

Hydrazone aus N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin und aromatischen Aldehyden

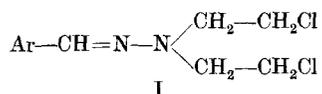
VON WERNER SCHULZE und GERHARD LETSCH

Inhaltsübersicht

Durch Reaktion einiger aromatischer Aldehyde mit N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin werden die entsprechenden Hydrazone hergestellt mit dem Ziel, das cytostatisch wirksame N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin in eine geeignete „Transportform“ zu überführen.

N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin besitzt als Stickstofflost-Derivat nach den Untersuchungen von PREUSSMANN, SATZINGER und SCHMÄHL¹⁾ an verschiedenen Rattentumoren eine krebshemmende Wirkung. Diese Autoren weisen jedoch gleichzeitig darauf hin, daß die Verbindung eine zu geringe therapeutische Breite besitzt. Sie halten deshalb die Überführung des N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazins in eine „Transportform“ für aussichtsreich, wie sie für das N.N-Bis-(β -chloräthyl)-amin im N.N-Bis-(β -chloräthyl)-N'.O-propylenphosphorsäureesterdiamid (dem „Endoxan“ der ASTA-Werke, Brackwede) verwirklicht worden ist.

Wir haben N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin mit einigen aromatischen Aldehyden zu den entsprechenden Hydrazonen der allgemeinen Formel I umgesetzt.



In diesen Verbindungen ist der Lost-Stickstoff durch eine konjugierte Doppelbindung mit einem aromatischen System verbunden. Seine Basizität wird demzufolge, besonders beim Vorhandensein elektronensaugender Gruppen im aromatischen Kern, geringer sein als im N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin selbst. Bei der Anwesenheit von Substituenten, die den aromatischen Kern negativieren können, wird die Basizität des Lost-Stickstoffs entsprechend weniger erniedrigt werden. Eine Verringerung der Basizität des Lost-Stickstoffs senkt andererseits die Aktivität der Lost-Halogen-Atome. Die Hydrazone können also

¹⁾ R. PREUSSMANN, C. SATZINGER u. D. SCHMÄHL, *Angew. Chem.* **70**, 743 (1958).

als eine relativ unwirksame „Transportform“ angesehen werden, die erst im Organismus in eine aktivere „Wirkform“ übergeführt werden müßte. Das könnte theoretisch auf zwei Wegen geschehen:

1. Hydrolytische (enzymatische) Spaltung der C=N-Bindung unter Rückbildung von N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin als „Wirkform“.

2. Enzymatische Hydrierung der C=N-Bindung unter Bildung von N.N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-(arylmethyl)-hydrazinen als „Wirkform“.

Eine Aussage darüber, ob solche Umsetzungen stattfinden oder nicht, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die Darstellung der Hydrazone erfolgte prinzipiell durch mehrstündiges Kochen alkoholischer Lösungen von äquimolaren Mengen des Aldehyds und N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid. Die N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazone folgender Aldehyde wurden erhalten:

Benzaldehyd, o-Nitrobenzaldehyd, m-Nitrobenzaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, 2,4-Dinitrobenzaldehyd, Pyridin-2-aldehyd, Pyridin-3-aldehyd, Pyridin-4-aldehyd, Indol-3-aldehyd, p-Oxybenzaldehyd, Anisaldehyd, Vanillin, p-Diäthylaminobenzaldehyd, p-Bis-(β -chloräthyl)-aminobenzaldehyd und Terephthaldialdehyd.

Experimenteller Teil

N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid

PREUSSMANN, SATZINGER und SCHMÄHL¹⁾ beschreiben nur allgemein, daß sie diese Verbindung aus N.N-Bis-(β -hydroxyäthyl)-hydrazin sowohl durch vorsichtiges Chlorieren mit POCl₃ wie durch Chlorierung mit SOCl₂ nach vorherigem Schutz der freien NH₂-Gruppe mit dem Phthalyl-Rest erhalten haben. Wir sind wie folgt vorgegangen:

120 g N.N-Bis-(β -hydroxyäthyl)-hydrazin (1 Mol) wurden unter Rühren langsam in 550 ml Phosphoroxchlorid getropft. Die Temperatur wurde durch leichte Kühlung zwischen 40 und 50° gehalten. Nach der Zugabe von etwa 60 g N.N-Bis-(β -hydroxyäthyl)-hydrazin entstand eine breiige Masse, die beim Erhitzen auf 60–70° nach einiger Zeit wieder in Lösung ging. Nach dem Abkühlen auf 40–50° wurde der Rest des N.N-Bis-(β -hydroxyäthyl)-hydrazins weiter langsam zugetropft und dann noch 2 Stunden auf 90° erhitzt.

