

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-alkyl-hydrazine aus N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazonen durch katalytische Hydrierung und durch Reduktion mit Natriumborhydrid

VON WERNER SCHULZE, GERHARD LETSCH UND HARTMUT FRITZSCHE

Inhaltsübersicht

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazone von aliphatischen Ketonen wurden sowohl mit Wasserstoff bei Raumtemperatur und Normaldruck und PtO₂ als Katalysator wie auch mit Natriumborhydrid zu N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-alkyl-hydrazinen hydriert. Natriumborhydrid lieferte in jedem Falle die besseren Ausbeuten. Die N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazone aliphatischer Aldehyde ließen sich dagegen mit keinem der genannten Reduktionsmittel hydrieren.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin zeigt gegenüber N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N-methyl-amin (N-Lost) eine relativ niedrige Chlorabspaltungsgeschwindigkeit. Die Abspaltung des ersten Chloratoms erfolgt sogar langsamer als beim N,N-Bis-(β -chloräthyl)-amin¹⁾. Dementsprechend weist Hydrazin-Lost auch nur eine mittelstarke biologische Wirksamkeit auf. PREUSSMANN¹⁾ gibt die Ergebnisse der Testung an verschiedenen Tumoren der Ratte an. Er fand, daß die Wirksamkeit des Hydrazin-Losts zwar deutlich höher als die des N,N-Bis-(β -chloräthyl)-amins ist, daß die Wirksamkeit von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N-methylamin (N-Lost) und dessen N-Oxid (N-Oxid-Lost) jedoch nicht erreicht wird.

Wir haben nun versucht, die Beweglichkeit der Cl-Atome und damit evtl. die biologische Wirksamkeit zu steigern, indem wir Alkylgruppen am N²-Atom des Hydrazin-Losts eingeführt haben. Es ist zu erwarten, daß die Alkyl-Substitution am N²-Atom auch die Basizität des N¹-Atoms und damit die Reaktionsfähigkeit der β -Chloräthyl-Reste erhöht.

Die Alkyl-Hydrazin-Loste IX—XVI wurden durch Reduktion der C=O-Bindung der Keton-Hydrazone I—VIII gewonnen. Die Reduktion gelang mit Natriumborhydrid bei allen Hydrazonen, während mit H₂/PtO₂ aus dem Hydrazon VII nicht das erwartete Hydrazin, sondern nur ein Gemisch anderer Produkte entstand. NaBH₄ lieferte die Hydrazine in durchweg höheren Ausbeuten und reinerem Zustand. Die Produkte der katalytischen Hydrie-

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

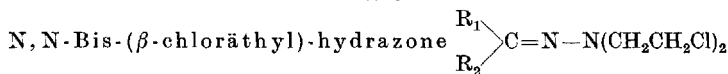
nung enthielten oft Nebenprodukte, die durch Selbstkondensation der Hydrazin-Lost-Basen oder durch Nebenreaktionen bei der Hydrierung entstanden sein könnten, aber nicht näher untersucht wurden. Die Schmelzpunkte der Hydrazin-Hydrochloride sind sehr unscharf und uncharakteristisch. In manchen Fällen ziehen sie sich über 20–30° hin und können zur Beurteilung der Reinheit nicht herangezogen werden. Die Identität der nach beiden Methoden erhaltenen Produkte wurde daher anhand ihrer UR-Spektren untersucht. Dabei konnte auf Verunreinigungen der nach der einen Methode hergestellten Substanzen gegenüber den Produkten der anderen Methode geprüft werden.

Auffallend ist, daß nur die Lost-Hydrazone von Ketonen reduziert werden konnten. Die Lost-Hydrazone von Aldehyden (untersucht wurden die Hydrazone von Formaldehyd, Acetaldehyd und n-Butyraldehyd) ließen sich weder katalytisch noch mit NaBH_4 hydrieren.

Die Herstellung der Hydrazone erfolgte entweder durch Umsetzung von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin mit den Ketonen in schwach alkalischer wäßriger Lösung (Methode A) oder durch Erwärmen von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid mit einem Überschuß Keton (Methode B). Nach A erhält man bei den reaktionsträgeren längerkettigen Ketonen nur geringe Ausbeuten, und die Hydrazone enthalten oft erhebliche Mengen N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin, wenn die Siedepunkte eng beieinander liegen.

