

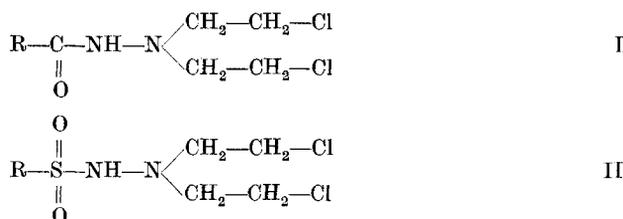
# N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazide verschiedener Carbonsäuren und Sulfonsäuren

Von WERNER SCHULZE und GERHARD LETSCH

## Inhaltsübersicht

Durch Umsetzung von N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin mit Säurechloriden werden die entsprechenden Hydrazide hergestellt. Sie stellen möglicherweise Transportformen des cytostatisch wirksamen N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazins dar.

N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin ist erstmals von PREUSSMANN, SATZINGER und SCHMÄHL<sup>1)</sup> beschrieben und auf seine cytostatische Wirksamkeit an Rattentumoren getestet worden. Wir haben dieses Hydrazinderivat nun mit verschiedenen Säurechloriden von Carbonsäuren und Sulfonsäuren in die entsprechenden Hydrazide I bzw. II übergeführt.



Die Darstellung dieser Verbindungen verfolgt den Zweck, das N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin in eine geeignete Transportform zu überführen, in der die Reaktionsfähigkeit der Stickstofflostgruppen zunächst nur gering ist und aus der dann im Organismus das freie, cytostatisch wirksame N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin wieder gebildet werden kann. Unter den gleichen Gesichtspunkten haben wir bereits in einer vorangegangenen Arbeit Hydrazone aus N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin und aromatischen Aldehyden hergestellt<sup>2)</sup>.

Die Freisetzung des N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazins als aktive Wirkform aus den Hydraziden im Organismus kann nur durch hydroly-

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

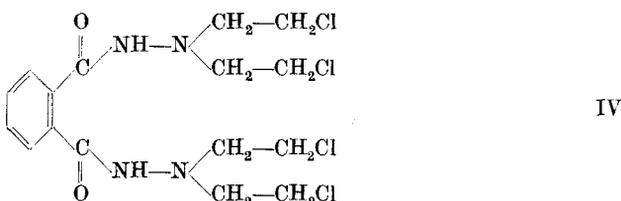
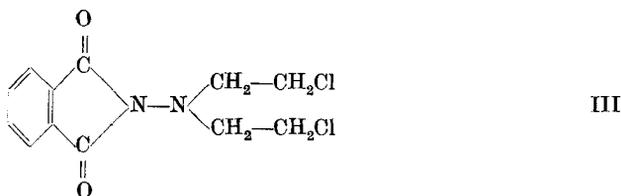
<sup>2)</sup> W. SCHULZE u. G. LETSCH, *J. prakt. Chem.* [4] **14**, 11 (1961).

tische Spaltung erfolgen. Theoretisch müßten sich die Carbonsäurehydrazide dabei leichter spalten lassen als die Sulfonsäurehydrazide. Sie müßten demzufolge auch die besseren Ergebnisse bei der Prüfung der cytostatischen Wirksamkeit zeigen. Über die Testergebnisse kann jedoch erst später berichtet werden.

Zur Darstellung der Hydrazide aus den Säurechloriden und N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin wurden drei verschiedene Methoden angewendet:

1. Umsetzung in wäßrig-alkalischer Lösung nach SCHOTTEN-BAUMANN unter Zusatz von Äther,
2. Umsetzung in Pyridin,
3. Umsetzung in Äther unter Zusatz von Triäthylamin als HCl-Abfänger.

Bei der Reaktion mit Phthalylchlorid entsteht im allgemeinen das N<sup>1</sup>.N<sup>1</sup>-Phthalyl-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazin (III). Um das Phthal säure-di-[N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid] (IV) zu erhalten, muß man eine stark verdünnte ätherische Lösung des Säurechlorids zu einer konzentrierten wäßrigen Lösung des Hydrazins tropfen.



Alle anderen Reaktionen verliefen eindeutig zu den erwarteten Produkten.

### Experimenteller Teil

#### Essigsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid<sup>1)2)</sup> (0,05 Mol) wurden in 50 ml Wasser gelöst und mit 50 ml Äther überschichtet. Unter Rühren wurden 3,9 g Acetylchlorid (0,05 Mol) und so viel 4 n-Natronlauge zugetropft, daß die Lösung immer schwach alkalisch blieb. Die Temperatur wurde durch Kühlung zwischen 25 und 30° gehalten. Nach 2 Stunden wurde die ätherische Schicht abgetrennt, die wäßrige Schicht noch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert und die ätherischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man 4 g (40% d. Th.) des Hydrazids. Aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 79–80°.



ber.: C 36,19; H 6,08; Cl 35,62; N 14,07;

gef.: C 36,34; H 5,98; Cl 35,85; N 14,20.

### Cyanessigsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch gemacht und mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Zu der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung wurden unter Rühren gleichzeitig 5,2 g Cyanacetylchlorid (0,05 Mol) und 5,1 g Triäthylamin (0,05 Mol) zugetropft. Die Temperatur wurde zwischen 25 und 30° gehalten. Nach 2 Stunden wurde das ausgefallene Gemisch von Triäthylaminhydrochlorid und Cyanessigsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid abgesaugt, mit Wasser behandelt und das dabei zurückbleibende braune Öl abgetrennt. Nach Verreiben mit Isopropanol trat langsam Kristallisation ein. Ausbeute 4 g (36% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 86–87°.



ber.: C 37,51; H 4,95; Cl 31,65; N 18,75

gef.: C 37,49; H 4,89; Cl 31,56; N 18,70.

### Kohlensäureäthylester-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid (N<sup>1</sup>.N<sup>1</sup>-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-N<sup>2</sup>-carbonsäure-äthylester)

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden in 100 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 5,4 g Chlorkohlensäureäthylester (0,05 Mol) zugetropft. Die Temperatur wurde durch Kühlung zwischen 25 und 30° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde nach einer Stunde in Eiswasser gegossen und mit Salzsäure schwach angesäuert. Das Hydrazid fiel in Form farbloser Flocken aus. Ausbeute 9,5 g (83% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der vierfachen Menge Wasser. Farblose Kristalle vom Schmp. 80°.



ber.: C 36,69; H 6,16; Cl 30,96; N 12,23;

gef.: C 36,69; H 6,20; Cl 30,65; N 12,34.

### Oxalsäure-bis-[N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid]

20 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden mit 6,4 g Oxalylchlorid (0,05 Mol) in Pyridin entsprechend vorstehender Verbindung umgesetzt. Ausbeute 15 g (82% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Dimethylformamid und Ausfällen in der Kälte mit der vierfachen Menge Äthanol. Farblose Nadeln vom Schmp. 231–233°.



ber.: C 32,63; H 4,93; Cl 38,53; N 15,23;

gef.: C 32,71; H 4,92; Cl 38,51; N 15,04.

### Malonsäure-bis-[N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid]

30 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,15 Mol) wurden in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch gemacht und mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Zu der mit Natrium-

sulfat getrockneten ätherischen Lösung des N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazins wurden unter Rühren gleichzeitig 7,1 g Malonylchlorid (0,05 Mol) und 10,1 g Triäthylamin (0,1 Mol) zugetropft. Die Temperatur wurde durch Kühlung zwischen 25 und 30° gehalten. Nach 2 Stunden wurde das ausgefallene Gemisch von Triäthylaminhydrochlorid und Malonsäure-bis-[N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid] mit Wasser behandelt und der ungelöst bleibende Kristallbrei auf Ton getrocknet. Ausbeute 4 g (21% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der vierfachen Menge Wasser. Farblose Kristalle vom Schmp. 115–116°.



ber.: C 34,57; H 5,28; Cl 37,12; N 14,67;

gef.: C 34,63; H 5,51; Cl 36,40; N 14,84.

### Phenyllessigsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden mit 7,5 g Phenylacetylchlorid (0,05 Mol) analog der Reaktion mit Acetylchlorid umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man 7 g (50% d. Th.) des Hydrazids. Aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 75–76°.



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

gef.: C 52,75; H 5,92; Cl 26,07; N 10,30.

### Benzoessäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden mit 7 g Benzoylchlorid (0,05 Mol) analog vorstehender Verbindung umgesetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausbeute 12,5 g (96% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der dreifachen Menge Wasser. Farblose Nadeln vom Schmp. 101–102°.



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

gef.: C 50,48; H 5,40; Cl 27,14; N 11,08.

### N<sup>1</sup>.N<sup>1</sup>-Phthalyl-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazin

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden mit 10 g Phthalylchlorid (0,05 Mol) analog vorstehender Verbindung umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man 8 g (56% d. Th.) des Hydrazids. Aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle vom Schmp. 62–63°.



ber.: C 50,20; H 4,21; Cl 24,70; N 9,76;

gef.: C 50,27; H 4,37; Cl 24,43; N 9,77.

