

## Über die Reaktion von DL-Glycerinaldehyd und seinem Diäthylacetal mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin

Von W. SCHULZE und G. LETSCH

### Inhaltsübersicht

Aus einer wäßrigen Lösung von monomerem DL-Glycerinaldehyd wird durch Reaktion mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin in schwach alkalischem Medium das entsprechende Hydrazon in nicht analysenreinem Zustand gewonnen. DL-Glycerinaldehyd wie auch sein Diäthylacetal bilden dagegen beim Erhitzen mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid in methanolischer Lösung in mäßiger Ausbeute  $\beta$ -[N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazino]-acrolein-N,N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid (I), dessen Struktur durch Synthese aus  $\beta$ -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal und N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid bewiesen wurde. Zur Bildung von I wird eine Dehydratisierung des Glycerinaldehyds bzw. seines Acetals unter Eliminierung der  $\alpha$ -ständigen OH-Gruppe angenommen, wobei intermediär  $\beta$ -Hydroxyacrolein bzw. ein Derivat davon entsteht. Methylglyoxal, das bisher als einziges Dehydratisierungsprodukt des Glycerinaldehyds bekannt ist (Eliminierung der  $\beta$ -ständigen OH-Gruppe), und auch 1,3-Dihydroxyaceton liefern unter gleichen Bedingungen kein I. Dagegen tritt, besonders stark bei der Umsetzung mit Dihydroxyaceton, eine Spaltung der N—N-Bindung des Hydrazin-Lostes ein.

Glycerinaldehyd hat in letzter Zeit erhebliches Interesse von seiten der Krebstherapie gewonnen<sup>1) 2)</sup>, vor allem durch die Mitteilung von WARBURG und Mitarbeitern. Allerdings ist ihre Feststellung seiner therapeutischen Wirksamkeit beim Ehrlich-Ascites-Carcinom der weißen Maus nicht unwidersprochen geblieben<sup>3)</sup>.

Nach WARBURG zeigen die beiden optischen Isomeren etwas unterschiedliche Resultate<sup>2)</sup>. Da D-Glycerinaldehyd die Glykolyse wesentlich schwächer hemmt als der L-Aldehyd, cytostatisch aber sogar etwas wirksamer ist, wurde von WARBURG<sup>2)</sup> die Gärungshemmung nicht als Ursache der cytostatischen Wirkung angesehen. DREWS<sup>4)</sup> dagegen sieht in der Hemmung der

<sup>1)</sup> A. C. SARTORELLI, E. J. SCHOOLAR u. P. F. KRUSE, Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **104**, 266 (1960).

<sup>2)</sup> O. WARBURG, K. GAWEHN, A. W. GEISSLER u. S. LORENZ, Z. klin. Chem. **1**, 175 (1963).

<sup>3)</sup> G. BRUNS, W. JUNGSTAND u. H. KNÖLL, Naturwiss. **51**, 560 (1964).

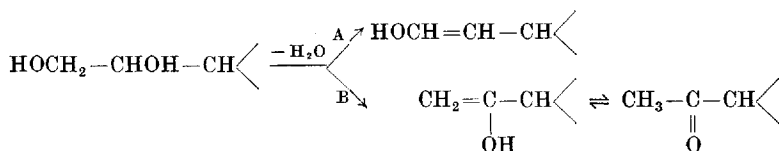
<sup>4)</sup> J. DREWS, Naturwiss. **51**, 515 (1964).



auch I als Acrolein- und nicht als Malondialdehyd-Derivat vorliegen, da sich in der Acrolein-Form konjugierte Doppelbindungen ausbilden und außerdem bei der Salzbildung 2 energetisch gleichwertige mesomeriefähige Strukturen vorliegen.

