

Analog wurde ausgehend von 4-Nitrobenzaldehyd-[β -hydroxyäthyl]-hydrazon 4-Nitrobenzaldehyd-[N-methansulfonyl-N- β -mesyläthyl]-hydrazon (**14b**) gewonnen. Gelb-orange Kristalle, Schmp. 121° (aus Äthanol), Ausb.: 43 %.

$C_{11}H_{15}N_3O_7S_2$ (365,4) Ber.: C 36,16; H 4,14; N 11,50.
Gef.: C 36,64; H 4,35; N 11,63.

N-[β -Mesyläthyl]-methansulfonsäure-hydrazid (**15**)

16,0 g **14a** wurden in 75 ml konz. Salzsäure gelöst und mit 75 ml Äther 24 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die wäßr. Phase wurde verdünnt, wobei unverändertes **14a** ausfiel, und das Filtrat nach dem Alkalisieren mit Na_2CO_3 mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach Trocknen und Einengen hinterbleibende Rückstand wurde aus Chloroform umkristallisiert. Schmp.

106°, Ausb.: 2,6 g (23 %). NMR [$(CD_3)_2SO$]: $\tau = 5,5$, 2H, s; $\tau = 5,6$, 2H, t; $\tau = 6,52$, 2H, t; $\tau = 6,77$, 3H, s; $\tau = 7,00$, 3H, s.

$C_4H_{12}N_2O_5S_2$ (232,3) Ber.: C 20,68; H 5,20; N 12,05; S 27,60.
Gef.: C 21,07; H 5,15; N 11,96; S 26,92.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 321]

H. Böhme und F. Martin

Zur Kenntnis der Chloressigsäurehydrazide

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 1. Juni 1973)

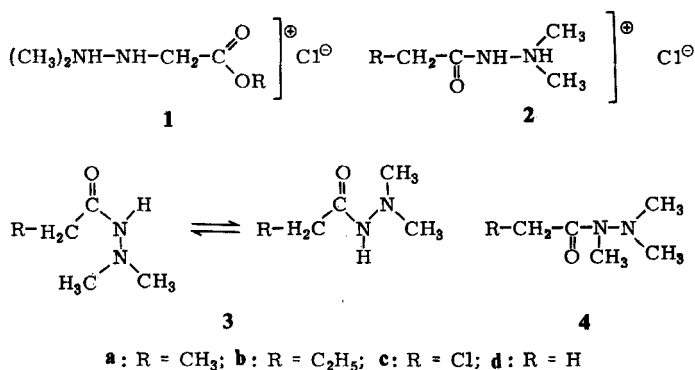
Chloracetylchlorid reagiert mit N,N-Dimethylhydrazin unter Bildung von Chloressigsäure-N',N'-dimethylhydrazid (**3c**), dessen NMR-Spektrum wie das von Essigsäure-N',N'-dimethylhydrazid (**3d**) eine temperatur- und lösungsmittelabhängige Signalaufspaltung erkennen läßt, die auf ein Gleichgewicht von E- und Z-Formen hinweist. Chloressigsäure-trimethylhydrazid (**4c**) zeigt ebenso wie Essigsäure-trimethylhydrazid (**4d**) bis herab zu -20° keine Aufspaltung der NMR-Signale.

On Chloroacetic Hydrazides ·

From chloroacetyl chloride and N,N-dimethylhydrazine the chloroacetic-N',N'-dimethylhydrazide (**3c**) is formed. The temperature and solvent dependent NMR splitting pattern of **3c** and acetic-N',N'-dimethylhydrazide (**3d**) points to an equilibrium of E- and Z-isomers. Chloroacetic-trimethylhydrazide (**4c**) as well as acetic-trimethylhydrazide (**4d**) did not give an NMR signal splitting down to $-20^\circ C$.

Im Anschluß an die voranstehend behandelten β -Chloräthyl-hydrazine¹⁾ beschäftigten wir uns mit den bisher kaum untersuchten Chloressigsäurehydraziden, die ebenfalls durch ein reaktionsfähiges Halogenatom ausgezeichnet sind und damit pharmakologisches Interesse verdienen.

Aus Chloressigsäureestern und Hydrazinhydrat ist das seiner antibakteriellen Aktivität wegen interessante Chloressigsäurehydrazid bereits dargestellt worden²⁾³⁾. Mit N,N-Dimethylhydrazin trat die analoge Reaktion nicht ein, es kam vielmehr zum Angriff am α -Kohlenstoffatom des Chloressigsäure-methyl- bzw. -äthylesters und damit zur Bildung der hygroskopischen α -[N',N'-Dimethylhydrazino]-essigsäureesterhydrochloride **1a** bzw. **1b**, die aus Acetonitril umzukristallisieren und mit Pikrinsäure in Äthanol. Lösung in die luftbeständigen Pikrate zu überführen waren. Erfolg brachte aber der Einsatz von Chloracetylchlorid, das mit N,N-Dimethylhydrazin in Chloroformlösung unter Bildung von Chloressigsäure-N',N'-dimethylhydrazidhydrochlorid (**2c**) reagierte. Die freie Base **3c** wurde aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids durch Alkalizusatz in Freiheit gesetzt und war aus Ligroin umzukristallisieren. Aus Trimethylhydrazin wurde analog das ebenfalls kristalline Chloressigsäuretrimethylhydrazid (**4c**)⁴⁾ erhalten.



