

**4 aus Salicylsäurephenylester:** 1,0 g Salicylsäurephenylester werden in 20 ml Essigsäure gelöst, unter Rühren mit 20 ml rauchender  $\text{HNO}_3$  tropfenweise versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 250 ml Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute: 400 mg (65 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp.  $178^\circ$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_9$  (349,2) Ber.: C 44,71; H 2,02; N 12,0; Gef.: C 44,80; H 2,29; N 11,9. IR: 1700 (Ester) 1535 und 1340 ( $-\text{NO}_2$ ). NMR (DMSO- $d_6$ ): 10,15 (-OH); 8,70 S (2 arom. H); 8,15 Q<sub>4</sub> und 7,43 Q<sub>4</sub> ( $A_2B_2$ -Spektrum,  $J_{AB} = 9$  Hz,  $J_m = 2$  Hz).

**5 aus Salicylsäurephenylester:** 2,0 g Salicylsäurephenylester werden in ein eisgekühltes Gemisch aus 10 ml rauchender  $\text{HNO}_3$  und 14 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  allmählich unter Rühren eingetragen. Es wird 90 Min. bei Raumtemperatur weitergerührt und danach das Reaktionsgemisch in 100 ml Eiswasser gegossen. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mineralisäurefrei und kristallisiert aus Benzol um. Ausbeute: 2,46 g (65 % d.Th.) lange gelbliche Nadeln vom Schmp.  $135^\circ$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_{11}$  (394,3) Ber.: C 39,60; H 1,52; N 14,20; Gef.: C 39,74; H 1,63; N 13,47. IR: 1700 (Ester); 1530 und 1340 ( $-\text{NO}_2$ ). NMR (Aceton- $d_6$ ): 8,87 D ( $H_a$ ,  $J_m = 2,5$  Hz); 8,78 D ( $H_a$ ,  $J_m = 2,5$  Hz); 8,63 D ( $H_b$ ,  $J_{b,c} = 2,5$  Hz); 8,38 Q<sub>4</sub> ( $H_c$ ,  $J_{c,b} = 2,5$  Hz,  $J_{c,d} = 9$  Hz); 7,68 D ( $H_d$ ,  $J_{d,c} = 9$  Hz).

**6 aus 3,5-Dinitrosalicylsäure-methylester (3):** 121 mg (0,5 mMol) **3** werden in 50 ml Aceton gelöst. Nach Zusatz von 2 ml 0,5 n äthanol. KOH (1 mMol) erhält man einen roten Niederschlag. Der Niederschlag wird mit Aceton gewaschen und 1–2 Std. i. Vak. über  $\text{CaCl}_2$  und Paraffin getrocknet. Ausbeute: 150 mg.

**2,4-Dinitrophenylacetat nach<sup>16)</sup>**: Ausbeute: 70 % d.Th. Schmp.  $65-68^\circ$ . IR: 1770 (Ester) 1530 und 1340 ( $-\text{NO}_2$ ).

16 J.J. Blanksma, C. 1909 II, 1219.

Anschrift: Priv.Doz. Dr. K.-A. Kovar, 74 Tübingen, Auf der Morgenstelle

[320]

H. Böhme und F. Martin

## Über $\beta$ -Chlor- und $\beta$ -Mesyläthylhydrazine

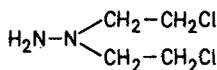
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn.  
(Eingegangen am 1. Juni 1973)

Das Hydrochlorid des Benzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazons (**6**) ist mit Thionylchlorid in das Benzaldehyd- $[\beta$ -chloräthyl]-hydrazon-hydrochlorid (**7**) zu überführen, aus dem durch Hydrolyse mit verd. Salzsäure  $\beta$ -Chloräthylhydrazin-dihydrochlorid (**5**) entsteht. – Methylhydrazin und 1,2-Dichloräthan reagieren bei Raumtemperatur unter Bildung von Methylhydrazin-hydrochlorid (**10**) und N-Methyl-N- $[\beta$ -chloräthyl]-hydrazin (**9**), das als Dihydrochlorid **12** isoliert werden kann. – Aus Benzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon (**6**) und Mesylchlorid entsteht Benzaldehyd-[N-methylsulfonyl-N- $\beta$ -mesyläthyl]-hydrazon (**14a**), dessen Hydrolyse mit verd. Salzsäure zu N- $[\beta$ -Mesyläthyl]-methansulfonsäure-hydrazid (**15**) führt.

