

Über Hydrazone aus N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin und α -Ketocarbonsäuren und deren Hydrierung zu α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-carbonsäuren

Von WERNER SCHULZE und GERHARD LETSCH

Inhaltsübersicht

Von fünf α -Ketocarbonsäuren wurden durch Reaktion mit N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin die entsprechenden Hydrazone erhalten. Die Hydrazone der Brenztraubensäure, α -Ketobuttersäure und α -Ketovaleriansäure ließen sich mit PtO_2/H_2 zu den α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-carbonsäuren hydrieren. Bei den Hydrazonen der Glyoxylsäure und Phenylglyoxylsäure gelang die Hydrierung nicht.

Durch Reaktion von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin mit Aldehyden und Ketonen ist bereits eine Anzahl von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazonen hergestellt worden¹⁻³). Die von uns²⁾³) beschriebenen Hydrazone zeigten bis auf wenige Ausnahmen am EHRlich-Ascites-Tumor der weißen Maus nur eine geringe cytostatische Wirksamkeit (die Ergebnisse werden an anderer Stelle mitgeteilt). Zu ähnlichen Ergebnissen kam PREUSSMANN¹⁾ bei der Prüfung seiner Hydrazone am Yoshida-Sarkom der Ratte. In den Hydrazonen ist die Reaktionsfähigkeit der Halogenatome durch den Elektronensog der C=N-Bindung vermindert. Eine Hydrierung dieser Doppelbindung würde wieder zu reaktionsfähigeren und damit auch biologisch wirksameren Verbindungen führen, findet aber offenbar in vivo nicht statt.

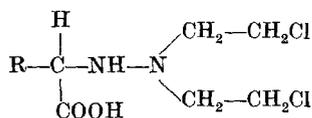
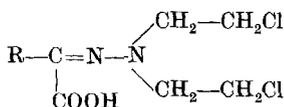
PREUSSMAN¹⁾ fand, daß das Brenztraubensäureäthylester-N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon als eine der wenigen Ausnahmen eine gute cytostatische Wirksamkeit besitzt. Es ist zugleich das wirksamste Hydrazon der PREUSSMANNschen Reihe und wirksamer als die Grundsubstanz N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin. PREUSSMANN vermutet, daß diese gute biologische Wirksamkeit durch die Brenztraubensäure als physiologisches Trägermolekül bedingt ist. Es ist aber auch denkbar, daß dieses Hydrazon als Analoges

¹⁾ R. PREUSSMANN, Arzneimittelforsch. **12**, 260 (1962).

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

³⁾ W. SCHULZE u. G. LETSCH, J. prakt. Chem. [4] **17**, 21 (1962).

einer α -Iminocarbonsäure im Gegensatz zu den anderen Hydrazonen in vivo hydriert werden kann. Die dabei — nach Verseifung des Äthylesters — entstehende α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-propionsäure läßt als möglicher Aminosäure-Antagonist mit gleichzeitiger Stickstofflostwirkung eine gute cytostatische Wirksamkeit erwarten. Es wurde deshalb versucht, diese und andere α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-carbonsäuren herzustellen. Zu diesem Zwecke wurden die aus verschiedenen α -Ketosäuren und N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin erhaltenen Hydrazone mit PtO_2/H_2 in methanolischer Lösung hydriert. Die N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazone der Brenztraubensäure, α -Ketobuttersäure und α -Ketovaleriansäure ergaben dabei in guter Ausbeute die entsprechenden α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-carbonsäuren. Das Hydraxon der Glyoxylsäure ließ sich nicht hydrieren. Das Hydraxon der Phenylglyoxylsäure nahm nur langsam Wasserstoff auf. Als Reaktionsprodukt wurde ein zähes Öl erhalten, aus dem noch eine geringe Menge unverändertes Hydraxon isoliert werden konnte. Das Hydrierungsprodukt hatte nicht die Eigenschaften einer Hydrazinocarbonsäure. Der auftretende Geruch nach Phenylelessigsäure deutet auf eine hydrierende Spaltung der eventuell intermediär entstandenen Hydrazinosäure in Phenylelessigsäure und N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin. Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen gibt die folgende Tabelle:



Lfd. Nr.	R	Schmp.
I	H	101°
II	C_6H_5	90—92°
III	CH_3	Öl
IV	C_2H_5	Öl
V	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	Öl