Die erhaltene gelbe Reaktionslösung wurde im Vakuum zunächst bei 50° Badtemperatur, später kurze Zeit bei 80°, eingeengt. Es blieb ein dickflüssiges, braunes Öl zurück. Dieses wurde unter Rühren in 1500 ml Wasser gegossen und unter Kühlung bei +5° mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Die gelbe Lösung wurde viermal mit je 1200 ml Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroform-Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde unter Kühlung bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet, wobei das rohe N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid in Form hellgelber Blättchen ausfiel.

Ausbeute: 106 g (55% d. Th).

Die Umkristallisation erfolgte in kleinen Portionen aus Butylacetat.

Farblose Blättchen vom Schmp. 131–134° (Lit.¹⁾: 133–135°.

C₄H₁₁Cl₃N₂ (193,5)

ber.: Cl 54,97; N 14,48;

gef.: Cl 54,77; N 14,47.

Benzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid

10,6 g Benzaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols im Vakuum blieb ein Öl zurück, das allmählich kristallisierte. Die Kristallmasse wurde auf Ton im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 17 g (60% d. Th.)

Aus Benzol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 65–68°, die das Hydrochlorid des Benzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazons darstellen.

$C_{11}H_{15}Cl_3N_2$ (281,6)

ber.: C 46,91; H 5,37; Cl 37,77; N 9,95;

gef.: C 46,74; H 5,39; Cl 37,66; N 10,09.

Das Hydrochlorid ergibt mit Wasser eine stark saure Lösung, aus der sich durch Hydrolyse das ölige Benzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon abscheidet.

p-Nitrobenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

15,1 g p-Nitrobenzaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entstand eine ölige Schicht, die langsam kristallisierte.

Ausbeute: 20 g (69% d. Th.)

Aus Methanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 80–81°.

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (290,2)

ber.: C 45,53; H 4,52; Cl 24,43; N 14,48;

gef.: C 45,51; H 4,72; Cl 24,72; N 14,67.

o-Nitrobenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

Analog der vorstehenden Verbindung.

Ausbeute: 22 g (76% d. Th.)

Aus Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 70°.

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (290,2)

ber.: C 45,53; H 4,52; Cl 24,43; N 14,48;

gef.: C 45,88; H 4,63; Cl 24,05; N 14,51.

m-Nitrobenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

Analog der vorstehenden Verbindung.

Ausbeute: 23 g (79% d. Th.)

Aus Methanol gelbe Kristalle vom Schmp. 75°.

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (290,2)

ber.: C 45,53; H 4,52; Cl 24,43; N 14,48;

gef.: C 45,60; H 4,66; Cl 24,00; N 14,67.

2,4-Dinitrobenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

19,6 g 2,4-Dinitrobenzaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen schied sich eine ölige Schicht ab, die langsam kristallisierte.

Ausbeute: 17 g (51% d. Th.)

Aus Methanol braungelbe Kristalle vom Schmp. 94°.

$C_{11}H_{12}Cl_2N_4O_4$ (335,2)

ber.: C 39,42; H 3,61; Cl 21,16; N 16,72;

gef.: C 39,14; H 3,70; Cl 21,24; N 16,90.

Pyridin-2-aldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid

10,7 g Pyridin-2-aldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols im Vakuum blieb ein dickflüssiges Öl zurück, das allmählich kristallisierte.

Ausbeute: 12 g (43% d. Th.)

Aus Dioxan gelbe Kristalle vom Schmp. 126–128°.

$C_{10}H_{14}Cl_2N_3$ (282,6)

ber.: C 42,50; H 5,00; Cl 37,64; N 14,87;

gef.: C 42,38; H 5,07; Cl 37,72; N 14,77.

Pyridin-3-aldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid

10,7 g Pyridin-3-aldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols im Vakuum erhielt man 22 g (78% d. Th.) des Produkts.

Aus Isopropanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 153–154°.

$C_{10}H_{14}Cl_2N_3$ (282,6)

ber.: C 42,50; H 5,00; Cl 37,64; N 14,87;

gef.: C 42,63; H 5,00; Cl 37,55; N 14,76.

Pyridin-4-aldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid

Analog der vorstehenden Verbindung.

Ausbeute: 20 g (71% d. Th.)

Aus Isopropanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 194–196°.

$C_{10}H_{14}Cl_2N_3$ (282,6)

ber.: C 42,50; H 5,00; Cl 37,64; N 14,87;

gef.: C 42,66; H 5,05; Cl 37,03; N 15,07.

Indol-3-aldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid

14,6 g Indol-3-aldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das nach dem Abdestillieren des Methanols verbleibende braune Öl kristallisierte langsam.

Ausbeute: 20 g (63% d. Th.)

Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 151–153°.

