

der Pharmazie. Wenn die Menschen heute, in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, ein beträchtlich höheres Lebensalter erreichen als früher, so ist dies weitgehend den Erfolgen der pharmazeutischen Chemiker seit dem 19. Jahrhundert zu verdanken. Sie sind jedoch undenkbar ohne die Vorarbeit in den früheren Jahrhunderten, und hier hat niemand so nachhaltig die Entwicklung beeinflußt wie *Paracelsus*. Er schuf ganze Gruppen neuer Arzneimittel, die als solche oder als Anregung zu neuen Erfindungen länger als zwei Jahrhunderte aktuelle Bedeutung besaßen. Bedenkt man, was *Paracelsus* außerdem auf anderen Gebieten geleistet hat, so wie wir es heute dank der Forschungen von *Karl Sudhoff*, *Walter Pagel*, *Kurt Goldammer* und vieler anderer überschauen können, so ist eine andere Beurteilung nicht mehr möglich als die, daß *Paracelsus* eines der großen Genies der Menschheitsgeschichte gewesen ist.

Anschrift: Prof. Dr. Wolfgang Schneider, 33 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

[Ph 306]

G. Zinner und W. Kliegel

Zur Kenntnis der Ugi-Reaktion mit Hydrazinen, I *)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster (Westf.)

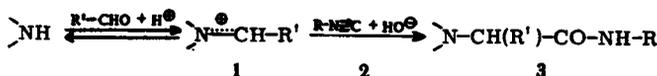
(Eingegangen am 5. Januar 1966)

Hydrazin und seine verschiedenen Alkylderivate ließen sich im sauren wäßrigen Milieu mit Aldehyden und Cyclohexylisonitril in Form einer *Ugi-Reaktion* zu *Cyclohexylcarbamoylalkylhydrazinen* umsetzen. Mit unsubstituiertem Hydrazin erhielt man in einer Folgereaktion durch intramolekulare Hydrazinomethylierung zweier Säureamidgruppen ein Derivat des 1,3,6,8-Tetraaza-bicyclo[4,4,0]decaans. In bestimmten Fällen führten Ausweichreaktionen zu α -Hydroxycarbonsäure-cyclohexylamiden oder zu 1,3,5-Tri-cyclohexyl-hexahydro-1,3,5-triazin.

Vor einigen Jahren beschrieb *Ugi* „mit Sekundär-Reaktionen gekoppelte α -Additionen von Immonium-Ionen und Anionen an Isonitrile“ als ein neues, überaus vielseitiges Syntheseprinzip¹⁾, welches wir im folgenden kurz als *Ugi-Reaktion* bezeichnen wollen. Nachdem wir in letzter Zeit mehrfach α -Hydrazinoalkylierungsreaktionen von CH-, NH-, OH- und SH-aciden Verbindungen untersucht hatten²⁾, interessierte uns auch die α -Hydrazinoalkylierung von Isonitrilen, also eine *Ugi-Reaktion* in der Hydrazinreihe. Nachstehend berichten wir in einer ersten Mitteilung über unsere Untersuchungen, wobei wir uns zunächst auf die Ergebnisse der mit Cyclohexylisonitril und dem Hydroxid-Anion durchgeführten Reaktionen beschränken.

*) Herrn Professor Dr. Dr. h. c. *Friedrich von Bruchhausen* zum Andenken gewidmet.

Bei der *Ugi-Reaktion* ist, wie auch bei der *Mannich-Reaktion*, das aus Amininen und Carbonylverbindungen im sauren Milieu gebildete Carbinonium-Ion **1** die aktive Zwischenstufe, die mit dem Isonitril **2** und hier dem Hydroxidion zum α -Aminocarbonsäureamid **3** reagiert¹⁾.