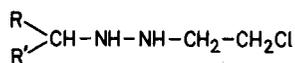
$\beta$ -Chloro- and  $\beta$ -Mesylethyl Hydrazines

From benzaldehyde- $\beta$ -hydroxyethyl-hydrazone hydrochloride (6) with thionyl chloride the benzaldehyde- $\beta$ -chloroethyl-hydrazone hydrochloride (7) is formed. This gives upon hydrolysis with dilute hydrochloric acid the  $\beta$ -chloroethyl-hydrazine dihydrochloride (5). – Methylhydrazine and 1,2-dichloroethane undergo reaction at room temperature to methylhydrazine hydrochloride (10) and N-methyl-N- $\beta$ -chloroethyl-hydrazine (9), which can be isolated as dihydrochloride 12. – Benzaldehyde- $\beta$ -hydroxyethyl-hydrazone (6) forms with mesyl chloride the benzaldehyde-(N-methylsulfonyl)-N- $\beta$ -mesylethyl-hydrazone (14a) which can be hydrolyzed with dilute hydrochloric acid to the N- $\beta$ -mesylethyl-methanesulfonic hydrazide (15).

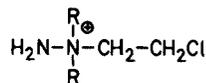
$\beta$ -Chloräthylhydrazine interessierten uns ihrer möglichen carcinostatischen oder fungiziden Wirkungen wegen. Durch Chlorieren der entsprechenden Hydroxyverbindungen wurden bisher anscheinend nur die Hydrochloride der  $\beta$ -Chloräthyl-derivate 1<sup>1,2</sup> und 2<sup>3</sup> dargestellt, sowie durch Umsetzung von 1,2-Dichloräthan und asymmetr. Dialkylhydrazinen quartäre Verbindungen des Typs 3<sup>4</sup>.



1



2



3

$\beta$ -Chloräthylhydrazin selbst, dessen Gewinnung durch Umsetzung von Hydrazin und 1,2-Dichloräthan vergeblich versucht wurde<sup>5</sup>, ist als Hydrochlorid durch Behandeln von 1-Amino-äthylenimin mit Chlorwasserstoff in absol. Äthanol erhalten worden<sup>6</sup>. Wir konnten das sehr hygroskopische Dihydrochlorid 5 in bescheidener Ausbeute durch Umsetzung von  $\beta$ -Hydroxyäthylhydrazin (4) mit Phosphoroxychlorid gewinnen und es in das stabile Hydrochlorid des Benzaldehydhydrazons 7 überführen. Vorteilhafter war es von Benzaldehyd-[ $\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon (6)<sup>7</sup> auszugehen, das wir durch Destillation von Benzaldehyd und  $\beta$ -Hydroxyäthylhydrazin mit Chloroform am Wasserabscheider gewannen. Das Hydrochlorid von 6 wurde anschließend durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Benzaldehyd-[ $\beta$ -chloräthyl]-hydrazonhydrochlorid (7) umgewandelt und dieses zur Hydrolyse mit einem Gemisch von ver-