Die dargestellten Verbindungen sind in den Tab. 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1



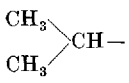
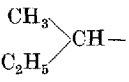
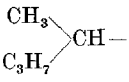
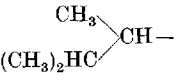
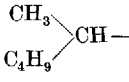
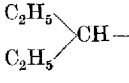

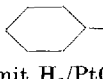
Lfd. Nr.	R ₁	R ₂	Ausgangsketon	Ausbeute %	
				A	B
I	CH ₃	CH ₃	Aceton	60–65	65–70
II	CH ₃	C ₂ H ₅	Methyl-äthyl-keton	55–60*)	85–90
III	CH ₃	C ₃ H ₇	Methyl-n-propyl-	< 30*)	55–60
IV	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	Methyl-isopropyl-	< 30*)	60
V	CH ₃	C ₄ H ₉	Methyl-n-butyl-	—	65
VI	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Diäthyl-	50	70
VII	—(CH ₂) ₄ —		Cyclopentanon	45–55	80–85
VIII	—(CH ₂) ₅ —		Cyclohexanon	60	70–75

*) enthält N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin.

A: Umsetzung in wäßrig-alkalischer Lösung.

B: Umsetzung von Hydrazinlost · HCl mit Keton-Überschuß.

Tabelle 2
 N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-alkyl-hydrazin-hydrochloride
 $R-NH-N(CH_2CH_2Cl)_2 \cdot HCl$

Lfd. Nr.	R	Ausgangs-hydrazon	Ausbeute %	
			C	D
IX		I	70	95
X		II	25	75
XI		III	65	85
XII		IV	45	85
XIII		V	75	85
XIV		VI	10	95
XV		VII	—	75
XVI		VIII	50	85

C: Hydrierung mit H_2/PtO_2
 D: Hydrierung mit $NaBH_4$

Experimenteller Teil

Darstellung der N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazone (I—VIII)

Methode A: Umsetzung der Ketone mit N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin in wäßrig-alkalischer Lösung.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid²⁾ wurde in Wasser gelöst (0,1 Mol in etwa 150 ml Wasser), die Lösung wurde mit verdünnter Natronlauge schwach alkalisch gemacht, und dann wurde die äquimolare Menge des jeweiligen Ketons unter Rühren zugegropft. Die Mischung wurde 2 Stunden gerührt und wenn nötig durch Zugabe kleiner Mengen verdünnter Natronlauge immer schwach alkalisch gehalten. Danach wurde zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und der Äther abdestilliert (der letzte Rest Äther wurde im Vakuum entfernt, um längere Überhitzung zu vermeiden). Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert.

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

Methode B: Umsetzung von N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid mit einem Keton-Überschuß.

5 g N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid und 50 ml des jeweiligen Ketons wurden 15 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt, und anschließend wurde der Überschuß des Ketons im Vakuum abdestilliert. Für die Eigenschaften des Reaktionsproduktes ergaben sich drei Möglichkeiten:

a) Es wurde ein kristallines Hydrazon-hydrochlorid erhalten, in diesen Fällen war auch das in wäßriger Lösung mit NaClO_4 erhaltene Perchlorat kristallin.

b) Das Hydrochlorid bildete einen nicht kristallisierenden Sirup, das Perchlorat war kristallin.

c) Weder Hydrochlorid noch Perchlorat konnten kristallin erhalten werden.

Zur Gewinnung der freien Hydrazone wurden in wäßriger Lösung die Perchlorate gefällt (zur Abtrennung evtl. noch vorhandenen N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazins, das kein schwer lösliches Perchlorat bildet) und diese mit verdünnter Natronlauge zerlegt. Die freien Hydrazone wurden wie bei A beschrieben durch Ausschütteln mit Äther isoliert.