I bildet ein in kaltem Wasser schwer lösliches Nitrat, das zur Charakterisierung gut geeignet ist. Die Bildung von I ist denkbar durch Wasserabspaltung aus Glycerinaldehyd oder seinen Derivaten (Acetal, Hydrazone) unter Bildung von  $\beta$ -Hydroxyacrolein oder entsprechenden Derivaten (Gleichung 1, Weg A). Diese Eliminierung der  $\alpha$ -ständigen OH-Gruppe ist überraschend, da vom Glycerinaldehyd bisher nur bekannt ist, daß bei Wasserabspaltung die  $\beta$ -ständige OH-Gruppe eliminiert wird und sich Methylglyoxal bildet (Gleichung 1, Weg B).

Gleichung 1:



Es ist möglich, daß die nach Gleichung 1 A verlaufende Wasserabspaltung nur vom Acetal des Glycerinaldehyds gegeben wird, denn auch bei der Umsetzung von freiem Glycerinaldehyd mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid in methanolischer Lösung könnte sich intermediär eine gewisse Menge Glycerinaldehyd-dimethylacetal gebildet haben, und die Ausbeute an I ist ja auch geringer.

Eine Bildung von I aus Methylglyoxal, das sicher auch in unseren Versuchen das Hauptprodukt der Dehydratisierung von Glycerinaldehyd darstellt, ist nicht zu erwarten. Wir haben auch keine Spur von I bei der Umsetzung von Methylglyoxal mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid in Methanol, unter den gleichen Bedingungen wie bei der Umsetzung von Glycerinaldehyd, gefunden. Dagegen tritt dabei eine geringfügige Spaltung der N--N-Bindung des Hydrazins ein, denn es konnte eine geringe Menge  $\text{NH}_4\text{Cl}$  isoliert werden. Eine überraschend starke Spaltung des Hydrazinmoleküls trat bei der Umsetzung von 1,3-Dihydroxyaceton ein, wobei das Spaltprodukt N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amin-hydrochlorid in einer Menge, die etwa 40% des eingesetzten Hydrazin-Lostes entspricht, isoliert werden konnte. I wurde dagegen ebenfalls nicht gebildet. 1,3-Dihydroxyaceton wurde interessehalber in die Reaktion eingesetzt, da es, besonders biochemisch, in enger Beziehung zum Glycerinaldehyd steht und bei Dehydratisierung ebenfalls Methylglyoxal liefert.

PREUSSMANN<sup>6)</sup> hat aus Methylglyoxal und N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin in acetatgepuffertter Lösung trotz des Mol-Verhältnisses 1:2 nur ein Monohydrizon erhalten. Wir haben versucht, das Dihydrizon durch Umsetzung mit dem Hydrazin-hydrochlorid in Methanol zu gewinnen, ein Verfahren, das beim Glyoxal selbst glatt durchführbar ist<sup>7)</sup>. Es wurde jedoch eine erhebliche Menge des Hydrazins zurückgewonnen, so daß bestenfalls ein Monohydrizon, um dessen Isolierung wir uns aber nicht bemühten, entstanden sein könnte.

Der Abteilung Organische Analyse unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen und Herrn J. HASCHKE für experimentelle Mitarbeit.

### Experimenteller Teil

#### DL-Glycerinaldehyd-N,N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazon

19 g DL-Glycerinaldehyd-diäthylacetal wurden in 40 ml verdünnter Salzsäure (1:4) gelöst und zur Spaltung des Acetals 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurden 20 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (nur etwa 90% der berechneten Menge, um zu vermeiden, daß nicht umgesetzte Hydrazin-Base in das Endprodukt gelangt), gelöst in 50 ml Wasser, zugegeben. Die Mischung wurde mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht (pH 8) und 1 Stunde gerührt. Das ausgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reste des Lösungsmittels wurden im Ölpumpenvakuum entfernt. Es resultierte ein bräunliches Öl, das nicht weiter gereinigt werden konnte. Ausbeute 50–60% d. Th.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (229,1) ber.: C 36,69; H 6,16; N 12,22; Cl 30,95;  
gef.: C 37,61; H 6,13; N 12,89; Cl 32,67.