1 R. Preussmann, C. Satzinger und D. Schmähl, *Angew. Chem.* 70, 743 (1958).

2 W. Schulze und G. Letsch, *J. prakt. Chem.* [4] 14, 11 (1961).

3 H. Dorn und A. Zubek, *Z. Chem.* 12, 129 (1972).

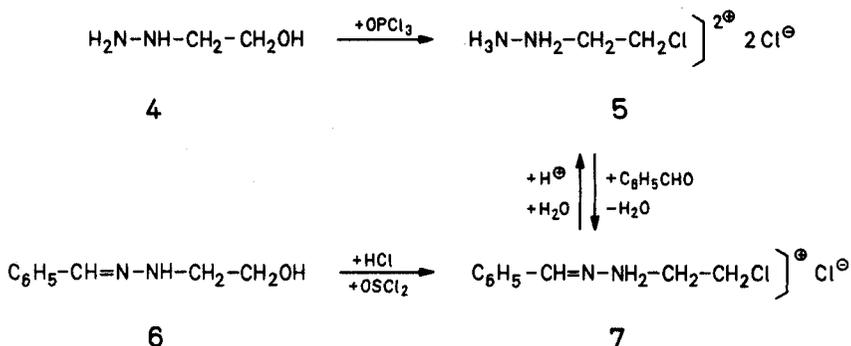
4 Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG (Erf. N. Rasting, J. G. Frielink und G. F. van der Beek), *Neth. Appl.* 6.516.589; *C. A.* 65, 18499 (1966).

5 R. F. Evans, *Chem. and Ind.* 1958, 915.

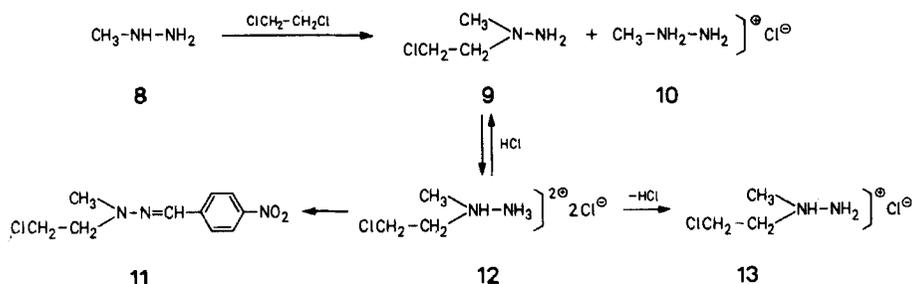
6 S. Hillers, A. V. Eremeev, M. Lidaks und V. A. Pestunovich, *Khim. Geterotsikl. Soedin* 1970, 8; *C. A.* 72, 100391 (1970).

7 F. C. Heugebaert und J. F. Willems, *Tetrahedron (London)* 22, 913 (1966).

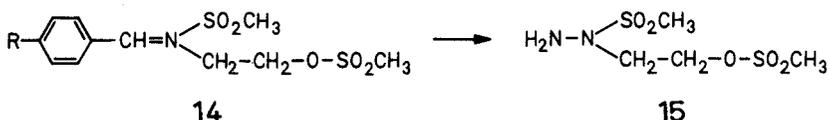
dünnter Salzsäure und Äther unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Aus der wäßrigen Phase konnte sodann das sehr hygroskopische Dihydrochlorid des  $\beta$ -Chloräthylhydrazins 5 in guter Ausbeute isoliert werden. Die Überführung in die anscheinend sehr zersetzliche freie Base gelang nicht, jedoch konnte in äthanol. Lösung das beständige Monopikrat erhalten werden.



Während frühere Versuche, durch Umsetzung von 1,2-Dichloräthan und Hydrazin  $\beta$ -Chloräthylhydrazin zu gewinnen, fehlschlagen<sup>5)</sup>, konnten aus *N,N*-Dialkylhydrazinen und 1,2-Dichloräthan monoquartäre Hydraziniumsalze 3 erhalten werden<sup>4)</sup>. Beließen wir Monomethylhydrazin (8) mit überschüssigem 1,2-Dichloräthan bei Raumtemperatur, so schied sich nach mehreren Tagen Methylhydrazinhydrochlorid (10) ab, und wir konnten nach dessen Abtrennung das in Lösung gebliebene *N*-Methyl-*N*- $\beta$ -chloräthylhydrazin (9) durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Dihydrochlorid 12 ausfällen, das beim Umkristallisieren aus Acetonitril unter Verlust von Chlorwasserstoff in das Monohydrochlorid 13 überging. Die Umsetzung von 12 mit 4-Nitrobenzaldehyd führte zum Hydrazon 11. Auch die Überführung von 12 in die freie Base 9 gelang durch Versetzen der wäßr. Lösung mit Natriumcarbonat und Aufnehmen in Methylenechlorid, wie das NMR-Spektrum der Methylenechlorid-Lösung zeigte; die Isolierung stieß jedoch auf Schwierigkeiten, weil beim Einengen Polymerisierung und Braunfärbung eintraten.