Tabelle 3

Lfd. Nr.	Kp.	Schmelzpunkte der Salze
I	58–59°/0,2 mm*)	I · HCl**) (Aceton/Äther): Umlagerung ab etwa 100°, Sintern ab etwa 130°, Schmelzen bei etwa 145° I · HClO ₄ (Methanol/Äther): 158–162°
II	64–65°/0,2 mm	II · HCl: nicht kristallin II · HClO ₄ (Äthanol/Äther): 115,5–116,5°
III	64–67°/0,15 mm	III · HCl } III · HClO ₄ } nicht kristallin
IV	62–65°/0,15 mm	IV · HCl } IV · HClO ₄ } nicht kristallin
V	72–74°/0,1 mm	V · HCl } V · HClO ₄ } nicht kristallin
VI	80–82°/0,25 mm	VI · HCl: nicht kristallin VI · HClO ₄ (Äthanol/Äther): 83–83,5°
VII	90–92°/0,2 mm	VII · HCl (Äthanol/Äther): 110–115° VII · HClO ₄ (Äthanol/Äther): 149–151°
VIII	98–99°/0,2 mm	VIII · HCl (Äthanol/Äther): Umlagerung ab etwa 110°, Schmp. unscharf, etwa 130–135° (Zers.) VIII · HClO ₄ (Methanol/Äther): 137–142° (Zers.)

*) Bereits von PREUSSMANN¹⁾ hergestellt und als gelbes, nicht destillierbares Öl beschrieben.

**) ISHIDATE, SAKURAI und KUWADA³⁾ geben Schmp. 150–151° an.

³⁾ M. ISHIDATE, Y. SAKURAI u. Y. KUWADA, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo) 8, 543 (1960).

Alle Hydrazone sind farblose Flüssigkeiten von beschränkter Haltbarkeit, die möglichst umgehend weiterverarbeitet werden sollten. Tab. 3 enthält die Siedepunkte der Hydrazone und die Schmelzpunkte der Salze. Im UR-Spektrum zeigen sowohl die Salze wie die freien Hydrazone eine starke $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande bei etwa $1650\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$.

Darstellung der N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-alkyl-hydrazine (IX—XVI)

Methode C: Hydrierung mit H_2/PtO_2

Die Hydrazone wurden in Methanol gelöst und nach Zugabe einer katalytischen Menge PtO_2 mit H_2 unter Normaldruck und bei Raumtemperatur hydriert, bis die theoretische Menge H_2 aufgenommen war (Dauer durchschnittlich 1—3 Stunden für etwa 10 g Hydrazon). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt, die Lösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand wie bei den einzelnen Derivaten beschrieben aufgearbeitet.

Methode D: Hydrierung mit NaBH_4

Das jeweilige Hydrazon wurde in absolutem Äthanol gelöst (etwa 5 g Hydrazon in 50 ml), und bei -15° wurde unter Rühren eine Lösung von Natriumborhydrid (etwa 0,5 Mol pro 1 Mol Hydrazon, entspricht einem Überschuß von etwa 100%) in wenigen ml Wasser und etwas absolutem Äthanol schnell zugetropft. Anschließend wurde 2 Stunden bei -15° bis -10° gerührt und dann methanolischer Chlorwasserstoff zugetropft (anfangs vorsichtig), bis die Mischung deutlich sauer reagierte. Das ausgefallene Natriumchlorid wurde abfiltriert, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie bei den einzelnen Derivaten beschrieben aufgearbeitet.

Es ist wichtig, die Reaktionen bei der angegebenen niedrigen Temperatur durchzuführen, da ab etwa $+10^\circ$ das Natriumborhydrid die Chloratome der β -Chloräthylgruppen abspaltet, was an einer allmählichen Trübung und Abscheidung von NaCl sichtbar wird.

Versuche der Hydrierung von Aldehyd-N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazonen

Bei Anwendung der Methode C konnte keine H_2 -Aufnahme beobachtet werden. Methode D lieferte bei allen drei Hydrazonen (Formaldehyd- und Acetaldehyd-Derivat wurden schon früher beschrieben⁴⁾, n-Butyraldehyd-N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon wurde analog gewonnen, $K_{p-0,2}$ $75\text{--}77^\circ$, Ausbeute 45%) die unveränderten Hydrazone zurück. Diese wurden beim Acetaldehyd- und Butyraldehyd-Derivat durch die Behandlung mit HCl teilweise wieder gespalten und schieden wechselnde Mengen N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin-hydrochlorid ab. Beim Formaldehyd-Derivat wurde eine geringe Menge Glyoxal-bis-[N,N-bis-(β -chloräthyl)-hydrazon]⁵⁾ isoliert.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-isopropyl-hydrazin-hydrochlorid (IX)

Die nach beiden Methoden erhaltenen Produkte wurden aus Äthanol umkristallisiert und ergaben farblose Kristalle, die ab etwa 120° sintern und bei etwa 150° völlig geschmolzen sind. Im UR-Spektrum waren beide Produkte völlig identisch.

