniger als der ber. Menge Natriumäthylat-Lösung, bei Benzylisothiuroniumchlorid äthanol. Kalilauge, zur äthanol. Lösung des Amidinhydrochlorids und Abfiltrieren der anorganischen Salze). Guanidin, Acetamidin und Benzamidin reagierten schnell, bei *S*-Benzyl-isothioharnstoff war 2stdg. Stehenlassen erforderlich. Die Pyrimidine **26** und **28** kristallisierten allmählich aus der Reaktionslösung, bei **27** und **29** mußte wenig Wasser (bei Zugabe von mehr Wasser fallen teerige Produkte mit aus) zugesetzt werden (Tab. 5).

Tab. 5. Dargestellte 2-substituierte Pyrimidine **26–29**

-6-[<i>p</i> -(bis- β -chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-5-cyan-pyrimidin	%	Aussehen	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	Cl
4-Amino-2-methyl- (26)	30	farbl. Kristalle ^{a)} (DMF/Äthanol)	$C_{16}H_{17}Cl_2N_5$ (350.2)	Ber. 54.86 Gef. 54.85	4.90 4.97	20.00 20.03	20.25 20.42
4-Amino-2-phenyl- (27)	25	farbl. Kristalle ^{b)} (DMF/Äthanol)	$C_{21}H_{19}Cl_2N_5 \cdot C_3H_7NO$ ^{c)} (485.4)	Ber. 59.38 Gef. 59.14	5.40 5.50	17.31 17.24	14.61 14.40
2,4-Diamino- (28)	65	farbl. Kristalle ^{d)} (DMF/Äthanol)	$C_{13}H_{16}Cl_2N_6 \cdot C_3H_7NO$ ^{e)} (424.3)	Ber. 50.95 Gef. 51.03	5.47 5.77	23.11 23.04	16.72 16.63 S
4-Amino-2-benzylmercapto- (29)	30	prakt. farbl. verfilzte Nadelchen ^{e)} (Äthanol + etwas DMF)	$C_{22}H_{21}Cl_2N_3S$ (458.4)	Ber. 57.64 Gef. 57.62	4.62 4.78	15.28 15.19	15.47 15.35 7.14

^{a)} Umlagerung bei ca. 225–230°, schmilzt im Lichtkegel des Heitzschmikroskops bei ca. 255–260°, außerhalb bei 260–263° (Zers.).

^{b)} Im Lichtkegel Schmp. 173–177°, außerhalb 178–179°.

^{c)} Dimethylformamid.

^{d)} Im Lichtkegel Schmp. ca. 242–244°, außerhalb 245–248° (Zers.), hängt stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab.

^{e)} Im Lichtkegel Schmp. 205–208°, außerhalb 208–210°.

Spaltung von Enaminen und Glyoxylsäurenitril-Derivaten mit Salzsäure

p-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure

a) 1.0 g **10** wurde mit konz. Salzsäure übergossen und 8 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Verdünnen der klaren Lösung mit Wasser fielen 0.65 g (95 %) *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure aus; nach Umfällen aus Lauge/Säure und Umkristallisieren aus wäßrigem Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 171–172.5° (Lit.¹¹⁾: 172–173°). In der Reaktionsmutterlauge war nach Alkalischemachen Piperidin-Geruch nachweisbar.

Analog wurde **7** gespalten, doch mußte bis zur völligen Lösung 24 Stdn. erhitzt werden.

b) 0.5 g **16** wurden mit 15 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die bräunliche klare Lösung schied beim Verdünnen mit Wasser eine grüne halbfeste Masse aus, die beim Extrahieren mit Lauge und Ansäuern des Extrakts ca. 50 mg *p*-[Bis-(β -chlor-äthyl)-amino]-benzoesäure lieferte.

Analog wurden 0.8 g **17** behandelt, wobei ein beträchtlicher Teil noch unverändert geblieben war. Das Filtrat lieferte ca. 100 mg der Säure.

18 ließ sich auf diese Weise nicht spalten, sondern blieb praktisch unverändert. Die Spaltung gelang jedoch beim Erhitzen mit starker Schwefelsäure, wobei schon geringe Verkohlungen eintrat. Aus 1 g **18** wurden ca. 100 mg der Säure erhalten.

p-Brom-*N,N*-bis-[β -chlor-äthyl]-anilin (**30**)

a) Aus der Umkristallisationsmutterlauge von rohem **12**) (Methanol + DMF), wenn ungereinigtes Tetracyanäthylen zur Darstellung angewendet wurde, beim Verdünnen mit viel Wasser. Aus Methanol (unter Zusatz von etwas β -Hydroxy-äthylamin zur Beseitigung der durch restliches **1** hervorgerufenen Färbung) farblose Kristalle, Schmp. 73–74°.

$C_{10}H_{12}BrCl_2N$ (297.0) Ber. C 40.44 H 4.07 N 4.72 Gef. C 40.75 H 4.28 N 4.76

b) *N,N*-Bis-[β -chlor-äthyl]-anilin wurde in DMF unter den Bedingungen der 1-Synthese¹¹⁾ mit Dibrommalodinitril-KBr-Komplex¹²⁾ umgesetzt, wobei **30** in praktisch quantitat. Ausb. erhalten wurde.

c) *p*-Brom-anilin wurde in 10-proz. wäßr. Essigsäure + etwas Methanol gelöst, unter Eiskühlung mit überschüss. Äthylenoxid versetzt und im geschlossenen Gefäß über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Beim Eindampfen i. Vak. wurde kristallines *p*-Brom-*N,N*-bis-[β -hydroxy-äthyl]-anilin erhalten, farblose Kristalle aus wäßr. Methanol, Schmp. 88–89°.

$C_{10}H_{14}BrNO_2$ (260.1) Ber. N 5.39 Gef. N 5.32

Diese Hydroxyäthylverbindung wurde mit $POCl_3$ nach der von Elderfield und Mitarbb.¹³⁾ für die Darstellung von *N,N*-Bis-[β -chlor-äthyl]-anilin angewandten Methode chloriert und lieferte **30** in 70-proz. Ausb.

Die Produkte aus a), b) und c) waren nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch.

¹¹⁾ R. C. Elderfield und Tsung-Kai Liao, J. org. Chemistry **26**, 4996 (1961).

¹²⁾ R. A. Carboni, Org. Syntheses **39**, 64 (1959).

¹³⁾ R. C. Elderfield, I. S. Covey, J. B. Geiduschek, W. L. Meyer, A. B. Ross und J. H. Ross, J. org. Chemistry **23**, 1752 (1958).