Beim Versuch Benzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon (6) ähnlich der Chlorierung zu mesylieren, erhielten wir infolge zweifacher Substitution 14a, das bei der Hydrolyse im System verd. Salzsäure/Äther N- $[\beta$ -Mesyläthyl]-methansulfonsäure-hydrazid (15) lieferte. Bei dem aus 4-Nitrobenzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon und Mesylchlorid erhaltenen analogen Disubstitutionsprodukt 14b gelang die Hydrolyse hingegen nicht.



a: R = H, b: R = NO<sub>2</sub>

N-Methyl-N- $[\beta$ -chloräthyl]-hydrazin-hydrochlorid (13) und Benzaldehyd- $[\text{N}$ -methansulfonyl-N- $\beta$ -mesyläthyl]-hydrazon (14a) zeigten bei orientierenden Prüfungen keine antimykotische Wirkung.

Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und die Durchführung pharmakologischer Prüfungen.

## Beschreibung der Versuche

### Benzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon (6)

106 g Benzaldehyd und 76 g  $\beta$ -Hydroxyäthylhydrazin wurden mit 200 ml Chloroform unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt, bis 18 ml Wasser übergegangen waren. Dann wurde i. Vak. eingengt und destilliert. Bei 142°/0,15 Torr gingen 147 g (90 %) 6 über,  $n_D^{20}$  1,6007. NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 2,6, 6H, m;  $\tau$  = 4,75, 2H, s;  $\tau$  = 6,35, 2H, t;  $\tau$  = 6,80, 2H, t.

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (164,2)	Ber.: C 65,83	H 7,36	N 17,05
	Gef.: C 65,99	H 7,17	N 17,44

4-Nitrobenzaldehyd und  $\beta$ -Hydroxyäthylhydrazin reagierten bereits beim Erhitzen in äthanol. Lösung unter Bildung von 4-Nitrobenzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon. Gelbrote Kristalle vom Schmp. 98° (aus Benzol), Ausb.: 79 %.

C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (209,2)	Ber.: C 51,67	H 5,29	N 20,08
	Gef.: C 51,70	H 5,09	N 20,41

### Benzaldehyd- $[\beta$ -chloräthyl]-hydrazonhydrochlorid (7)

In die Lösung von 32,8 g 6 in 300 ml Chloroform wurde unter Feuchtigkeitsausschluß, Rühren und Eiskühlung HCl bis zur Sättigung eingeleitet und der Suspension anschließend 24 g Thionylchlorid zugetropt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Std. unter Rückfluß weitergerührt. Man engte ein, trennte ausgeschiedenes 7 über eine Fritte ab, wusch mit Benzol und kristallisierte aus Acetonitril um. Schmp. 105 – 108°, Ausb.: 15 g (34 %). NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:  $\tau$  = 0,4 2H, s;  $\tau$  = 1,50, 1H, s;  $\tau$  = 2,5, 5H, m;  $\tau$  = 3,7, 4H, m.

C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>2</sub> ]Cl (219,1)	Ber.: C 49,33; H 5,52; N 12,78; Cl (gesamt) 32,36; Cl (Ion) 16,18.
	Gef.: C 49,18; H 5,77; N 12,78; Cl (gesamt) 32,28; Cl (Ion) 15,87.

*$\beta$ -Chloräthyl-hydrazin-dihydrochlorid (5)*

Die Lösung von 10,9 g 7 in 200 ml konz. Salzsäure wurde nach Zugabe von 200 ml Äther 24 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die wäbr. Phase durch Zugabe von Natriumcarbonat alkalisiert und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über  $P_2O_5$  und Einleiten von HCl erhielt man 5 in Form äußerst hygroskopischer, farbloser Kristalle. Ausb.: 66 %. NMR  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\tau = 1,75$ , 5H, s;  $\tau = 6,30$  2 H, t;  $\tau = 6,85$ , 2H, t.

$C_2H_9ClN_2]Cl_2$  (167,5) Ber.: C 14,34; H 5,41; N 16,72; Cl (gesamt) 63,50; Cl (Ion) 42,33.  
Gef.: C 13,72; H 4,65; N 15,72; Cl (gesamt) 63,15; Cl (Ion) 42,47

*Pikrat*: Beim Zusammengeben heißer äthanol. Lösungen von 5 und Pikrinsäure nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank. Schmp. 121 – 123°, Ausb.: 17 %.

