

Beschreibung der Versuche

1) UV-Spektralphotometrische Untersuchungen an Plastfolien

Registrierendes Doppelstrahl-Spektralphotometer DK 2A (Fa. Beckman Instruments GmbH, München), Meßbereich 220 – 360 nm.

Das Spektrum der mit Arzneistoff beladenen Folie wird gegen eine entsprechend behandelte Vergleichsfolie aufgenommen. In gleicher Weise behandelte Vergleichsfolien gegeneinander gemessen, ergeben eine konstante Grundlinie zwischen 250 und 360 nm. Die Messung an verschiedenen Stellen der beladenen Folien ergibt zwar reproduzierbare Wellenlängen der Maxima der sorbierten Arzneistoffe, läßt aber keine genauen quantitativen Aussagen zu³⁾. Dies könnte dadurch bedingt sein, daß die Foliendicke nicht konstant ist und daß der Arzneistoff im Plast nicht gleichmäßig verteilt vorliegt.

2) Versuche unter genormten Bedingungen³⁾

Lösungsmittel: 0,01 n NaOH (zur Hydrolyse)

Phosphatpuffer pH 6, Ionenstärke 0,066 (zur Verdünnung)

Flottenverhältnis: Folien in steigenden Mengen zwischen 80 und 400 cm²/30 ml Lösung

Auswertung: Aus den Meßergebnissen Berechnung der Quotienten

$$\frac{E_s}{E'_s} = \frac{\text{Gesamtmenge an Arzneistoff}}{\text{nicht sorbierter Anteil}}$$

Bei der Auftragung dieser Quotienten in Abhängigkeit von der anwesenden Menge an Plast (in g oder cm²) werden Geraden erhalten (Abb. 5, 6) deren Steigung, ausgedrückt als tan α , ein Maß für die Sorptionstendenz der Arzneistoffe darstellt (Tab. 2)

Wir danken den Firmen Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Farbenfabriken Bayer und Farbwerke Hoechst für freundliche Überlassung der Plaste.

Anschrift: Prof. Dr. Elsa Ullmann, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 159]

G. Zinner und W. Bock

Notiz über die UGI-Reaktion mit Diaziridinen*)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig
(Eingegangen am 13. März 1972)

Wie in der Formelübersicht gezeigt, führt die UGI-Reaktion mit 3,3-Pentamethylendiaziridin und seinem 1-Methyl-Derivat, Formaldehyd, Cyclohexylisocyanid, sowie Wasser bzw. Stickstoffwasserstoffsäure als Nucleophil zu verschiedenartigen Produkten.

* Zur Kenntnis der UGI-Reaktion mit Hydrazinen, III¹⁾.

1 a) I. Teil: G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz. 299, 746 (1966); b) II. Teil: G. Zinner und W. Bock, Arch. Pharmaz. 304, 933 (1971).

UGI-Reaction with Diaziridines*)

As shown in the formula-survey, the UGI-reaction (four component condensation, 4CC) of 3,3-pentamethylenediaziridine and its 1-methyl-derivative yields various products.

In unsere Untersuchungen über den Verlauf der UGI-Reaktion²⁾ mit Hydrazin-Derivaten¹⁾ wurde das Ringsystem des Diaziridins in Form der 3,3-Pentamethylen-Derivate **1** und **4** einbezogen, als Reaktionspartner dienten Formaldehyd und Cyclohexylisocyanid, sowie als nucleophile Komponenten Stickstoffwasserstoffsäure (Reaktionsansatz **A**) und Wasser (Reaktionsansatz **B**).

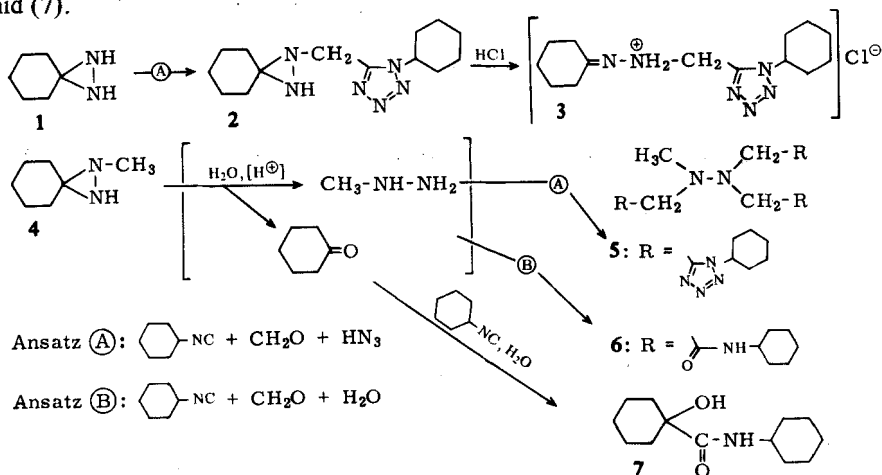
Trotz der besonders im sauren Milieu zur Geltung kommenden Hydrolyseanfälligkeit der Diaziridine konnte im Reaktionsansatz **A** aus **1** die erwartete Verbindung **2** in 13proz. Ausbeute isoliert werden; nach Zugabe von Salzsäure zur methanolischen Lösung spaltete sie zum Hydrazon-Derivat **3** auf.