#### $\beta$ -[N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazino]-acrolein-N,N-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazon-hydrochlorid (I)

a) 6 g DL-Glycerinaldehyd-diäthylacetal und 7 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (Mol-Verhältnis 1:1) wurden in 50 ml Methanol gelöst und 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 500 ml Äther zugegeben. Beim Reiben und Stehen über Nacht kristallisierten etwa 2 g I aus (etwa 30% d. Th., bezogen auf das Hydrazin). Aus wenig Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. etwa 150°C (Zers.), auf vorgeheizter Platte (150°C) Schmp. 154–156°C (Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>5</sub>N<sub>4</sub> (386,6) ber.: C 34,18; H 5,47; N 14,50; Cl 45,86;  
gef.: C 34,27; H 5,47; N 14,37; Cl 45,89.

Nitrat: Aus I und NaNO<sub>3</sub> in wäßriger Lösung, das schwerlösliche Nitrat fällt sofort aus. Farblose Nadeln (aus Wasser) vom Schmp. 142–143°C (Zers.).

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (413,1) ber.: C 31,98; H 5,13; N 16,95; Cl 34,33;  
gef.: C 32,08; H 5,17; N 16,96; Cl 34,24.

<sup>6)</sup> R. PREUSSMANN, Arzneimittel-Forsch. **12**, 260 (1962).

<sup>7)</sup> W. SCHULZE u. G. LETSCH, Chem. Ber. **94**, 2755 (1961).

b) 2,5 g DL-Glycerinaldehyd (kristallin, dimer) und 5,5 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (Mol-Verhältnis 1:1) wurden mit 80 ml Methanol übergossen und 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Der Aldehyd löste sich allmählich auf. Nach dem Abkühlen wurde die braune Lösung mit 1 l Äther versetzt und über Nacht stehengelassen. Neben braunem Teer wurden etwa 0,3 g I isoliert (5% d. Th., bezogen auf das Hydrazin).

c) 11 g  $\beta$ -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal und 24,5 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (Molverhältnis 1:2) wurden in 150 ml Methanol + 2,5 ml Wasser gelöst und 2 Stunden am Rückfluß gekocht (ohne Wasserzusatz verläuft die Reaktion wesentlich langsamer). Nach Zusatz von 1 l Äther und Stehen über Nacht hatten sich 16 g I abgeschieden (65% d. Th.), die aus wenig Äthanol imkristallisiert wurden.

Durch Schmelzpunkte und Misch-Schmelzpunkte der Hydrochloride und Nitrate wurde die Identität der nach a), b) und c) gewonnenen Produkte nachgewiesen.

### Reaktion von Methylglyoxal mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid

a) 3 g Methylglyoxal (aus 1,3-Dihydroxyaceton nach FISCHER und FELDMANN<sup>8)</sup>) und 8 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (Molverhältnis 1:1) wurden in 100 ml Methanol gelöst und 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1 l Äther wurden neben etwas öliger Fällung etwa 0,2 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  erhalten (entspricht einer Spaltung von etwa 10% des eingesetzten Hydrazins). I konnte nicht isoliert werden.

b) 2 g Methylglyoxal und 10,7 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (Molverhältnis 1:2) wurden in 100 ml Methanol 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wurden 2,6 g des Hydrazinhydrochlorids (25% der eingesetzten Menge) zurückgewonnen, daneben wurde ein nicht näher untersuchtes Öl erhalten.

### Reaktion von 1,3-Dihydroxyaceton mit N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid

2,5 g 1,3-Dihydroxyaceton (dimer) und 5,5 g N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid (Molverhältnis 1:1) wurden in 80 ml Methanol 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Die dunkelbraune Lösung wurde mit 300 ml Äther versetzt, wobei sich dunkle Schmierer abschieden. Die Lösung wurde sofort filtriert und mit weiteren 700 ml Äther versetzt. Dabei schied sich 2 g Kristalle ab, die aus Aceton + etwas Äthanol umkristallisiert wurden und sich durch Vergleich (Schmelzpunkte, UR-Spektren) mit authentischem Material als N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amin-hydrochlorid erwiesen. Die isolierte Menge entspricht einer Spaltung von 40% des eingesetzten Hydrazins.

<sup>8)</sup> H. O. L. FISCHER u. L. FELDMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 864 (1929).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 11. März 1965.