Da man aus den bisher vorgenommenen α -Hydrazinoalkylierungen^{2) 3)} folgern kann, daß die Basizität der Hydrazin-Stickstoffatome für eine Bildung von Carbinonium-Ionen ausreichend ist, sollte der Ablauf einer *Ugi-Reaktion* in der Hydrazinreihe prinzipiell möglich sein. Ihre Durchführung gelang uns auch glatt mit Trialkylhydrazinen (**4**), bei denen das α -Stickstoffatom nicht sperrig substituiert ist (Trimethylhydrazin, N-Methylaminopiperidin und N-Methylaminomorpholin). Die Hydrazine wurden dabei in saurer, wäßrig-methanolischer Lösung mit Form- bzw. Propionaldehyd und anschließend Cyclohexylisonitril versetzt und sofort aufgearbeitet, was durch Alkalisieren und Extraktion mit Methylenchlorid erfolgte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

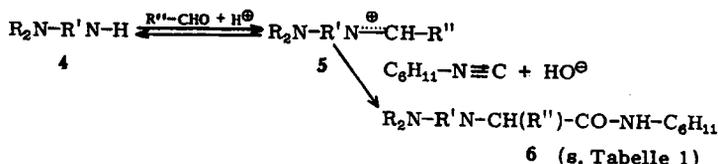


Tabelle 1
 α -Trialkylhydrazino-carbonsäure-cyclohexylamide (**6**)

Nr.	R (R ₂ N)	R'	R''	Schmp. °	Ausb. %	Formel Mol.-Gew.	Ber.: Gef.: C	H	N
1	CH ₃	CH ₃	H	56—58	87	C ₁₁ H ₂₃ N ₃ O (213,3)	61,93 62,19	10,87 10,85	19,70 19,66
2	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	95	70	C ₁₃ H ₂₇ N ₃ O (241,4)	64,69 64,97	11,28 11,26	17,41 17,36
3	(Piperidino)	CH ₃	H	62	17*)	C ₁₄ H ₂₇ N ₃ O (253,4)	66,36 66,55	10,74 10,71	
4	(Morpholino)	CH ₃	H	74—75	6*)	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ (255,4)	61,14 60,73	9,87 9,75	16,46 16,01

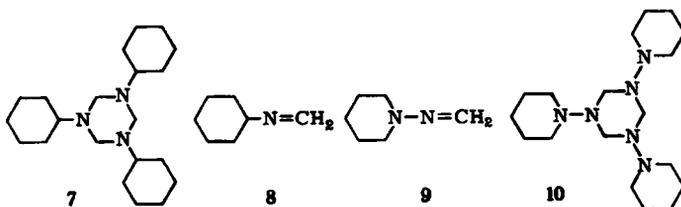
*) Die geringen Ausbeuten ergaben sich bei der Routine-Durchführung der Reaktion ohne Berücksichtigung der Löslichkeiten und optimaler Reaktionszeiten.

¹⁾ I. Ugi, Angew. Chem. 74, 9 (1962).

²⁾ a) G. Zinner, H. Böhlke und W. Kliegel, Arch. Pharmaz. 299, 245 (1966); b) G. Zinner und H. Böhlke, Arch. Pharmaz. 299, 411 (1966); c) G. Zinner, W. Kliegel, W. Ritter und H. Böhlke, Chem. Ber. 99, 1678 (1966).

³⁾ Die wenigen, gelegentlich früher von anderen Autoren durchgeführten α -Hydrazinoalkylierungen sind tabelliert in: H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.

Ist das α -Stickstoffatom wie im N-Cyclohexylamino-dimethylamin^{2a)} sperrig substituiert, so wurde mit Formaldehyd und Cyclohexylisonitril kein entsprechendes Reaktionsprodukt gefaßt, sondern die Substanz zu 56% zurückgewonnen*). Daneben erhielten wir 1,3,5-Tricyclohexylhexahydro-1,3,5-triazin (7)**), welches (wie ein Ansatz unter gleichen Bedingungen, aber ohne Zusatz des Hydrazins zeigte) in einer Ausweichreaktion durch Verseifen des Cyclohexylisonitrils zum Cyclohexylamin und dessen Umsetzung mit Formaldehyd in einer 45% des Isonitrils entsprechenden Menge entstand. Diese gleiche Ausweichreaktion tritt auch bei sperrig-substituierten Aminen ein: Im Reaktionsansatz mit Dicyclohexylamin fanden wir 72% und in dem mit Diisopropylamin 54% des Cyclohexylisonitrils als Triazin-Derivat 7 wieder***).