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (235,6) ber.: C 35,68; H 7,27; N 11,89; Cl 45,15;
gef.: C 36,03; H 7,23; N 11,90; Cl 44,61.

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

⁵⁾ W. SCHULZE u. G. LETSCH, Chem. Ber. **94**, 2755 (1961).

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-sek.-butyl-hydrazin-hydrochlorid (X)

C. Es wurde ein teilweise kristallisierender Sirup erhalten, aus dem das kristalline Produkt durch Abpressen auf Ton isoliert wurde. Farblose Kristalle vom Schmp. etwa 90 bis 100°, der nach mehrmaligem Umfällen aus wenig Aceton/Äther oder sehr wenig Äthanol/Äther (die Verbindung ist sowohl in Äthanol wie in Aceton sehr gut löslich und nur aus konzentrierten Lösungen mit Äther fällbar) auf 110–112° (Sintern ab etwa 100°) erhöht werden konnte.

D. Das Rohprodukt schmolz wieder bei etwa 90–100°. Durch Lösen in Aceton und vorsichtiges Fällen mit Äther wurden geringe Mengen Nebenprodukte gefällt. Das Hauptprodukt wurde durch Eindampfen des Filtrats gewonnen und schmolz nach mehrmaligem Umfällen aus sehr wenig Äthanol/Äther ebenfalls bei 110–112° (Sintern ab etwa 100°).

Die UR-Spektren der beiden gereinigten Produkte waren identisch.

$C_8H_{18}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (249,6) ber.: C 38,49; H 7,67; N 11,23; Cl 42,62;
gef.: C 38,51; H 7,57; N 11,40; Cl 41,93.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-(1-methyl-butyl)-hydrazin-hydrochlorid (XI)

C. Es wurde ein Sirup erhalten, der beim Reiben und Stehen halbfest wurde. Durch Abpressen auf Ton und Waschen mit Petrolbenzin wurden Verunreinigungen entfernt und eine farblose Kristallmasse erhalten. XI ist in Äther beträchtlich löslich und konnte aus Äther/Petrolbenzin umgefällt werden, wobei es in Form eines farblosen Kristallpulvers erhalten wurde, Schmp. unscharf, etwa 75–85°.

D. Es wurde ein Sirup erhalten, der beim Stehen vollständig kristallisierte. Die Reinigung erfolgte durch Auflösen in wenig Aceton, Zugabe von Äther, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum. Farblose, etwas wachsartige Kristallmasse, die ab etwa 85° sintert und bei etwa 90–94° schmilzt. Zur Reinigung ist auch das Umfällen aus Äther/Petrolbenzin geeignet.

Im UR-Spektrum zeigten sich kleinere Unterschiede zwischen beiden Produkten, die auf Verunreinigungen in der nach C. gewonnenen Substanz zurückzuführen sind.

$C_9H_{20}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (263,6) ber.: C 40,99; H 8,03; N 10,62; Cl 40,34;
gef.: C 40,91; H 7,80; N 10,08; Cl 40,02.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-(1,2-dimethyl-propyl)-hydrazin-hydrochlorid (XII)

C. Es wurden farblose Kristalle erhalten, die aus Äthanol/Äther umgefällt wurden, Schmp. unscharf, etwa 120–130°.

D. wie C., Schmp. etwa 125–130°.

Beide Produkte waren im UR-Spektrum identisch.

$C_9H_{20}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (263,6) ber.: C 40,99; H 8,03; N 10,62; Cl 40,34;
gef.: C 41,20; H 8,11; N 10,06; Cl 40,21.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-(1-methyl-pentyl)-hydrazin-hydrochlorid (XIII)

C. Es wurde ein Sirup erhalten, der in Äther beträchtlich löslich war und beim Umfällen aus Äther/Petrolbenzin ein farbloses Kristallpulver vom Schmp. etwa 63–68° lieferte.

D. wie C., Schmp. etwa 70–73°.

Die UR-Spektren beider Produkte waren identisch.