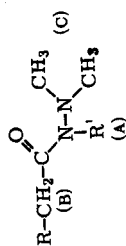
Während das NMR-Spektrum [(CD₃)₂SO] des Hydrochlorids **2c** im richtigen Flächenverhältnis 3 Singulets für die 2 NH-Protonen (τ = 1,4), die 2 Methylen- und die 6 Methylprotonen (τ 5,70 bzw. 6,90) aufwies, waren in dem des Chloressigsäure-dimethylhydrazids **3c** selbst die Signale mit unterschiedlicher Intensität aufgespalten (Tab. 1). Dieses deutete auf eine Rotationsbehinderung um die durch partiellen Doppelbindungscharakter charakterisierte C-N-Bindung des Hydr-

1 H. Böhme und F. Martin, Arch. Pharmaz. 307, 272 (1974).

2 F. Kupcik, M. Liska und M. Konupcik, Czech. Pat. 101, 955; C. A. 60, 1606 (1964).

3 R. Buyle, Helv. chim. Acta 47, 2449 (1964).

4 A. E. Mil'grom, Y. K. Sakharov und V. A. Malii, U. S. S. R. Pat. 202 165; C. A. 69, 26752w (1968); A. E. Mil'grom, L. P. Levitan, V. A. Malii, Y. K. Sakharov und V. S. Udalova, U. S. S. R. Pat. 230 174; C. A. 71, 12600z (1969).

Tabelle 1: ^1H -NMR-Werte der Hydrazide

R	R'	Lösungsmittel	A		B		C	
			τ	$\Delta\nu(\text{Hz})$	$t_c(^{\circ}\text{C})$	τ	$\Delta\nu(\text{Hz})$	$t_c(^{\circ}\text{C})$
3c	Cl	$\text{CDCl}_3(40^{\circ})$	H	2,00(s)		5,70(s)		
				2,40(s)		5,97(s)		
3d	H	$\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$			17,5	80,5	14,0	65,0
								19,2
3d	H	$\text{CCl}_4(40^{\circ})$						70,0
4c	Cl	$\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$						
					49	58,0	9,0	80,0
4c	Cl	$\text{CDCl}_3(40^{\circ})$						
4d	H	$\text{CCl}_4(40^{\circ})$						
4d	H	$\text{CCl}_4(40^{\circ})$						

azidsystems hin, die von anderen N',N' -Dialkylhydraziden bereits bekannt ist⁵⁾. Das Mengenverhältnis der E- und Z-Isomere war lösungsmittelabhängig, wie Untersuchungen in deuteriertem Chloroform, Methanol und Aceton lehrten. In Toluol- d_8 wurde auch die Koaleszenztemperatur bestimmt (Tab. 1); die daraus zu errechnende freie Aktivierungsenthalpie war ähnlich, wie bei dem zum Vergleich herangezogenen Essigsäure- N',N' -dimethylhydrazid (3d) und anderen früher untersuchten Verbindungen⁵⁾.

Die NMR-Spektren von Chloressigsäure- sowie Essigsäure-trimethylhydrazid (4c bzw. 4d) waren bis herab zu -20° durch jeweils 3 Singulets charakterisiert (Tab. 1).

Die $[N',N'$ -Dimethyl-hydrazino]-essigsäureester-hydrochloride 1a und 1b erwiesen sich bei der Prüfung auf Bakterio-stase als unwirksam. Chloressigsäure- $[N',N'$ -dimethyl-hydrazid] (3c) zeigte keine fungizide, akarizide oder nematodizide Wirkung, war aber insektizid – z.B. gegen Blattläuse – wirksam.

Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung der Untersuchungen auf biologische Wirksamkeit.

Beschreibung der Versuche

$[N',N'$ -Dimethyl-hydrazino]-essigsäure-methylester-hydrochlorid (1a)

Zu 1,2 g N,N -Dimethylhydrazin in 10 ml Chloroform tropfte man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei 0° 2,2 g Chloressigsäuremethylester, rührte anschließend noch 1 Std. unter Eiskühlung und 2 weitere bei Raumtemp.. Nach kurzem Erwärmen unter Rückfluß wurde eingengt. Hinterbleibendes 1a bildete farblose, sehr hygroskopische Kristalle, die aus Acetonitril umkristallisiert wurden. Ausb.: 90 %. NMR $[(CD_3)_2SO]$: $\tau = 3,20$, 2H, s; $\tau = 5,10$, 2H, s; $\tau = 6,10$, 3H, s; $\tau = 6,40$, 6H, s.