$C_2H_8ClN_2]C_6H_2N_3O_7$  (323,7) Ber.: C 29,68; H 3,11; Cl 10,95; N 21,63.  
Gef.: C 29,85; H 2,78; Cl 10,76; N 21,56.

*N-Methyl-N-[ $\beta$ -chloräthyl]-hydrazin-dihydrochlorid (12)*

46 g Methylhydrazin und 600 g 1,2-Dichloräthan wurden eine Woche bei Raumtemp. gerührt, sodann ausgeschiedenes Methylhydrazinhydrochlorid abgetrennt und in die Mutterlauge HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Es schied sich 63,5 g (35 %) 12 in Form farbloser, stark hygroskopischer Nadeln ab, die in kleinen Anteilen aus Acetonitril umzukristallisieren waren.

$C_3H_{11}ClN_2]Cl_2$  (181,5) Ber.: C 19,85; H 6,10; N 15,43; Cl (gesamt) 58,60; Cl (Ion) 39,06.  
Gef.: C 20,09; H 5,67; N 15,27; Cl (gesamt) 58,12; Cl (Ion) 38,60.

Bei mehrfachem Umkristallisieren aus Acetonitril entstand aus 12 unter Verlust von HCl das Monohydrochlorid 13. Farblose Kristalle, NMR  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\tau = 0,5$ , 3H, s;  $\tau = 6,10$ , 2H, t;  $\tau = 6,65$ , 2H, t;  $\tau = 7,20$ , 3H, s.

$C_3H_{10}ClN_2]Cl$  (145,0) Ber.: C 24,84; H 6,94; Cl 48,88; N 19,31.  
Gef.: C 24,34; H 6,88; Cl 47,95; N 19,45.

Versetzte man die wäbr. Lösung von 12 mit Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion und extrahierte mit Methylenechlorid, so war in der getrockneten Lösung N-Methyl-N-[ $\beta$ -chloräthyl]-hydrazin 9 beständig, wie das NMR-Spektrum zeigte:  $\tau = 6,4$ , 2H, t;  $\tau = 7,1$ , 2H, s;  $\tau = 7,37$ , 2H, t;  $\tau = 7,50$ , 3H, s.

*4-Nitrobenzaldehyd-[methyl- $\beta$ -chloräthyl]-hydrazon (11)*

18,1 g 12 und 15,0 g 4-Nitrobenzaldehyd wurden in methanol. Lösung 24 Std. unter Rückfluß erhitzt. Orangerote Kristalle, Schmp. 75° (aus Äthanol), Ausb.: 16,0 g (66 %).

$C_{10}H_{12}ClN_3O_2$  (241,7) Ber.: C 49,69; H 5,00; Cl 14,66; N 17,38.  
Gef.: C 49,52; H 5,11; Cl 14,24; N 17,57.

*Benzaldehyd-[N-methansulfonyl-N- $\beta$ -mesyläthyl]-hydrazon (14a)*

Bei  $-10^\circ$  wurden 21,9 g Mesylchlorid mit 100 ml Pyridin gemischt und unter Rühren 16,4 g 6 in 100 ml Pyridin zugetropft. Man beließ noch 3 Std. unter Rühren, hydrolysierte mit Eiswasser und extrahierte mit Methylenechlorid. Nach dem Trocknen wurde eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 93 – 94°, Ausb.: 20,0 g (63 %).

$C_{11}H_{16}N_2O_5S_2$  (320,4) Ber.: C 41,23; H 5,03; N 8,74; S 20,01.  
Gef.: C 40,98; H 5,16; N 8,75; S 20,09.

Analog wurde ausgehend von 4-Nitrobenzaldehyd- $[\beta$ -hydroxyäthyl]-hydrazon 4-Nitrobenzaldehyd- $[N$ -methansulfonyl- $N$ - $\beta$ -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*- $[\beta$ -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 wäsr. 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  $-20^\circ$  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  $-20^\circ C$ .