Lfd. Nr.	R	Schmp.
VI	CH_3	128—130°
VII	C_2H_5	109—111°
VIII	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	99—101°

Die Hydrazone lösen sich erwartungsgemäß in verdünnter Alkalilauge, aber nicht in verdünnter Mineralsäure. Die in Wasser ebenfalls praktisch unlöslichen Hydrazinosäuren lösen sich dagegen sowohl in Lauge wie in Säure. Beim Neutralisieren der sauren Lösung fallen die Hydrazinosäuren wieder aus. Auch aus einer frisch bereiteten alkalischen Lösung fällt VI beim Neutralisieren im allgemeinen wieder aus, bei VII und VIII wird jedoch das Chlor infolge seiner großen Reaktionsfähigkeit bereits so schnell abgespalten, daß beim Neutralisieren meist keine Fällung mehr eintritt. (Die entstehenden α -[N,N-Bis-(β -hydroxyäthyl)-hydrazino]-carbonsäuren sind auf Grund ihrer OH-Gruppen offenbar wasserlöslich.)

Im UR-Spektrum weist Glyoxylsäure-N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon eine ν C=N bei 1540 und eine ν C=O bei 1690 cm^{-1} auf. In der α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-propionsäure ist die ν C=O auf 1575 cm^{-1} erniedrigt, was auf das Vorliegen eines inneren Salzes wie bei den α -Aminosäuren deutet.

Für experimentelle Mitarbeit danken wir Herrn J. HASCHKE. Herrn Dipl.-Chem. H. FRITZSCHE danken wir für die Aufnahme und Diskussion der UR-Spektren und der Abt. Organische Analyse für die Ausführung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

α -Ketovaleriansäure

Die Darstellung erfolgte über das Diäthylamid analog der Darstellung von α -Ketobuttersäure nach BARRÉ⁴). Aus Propylmagnesiumbromid und Oxalsäureäthylesterdiäthylamid wurde nach dem Verfahren von BARRÉ⁴) das

α -Ketovaleriansäurediäthylamid

als farblose Flüssigkeit vom $K_{p_{12}}$ 109–112° in 59proz. Ausbeute erhalten.

$C_9H_{17}NO_2$ (171,2) ber.: N 8,18;
gef.: N 8,68.

17,1 g des Diäthylamids (0,1 Mol) wurden mit 200 ml 25proz. Salzsäure $1\frac{1}{2}$ Stunden zum Sieden erhitzt und wie bei BARRÉ⁴) aufgearbeitet. Es wurden 8,6 g (74% d. Th.) α -Ketovaleriansäure als farblose Flüssigkeit vom $K_{p_{12}}$ 77–78° erhalten.

Glyoxylsäure-N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon (I)

23,2 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,12 Mol) wurden in 150 ml Wasser gelöst, und unter Rühren wurden 40 ml einer etwa 20proz. wäßrigen Glyoxylsäurelösung (etwa 0,1 Mol) und soviel Natronlauge zugetropft, daß die Reaktionsmischung immer schwach alkalisch blieb. Die Temperatur wurde $1\frac{1}{2}$ Stunden zwischen 20 und 25° gehalten. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert und das sich ölig abscheidende Hydrazon dreimal mit je 80 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit Calciumchlorid wurde das Chloroform im Vakuum abdestilliert, wobei das Hydrazon als fester farbloser Rückstand zurückblieb. Rohausbeute: 11,1 g (etwa 52% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Methanol, Füllen mit Wasser und Trocknen über P_2O_5 . Farblose Kristalle vom Schmp. 101°.

$C_6H_{10}Cl_2N_2O_2$ (213,1) ber.: C 33,81; H 4,73; Cl 33,28; N 13,14;
gef.: C 34,07; H 4,68; Cl 33,48; N 13,44.

UR-Spektrum (KBr-Preßling): ν C=N bei 1540 cm^{-1}
 ν C=O bei 1690 cm^{-1} .

Phenylglyoxylsäure-N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon (II)

23,2 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,12 Mol) wurden in 150 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 15 g Phenylglyoxylsäure (0,1 Mol) in 30 ml Wasser entsprechend vorstehender Verbindung umgesetzt. Das nach Ansäuern,

⁴) R. BARRÉ, Ann. Chimie [10] 9, 229 bzw. 221 (1928).