$C_{13}H_{16}Cl_2N_3$ (320,7)

ber.: C 48,69; H 5,03; Cl 33,17; N 13,10;

gef.: C 48,90; H 5,06; Cl 32,86; N 13,09.

p-Oxybenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

12,2 g p-Oxybenzaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols im Vakuum wurde das verbleibende Öl

durch Verreiben mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Das so erhaltene Produkt erwies sich als Hydrochlorid des p-Oxybenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazons.

Ausbeute: 23 g (77% d. Th.).

Aus Essigester erhält man schwach ockerfarbene Kristalle vom Schmp. 102–104°.

$C_{11}H_{15}Cl_3N_2O$ (297,6)

ber.: C 44,39; H 5,08; Cl 35,74; N 9,41;

gef.: C 44,27; H 5,08; Cl 35,41; N 9,56.

Zur Herstellung des freien Hydrazons wurden 3 g p-Oxybenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid (0,01 Mol) in 5 ml Äthanol gelöst und mit verd. wäßriger Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Das zunächst ausfallende Öl kristallisierte allmählich.

Ausbeute: 1,6 g (62% d. Th.)

Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Alkohol und Ausfällen mit dem 4fachen Volumen Wasser.

Farblose Kristalle vom Schmp. 81–82°.

$C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ (261,2)

ber.: C 50,58; H 5,40; Cl 27,15; N 10,72;

gef.: C 50,58; H 5,33; Cl 27,23; N 10,70.

p-Methoxybenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

13,6 g Anisaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das nach dem Einengen im Vakuum verbleibende Öl wurde in warmem Äthanol gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte das Hydrazon aus.

Ausbeute: 16 g (58% d. Th.)

Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 64°.

$C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ (275,2)

ber.: C 52,37; H 5,86; Cl 25,77; N 10,18;

gef.: C 52,45; H 5,94; Cl 25,42; N 10,37.

3-Methoxy-4-oxybenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon

15,2 g Vanillin (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das nach dem Einengen im Vakuum verbleibende Öl kristallisierte beim Behandeln mit Wasser und etwas Dioxan.

Ausbeute: 20 g (69% d. Th.)

Zur Reinigung wurde das Produkt in Äthanol gelöst und durch Zugabe von Wasser wieder ausgefällt.

Farblose Kristalle vom Schmp. 49–50°.

$C_{12}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (291,2)

ber.: C 49,50; H 5,54; Cl 24,35; N 9,62;

gef.: C 49,42; H 5,51; Cl 24,28; N 9,36.

p-Diäthylaminobenzaldehyd-N.N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon-pikrat

17,7 g p-Diäthylaminobenzaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde das zurückbleibende Öl in wenig Äthanol gelöst, mit verd. wäßriger Sodalösung schwach alkalisch gemacht und 3mal

mit je 200 ml Äther ausgeschüttelt, der ätherische Extrakt mit Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Hydrazone bildet ein dickflüssiges braunes Öl, das in 100 ml Äthanol gelöst und mit 23 g Pikrinsäure (0,1 Mol) in 100 ml Äthanol zum Sieden erhitzt wurde. Beim Abkühlen schied sich das Pikrat als braungelbes Öl ab, das langsam kristallisierte.

Ausbeute an Pikrat: 42 g (77% d. Th.)

Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 108–110°.

$C_{21}H_{26}Cl_2N_6O_7$ (545,4)

ber.: C 46,24; H 4,81; Cl 13,00; N 15,40;

gef.: C 46,27; H 4,87; Cl 12,90; N 15,79.

p-Bis-(β-chloräthyl)-aminobenzaldehyd-N.N-bis-(β-chloräthyl)-hydrazon

24,6 g p-Bis-(β-chloräthyl)-aminobenzaldehyd (0,1 Mol) und 19,4 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisierten langsam 24 g des Dihydrizons (62% d. Th.) aus.

Aus Äthanol fast farblose Kristalle vom Schmp. 88°.

$C_{15}H_{21}Cl_4N_3$ (385,2)

ber.: C 46,77; H 5,50; Cl 36,82; N 10,91;

gef.: C 46,80; H 5,55; Cl 36,91; N 10,93.

Terephthaldialdehyd-bis-[N.N-bis-(β-chloräthyl)-hydrazon]

13,4 g Terephthalaldehyd (0,1 Mol) und 33,8 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,2 Mol) wurden in 200 ml Methanol gelöst und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum auf die Hälfte des Volumens fielen 24 g des Dihydrizons (58% d. Th.) aus.

Aus Äthanol braun-orangefarbene Kristalle vom Schmp. 117–118°.

$C_{16}H_{22}Cl_4N_4$ (412,2)

ber.: C 46,62; H 5,38; Cl 34,40; N 13,59;

gef.: C 46,77; H 5,38; Cl 34,29; N 13,67.

Herrn H. WILLITZER danken wir für experimentelle Mitarbeit.

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

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

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Januar 1961.