1-Methyl-3,3-pentamethylen-diaziridin (**4**) spaltete bereits unter den Bedingungen der sauer katalysierten UGI-Reaktion die Cyclohexylen-Komponente vollends ab, es wurden (in jeweils geringen Mengen) isoliert:

Aus dem Reaktionsansatz **A** nur das aus Methylhydrazin (trotz 1mol. Ansatzes unter 3facher UGI-Reaktion) gebildete Derivat **5**.

Aus dem Reaktionsansatz **B** mit Wasser als Nucleophil

- 1) das entsprechende tris-Säureamid-Derivat **6** des Methylhydrazins,
- 2) als Derivat des durch Spaltung des Diaziridin-Ringes freigesetzten Cyclohexanons das durch Ausweichreaktion¹⁾ des Cyclohexylisocyanids mit ihm ohne Beteiligung der Hydrazin-Komponente gebildete 1-Hydroxy-cyclohexancarbonsäurecyclohexylamid (**7**).



2 I. Ugi, Angew. Chem. 74, 9 (1962); s.a. I. Ugi: α -Additionen an Isonitrile; Trippeladditionen und Vierkomponenten-Kondensationen in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Band IV, hrsg. v.W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

Beschreibung der Versuche

1. *Umsetzung von 3.3-Pentamethylen-diaziridin (1) mit Formaldehyd (X), Stickstoffwasserstoffsäure (Y) und Cyclohexylisocyanid (Z):* Den Reaktionsansatz von je 20 mMol 1 (in 15 ml Methanol), X (in 35proz. wäßriger Lösung), Y (in Benzol) und Z (unter Eiskühlung zugegeben) ließ man 50 Std. bei Raumtemp. stehen, entfernte die Lösungsmittel und rieb den Rückstand mit Aceton und Petroläther an; man isolierte 0,7 g (13 %) 1-[1'-Cyclohexyl-tetrazolyl-(5')-methyl]-3.3-pentamethylen-diaziridin (2), farblose Kristalle, Schmp. 202 – 203° (Benzol/Petroläther).

$C_{14}H_{24}N_6$ (276.4)

Ber.: C 60.87 H 8.75 N 30.41

Gef.: C 60.45 H 8.52 N 30.46

Aus 0,5 g 2 in 5 ml Methanol erhielt man nach Zugabe von 10 Tr. 2 n HCl 0,55 g 1-[1'-Cyclohexyl-tetrazolyl-(5')-methyl]-2-cyclohexyliden-hydrazin-hydrochlorid (3), Schmp. 140 – 141° (Chloroform/Petroläther); IR (KBr) 1590/cm ($C=N$).

$C_{14}H_{25}N_6 \cdot Cl$ (312.9)

Ber.: C 53.75 H 8.06 N 26.86

Gef.: C 53.61 H 7.96 N 27.25

2. *Umsetzung von 1-Methyl-3.3-pentamethylen-diaziridin (4) mit Formaldehyd (X), Stickstoffwasserstoffsäure (Y) und Cyclohexylisocyanid (Z):* Den Reaktionsansatz von je 20 mMol 4 (in 15 ml Methanol), X (in 35proz. wäßriger Lösung), Y (in Benzol) und Z (unter Eiskühlung zugegeben) ließ man 100 Std. bei Raumtemp. stehen, entfernte die Lösungsmittel und rieb den Rückstand mit Aceton an; man isolierte 0,5 g 1-Methyl-1.2.2-tris [1'-cyclohexyl-tetrazolyl-(5')-methyl]-hydrazin (5), farblose Kristalle, Schmp. 163–165° (Benzol/Petroläther).

$C_{25}H_{42}N_{14}$ (538.7)

Ber.: C 55.74 H 7.86 N 36.40

Gef.: C 56.17 H 7.89 N 36.25

3. *Umsetzung von 1-Methyl-3.3-pentamethylen-diaziridin (4) mit Formaldehyd (X) und Cyclohexylisocyanid (Z):* Den Reaktionsansatz von je 20 mMol 4 (gelöst in 10 ml Methanol, 2 ml 12 n HCl und 3 ml Wasser), X (in 35proz. wäßriger Lösung) und Z ließ man 150 Std. bei Raumtemp. stehen, dann schüttelte man nach Zugabe von 30 ml 2 n HCl 3mal mit je 15 ml Benzol aus und isolierte aus dem Benzolextrakt 0,2 g 1-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-cyclohexylamid (7), Schmp. 145 – 146° (Lit.^{1a}) 146°. Die salzsaure Lösung versetzte man mit 30 ml 6 n KOH, extrahierte 3 mal mit je 15 ml Methylenchlorid und gewann daraus 0,4 g 1-Methyl-1.2.2-tris(cyclohexylcarbamoyl-methyl)-hydrazin (6), Schmp. 203 – 205° (Lit.^{1a}) 205°.