Extrahieren und Einengen zurückbleibende zähflüssige Öl wurde mit wenig Wasser und Alkohol verrieben, wobei Kristallisation eintrat. Rohausbeute: 20,0 g (69% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Äthanol, Fällern mit Wasser und Trocknen über P_2O_5 . Farblose Kristalle vom Schmp. 90—92°.

$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (289,2) ber.: C 49,84; H 4,88; Cl 24,52; N 9,68;
gef.: C 49,89; H 5,00; Cl 24,86; N 9,84.

α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-propionsäure (VI)

23,2 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,12 Mol) wurden in 150 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 8,8 g Brenztraubensäure (0,1 Mol) in 20 ml Wasser wie bei I beschrieben umgesetzt. Das sich ölig abscheidende Hydrazon wurde in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Es blieben 13,0 g des gelblichen öligen Hydrazons III zurück. Das Produkt wurde in 400 ml absolutem Methanol gelöst, von wenig Rückstand abfiltriert und unter mechanischem Schütteln mit Platindioxyd als Katalysator bei Normaldruck und 25° hydriert, wobei innerhalb 60 Minuten die theoretische Menge an Wasserstoff aufgenommen wurde. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vakuum eingeeengt, wobei 12,1 g VI (53% d. Th.) als weiße Kristallmasse zurückblieben. Mitunter scheidet sich das Produkt schon nach Beendigung der Hydrierung aus dem Methanol ab und muß durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht werden. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Äthanol, Fällern mit Wasser und Trocknen über P_2O_5 . Farblose Kristalle vom Schmp. 128 bis 130°.

$C_7H_{14}Cl_2N_2O_2$ (229,1) ber.: C 36,69; H 6,16; Cl 30,96; N 12,23;
gef.: C 37,04; H 6,08; Cl 31,01; N 12,27.

UR-Spektrum (KBr-Preßling, Nujol): ν C=O bei 1575 cm^{-1} (inneres Salz).

α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-buttersäure (VII)

23,2 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,12 Mol) und 10,2 g α -Keto-buttersäure (0,1 Mol) wurden analog I umgesetzt. Es wurden 15,3 g des Hydrazons IV in Form eines gelblichen Öles erhalten. Die Hydrierung erfolgte wie bei VI und ergab 15,1 g VII (62% d. Th.) in Form einer weißen Kristallmasse.

Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Äthanol, Fällern mit Wasser und Trocknen über P_2O_5 . Farblose Kristalle vom Schmp. 109—111°.

$C_8H_{16}Cl_2N_2O_2$ (243,1) ber.: C 39,52; H 6,64; Cl 29,17; N 11,53;
gef.: C 39,44; H 6,56; Cl 29,51; N 11,76.

Bei der Hydrierung muß auf die Verwendung von absolutem Methanol geachtet werden. Bei Anwesenheit entsprechender Wassermengen kann als Nebenprodukt eine in Methanol schwer lösliche Verbindung entstehen, die nach Analyse und Eigenschaften das Hydrochlorid der α -[N-(β -chloräthyl)-N-(β -hydroxyäthyl)-hydrazino]-buttersäure sein könnte.

α -[N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazino]-valeriansäure (VIII)

23,2 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (0,12 Mol) und 11,6 g α -Ketova-leriansäure (0,1 Mol) wurden analog I umgesetzt. Es wurden 15,5 g des Hydrazons V in Form eines gelblichen Öls erhalten, die bei der Hydrierung (s. VI) 15,2 g VIII (59% d. Th.) ergaben.

Die Reinigung erfolgte durch Lösen in wenig Äthanol und Fällen mit Wasser. Das abgeseugte Produkt hält viel Wasser zurück. Zur schnelleren Entfernung des Wassers wurde in Äthanol gelöst, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Anschließend erfolgte Trocknung über P_2O_5 . Farblose Kristalle vom Schmp. 99—101°.

$C_9H_{18}Cl_2N_2O_2$ (257,2) ber.: C 42,03; H 7,05; Cl 27,57; N 10,89;
gef.: C 41,83; H 7,04; Cl 27,41; N 11,30.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Februar 1963.