$C_5H_{13}N_2O_2]Cl$ (168,6)

Ber.: C 35,62; H 7,77; N 16,61; Cl 21,02.

Gef.: C 34,23; H 7,42; N 15,84; Cl 21,06.

Pikrat: Aus 1a und Pikrinsäure in heißem Äthanol. Schmp. 123° (aus Äthanol), Ausb.: 90 %.

$C_5H_{13}N_2O_2]C_6H_2N_3O_7$ (361,3)

Ber.: C 36,57; H 4,19; N 19,38.

Gef.: C 36,02; H 4,78; N 19,05.

Analog wurde $[N',N'$ -Dimethyl-hydrazino]-essigsäure-äthylester-hydrochlorid (1b) dargestellt und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb.: 90 %. NMR $[(CD_3)_2SO]$: $\tau = 3,17$, 2H, s; $\tau = 5,07$, 2H, s; $\tau = 5,70$, 2H, q; $\tau = 6,36$, 6H, s; $\tau = 8,75$, 3H, t. Die Umsetzung mit Pikrinsäure in Äthanol führte zum *Pikrat* vom Schmp. 112° (aus Äthanol). NMR $[(CD_3)_2SO]$: $\tau = 1,37$, 2H, s; $\tau = 4,27$, 2H, s; $\tau = 5,40$, 2H, s; $\tau = 5,74$, 2H, q; $\tau = 6,50$, 6H, s; $\tau = 8,74$, 3H, t.

$C_6H_{15}N_2O_2]C_6H_2N_3O_7$ (375,3)

Ber.: C 38,40; H 4,56; N 18,66.

Gef.: C 38,12; H 4,23; N 18,77.

Chloressigsäure- $[N',N'$ -dimethyl-hydrazid] (3c)

Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß tropfte man bei 0° zu 11,3 g Chloracetylchlorid in 100 ml Chloroform 6,0 g N,N -Dimethyl-hydrazin in 50 ml Chloroform. Anschließend wurde

5 W. Walter und K.-J. Reubke, Chem. Ber. 103, 2197 (1970).

noch 12 Std. bei Raumtemp. gerührt, sodann i. Vak. eingeengt und das hinterbleibende Hydrochlorid **2c** aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 167 – 170°, Ausb.: 14,2 g (82 %).

$C_4H_{10}ClN_2O$ (173,0) Ber.: C 27,76; H 5,82; Cl 40,97; N 16,18.
Gef.: C 28,02; H 5,84; Cl 40,31; N 16,17.

Man löste das Hydrochlorid **2c** in wenig Wasser, versetzte mit Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion und extrahierte mit Chloroform. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde i. Vak. eingeengt und hinterbleibendes **3c** aus Ligroin umkristallisiert. Schmp. 66°, Ausb.: 60 %.

$C_4H_9ClN_2O$ (136,6) Ber.: C 35,17; H 6,64; Cl 25,95; N 20,51.
Gef.: C 34,73; H 6,65; Cl 26,30; N 20,58.

Analog wurde Chloressigsäure-trimethylhydrazid (**4c**) hergestellt, Schmp. 53° (aus Ligroin), Ausb.: 66 %.

$C_5H_{11}ClN_2O$ (150,6) Ber.: C 39,87; H 7,36; Cl 23,53; N 18,60.
Gef.: C 39,52; H 7,35; Cl 23,40; N 18,84.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Böhme, 355 Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6

[Ph 322]

A. Kreutzberger*) und B. Meyer**)

Acylierung von C-Amino-s-triazolen mit α -substituierten Carbonsäurederivaten***)

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 1. Juni 1973)

Aus der Reaktion von C-Amino-s-triazolen (**1**) mit Milchsäure (**2a**) oder Milchsäure-äthylester (**2b**) gehen die korrespondierenden 3-Lactoylamino-s-triazole (**3a**, **3b**) hervor. Die Einwirkung von α -Halogen-carbonsäureestern oder α -Halogen-carbonsäurehalogeniden (**2c**, **2d**, **2e**) auf 3-Amino-s-triazol (**1a**) resultiert in der Bildung der entsprechenden 3-[α -Halogen-acylamino]-s-triazole (**3c**, **3e**). Analog bildet sich aus 3,5-Diamino-s-triazol (**1b**) und den Chloressigsäurederivaten **2c** und **2d** das 3,5-Bis[chloracetamino]-s-triazol (**3d**).

***) Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Horst Böhme, Marburg, zum 65. Geburtstag gewidmet.

***) Teil der Dissertation B. Meyer, Münster 1971.

*) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 33. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften der Fédération Internationale Pharmaceutique, Stockholm, September 1973.