### Phthalsäure-di-[N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid]

20 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,1 Mol) wurden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren eine Lösung von 10,1 g Phthalylchlorid (0,05 Mol) in 350 ml Äther und soviel 4 n Natronlauge zugetropft, daß die Lösung immer schwach alkalisch blieb. Die Zugabe erfolgte in 30 Minuten bei 25–30°. Nach zwei Stunden wurde die ätheri-

sche Schicht abgetrennt, noch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert und die ätherischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein gelbes zähflüssiges Öl zurück, das langsam kristallisierte. Ausbeute 12 g (54% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 158°.

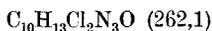


ber.: C 43,26; H 4,99; Cl 31,93; N 12,61;

gef.: C 43,38; H 5,25; Cl 31,93; N 12,66.

### Nicotinsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden in 100 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 7 g Nicotinoylchlorid (0,05 Mol) zugetropft. Die Temperatur wurde durch Kühlung zwischen 25 und 30° gehalten. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, in Eiswasser gegossen, mit Sodälösung schwach alkalisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum eingengt. Ausbeute 7 g (54% d. Th.). Aus Äther farblose Kristalle vom Schmp. 99–100°.



ber.: C 45,82; H 5,00; Cl 27,06; N 16,03;

gef.: C 45,69; H 5,10; Cl 27,07; N 15,72.

### Isonicotinsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

Aus Isonicotinoylchlorid analog vorstehender Verbindung. Ausbeute 7,5 g (57% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der vierfachen Menge Wasser. Farblose Kristalle vom Schmp. 111–112°.

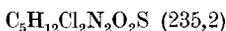


ber.: C 45,82; H 5,00; Cl 27,06; N 16,03;

gef.: C 45,92; H 5,05; Cl 27,06; N 16,28.

### Methansulfonsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden mit 5,8 g Methansulfochlorid (0,05 Mol) in Pyridin analog vorstehender Verbindung umgesetzt. Das beim Eingießen der Reaktionsmischung in Eiswasser und Ansäuern mit HCl ausgefallene braune Öl kristallisierte nach einigen Tagen. Ausbeute 6,5 g (55% d. Th.). Aus Isopropanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle vom Schmp. 82–83°.



ber.: C 25,54; H 5,15; Cl 30,17; N 11,92; S 13,64;

gef.: C 25,86; H 5,14; Cl 30,04; N 11,92; S 13,60.

### Benzolsulfonsäure-N.N-bis-(β-chloräthyl)-hydrazid

10 g N.N-Bis-(β-chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden in 100 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 8,8 g Benzolsulfochlorid (0,05 Mol) zugetropft. Die Temperatur wurde 30 Minuten bei 40° und 15 Minuten bei 70° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit Salzsäure schwach angesäuert. Das ausgeschiedene braune Öl kristallisierte nach einiger Zeit. Ausbeute 10 g (67% d. Th.). Die

Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der dreifachen Menge Wasser. Farblose Kristalle vom Schmp. 84°.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (297,2)

ber.: C 40,41; H 4,75; Cl 23,86; N 9,42; S 10,79;

gef.: C 40,30; H 4,74; Cl 23,85; N 9,57; S 10,88.

### **p-Toluolsulfonsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazid**

10 g N.N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) wurden mit 9,5 g p-Toluolsulfochlorid (0,05 Mol) in Pyridin bei 30–35° umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und angesäuert, wobei sich ein dunkles Öl abschied. Dieses wurde in Äther aufgenommen, die wäßrige Schicht noch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert und die vereinigten ätherischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein braunes Öl zurück, das langsam kristallisierte. Ausbeute 8 g (52% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der vierfachen Menge Wasser. Farblose Kristalle vom Schmp. 79°.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (311,2)

ber.: C 42,45; H 5,19; Cl 22,79; N 9,00; S 10,31;

gef.: C 42,76; H 5,25; Cl 22,87; N 9,40; S 10,51.

### **p-Acetaminobenzolsulfonsäure-N<sup>2</sup>.N<sup>2</sup>-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazid**

10 g N.N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,05 Mol) und 11,7 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid (0,05 Mol) wurden in Pyridin analog vorstehender Verbindung umgesetzt. Ausbeute 14 g (79% d. Th.). Die Reinigung des braunen Rohprodukts erfolgte durch Lösen in wenig heißem Äthanol und Ausfällen in der Kälte mit der vierfachen Menge Wasser. Farblose Kristalle vom Schmp. 138–140°.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (354,3)

ber.: C 40,68; H 4,84; Cl 20,02; N 11,86; S 9,05;

gef.: C 40,77; H 4,87; Cl 20,05; N 11,73; S 9,07.

Herrn HORST WILLITZER sind wir für experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

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 26. Mai 1961.