$C_{10}H_{22}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (277,7) ber.: C 43,25; H 8,35; N 10,09; Cl 38,30;
gef.: C 43,21; H 8,35; N 10,05; Cl 38,01.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-(1-äthyl-propyl)-hydrazin-hydrochlorid (XIV)

C. Es wurde ein Sirup erhalten, der nach mehrtägigem Stehen eine kleine Menge Kristalle abschied. Das ganze Produkt wurde in wenig Wasser gelöst, wobei ein Teil der Kristalle ungelöst blieb. Bei Zusatz von gesättigter KCl-Lösung (gleichioniger Zusatz) schied sich eine weitere Menge Kristalle ab. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 130 bis 138°.

D. Sofort kristallines Produkt, aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 130—138°.

Die UR-Spektren beider Produkte waren identisch.

$C_9H_{20}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (263,6) ber.: C 40,99; H 8,03; N 10,62; Cl 40,34;
gef.: C 41,24; H 8,08; N 10,67; Cl 40,27.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-cyclopentyl-hydrazin-hydrochlorid (XV)

C. 12 g des Hydrazons VII wurden hydriert. Es wurde ein Sirup erhalten, der beim Stehen teilweise kristallisierte. Beim Umfällen aus Äthanol/Äther wurden 7 g eines kristallinen Produkts erhalten, aus dem beim Umkristallisieren aus Äthanol 1 g eines Nebenprodukts vom Schmp. 190—194° isoliert wurde. Beim Zusatz von Äther fielen weitere 0,5 g dieser Verbindung aus, die nach ihrem UR-Spektrum kein Hydrazin-Derivat der Struktur XV sein kann. Aus der Mutterlauge wurden beim Einengen im Vakuum 2 g einer Substanz erhalten, die nach mehrmaligem Umfällen aus wenig Äthanol/Äther bei 100—107° schmolz. Die Elementaranalyse stimmte annähernd für die Struktur XV, nach den Ergebnissen des UR-Vergleichs handelt es sich jedoch nicht um das gewünschte Hydrazin-Derivat. Die katalytische Hydrierung scheint in diesem Fall ausschließlich oder zumindest hauptsächlich zu anderen Produkten zu führen. Die Struktur der Verbindungen wurde nicht näher untersucht.

D. Aus wenig Äthanol/Äther farblose Kristalle, die ab etwa 100° zu schmelzen beginnen und bei 118° durchgeschmolzen sind.

Im UR-Spektrum zeigte sich, daß die Produkte nach C und D nicht identisch sind. Nach dem Vergleich mit dem Spektrum des Cyclohexylderivats (XVI) ist das nach D. mit $NaBH_4$ hergestellte Produkt das gewünschte N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-cyclopentyl-hydrazin-hydrochlorid. Es ist anhand der UR-Spektren nicht auszuschließen, daß im Produkt C eine gewisse Menge XV enthalten ist. Eine Isolierung des vielleicht vorhandenen XV-Anteils gelang jedoch nicht. Die bei den Auftrennungsversuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen C-Produkte zeigten im UR-Spektrum bei verschiedenen Banden etwas unterschiedliche Intensitätsverhältnisse, was darauf schließen läßt, daß diese Produkte keine völlig einheitliche Substanz darstellen.

$C_9H_{18}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (261,6) ber.: C 41,32; H 7,32; N 10,71; Cl 40,66;
gef.: C 41,60; H 7,37; N 10,38; Cl 41,01.

N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-cyclohexyl-hydrazin-hydrochlorid (XVI)

C. Aus Äthanol farblose Kristalle, die bei 135—155° schmelzen, wobei ein kleiner Rest ungeschmolzen bleibt, der erst oberhalb 200° schmilzt. Diese Verunreinigung ist im UR-Spektrum nachweisbar.

D. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 135—155° (kein höher schmelzender Rest).

Die beiden Produkte waren nach dem UR-Spektrum identisch, doch wies das nach C. gewonnene Produkt einige zusätzliche Banden schwacher Intensität auf, die der höher-schmelzenden Verunreinigung zugehören müssen.

$C_{10}H_{20}Cl_2N_2 \cdot HCl$ (275,7) ber.: C 43,56; H 7,68; N 10,16; Cl 38,58;
gef.: C 43,50; H 7,82; N 10,03; Cl 38,25.

Alle UR-Spektren der N,N-Bis-(β -chloräthyl)-N'-alkyl-hydrazin-hydrochloride wurden an KBr-Preßlingen gemessen.

Der Abt. Organische Analyse unseres Instituts danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen und Frau R. PASCHY und Herrn J. HASCHKE für experimentelle Mitarbeit.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 16. August 1965.