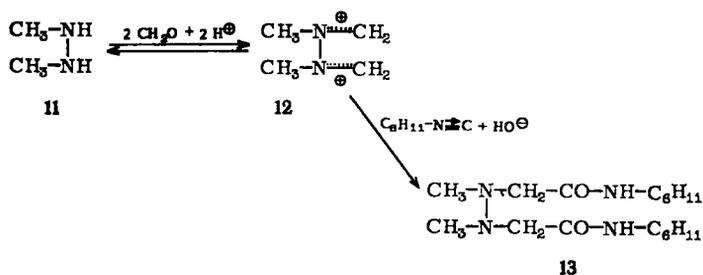
1,2-Dimethylhydrazin (11) ließ sich mit Formaldehyd und Cyclohexylisonitril bei wesentlich längeren Reaktionszeiten an beiden N-Atomen zu 13 umsetzen; ausgehend von 1,2-Diisopropyl- und 1,2-Dicyclohexylhydrazin, in denen beide N-Atome sperrig substituiert sind, konnten keine entsprechenden Reaktionsprodukte isoliert werden.

*) In geringer Menge wurden 2 Nebenprodukte gefunden, die von einer Verunreinigung des N-Cyclohexylamino-dimethylamins mit Cyclohexanon-dimethylhydrazin stammten, welches im sauren Reaktionsmilieu hydrolysierte: Das dabei entstehende 1,1-Dimethylhydrazin setzte sich mit Formaldehyd und Cyclohexylisonitril zu 1,1-Dimethyl-2,2-bis(cyclohexyl)carbamoylmethylhydrazin (19) um, und Cyclohexanon reagierte mit Cyclohexylisonitril und Wasser zu 1-Hydroxycyclohexancarbonsäurecyclohexylamid (24/4).

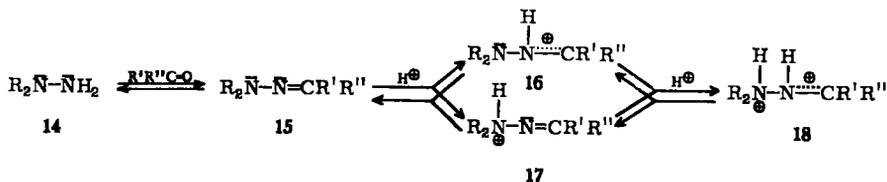
***) Diese Verbindung vom Schmp. 73° wurde von J. Graymore (J. chem. Soc. [London] 1947, 1116) fälschlicherweise als monomeres Cyclohexylmethylenimin (8) formuliert. Im IR-Spektrum fanden wir jedoch keine C=N-Valenzschwingung, wie sie z. B. in der monomeren isosteren Verbindung 9 bei 6,30 μ sehr deutlich erscheint^{2a)}. Eine Verbindung der Formel 8 müßte außerdem auch in den physikalischen Eigenschaften diesem Isosteren 9 (Sdp.₁₀ 44–45°^{2a)}) ähnlich sein; sein Schmp. 73° entspricht hingegen der von W. A. Weinhausen (J. chem. Soc. [London] 1918, 568) beschriebenen Verbindung vom Schmp. 78–79°, die wir für die trimere Triazinverbindung 10 des Hydrazons 9 ansehen^{2a)}. Auch E. Smolin und L. Rapoport führen in der Monographie „s-Triazines and derivatives“ der Reihe „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, Interscience Publishers, Inc., New York 1959, fußend auf einer Dissertation von A. Schnitzer, Oklahoma 1951, diese Verbindung (Schmp. 72,2–72,8°) als Triazinderivat.

****) Sterisch behinderte Hydrazine und Amine konnten wir aber in befriedigenden Ausbeuten in die Hydrazino- bzw. Aminomethylierungsreaktion von z. B. Indol, Phthalimid^{2a)}, Cyclohexanol^{2c)} und Morpholin⁴⁾ einsetzen.

4) G. Zinner und W. Kliegel, Chem. Ber. 98, 4036 (1965).



Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Umsetzungen war bei der Anwendung 1,1-substituierter Hydrazine (14) mit Schwierigkeiten zu rechnen, die in einer bei diesen Verbindungen bevorzugten Bildung von Hydrazone (15) liegen konnten. Da nämlich die Basizität des an der Hydrazone-Doppelbindung beteiligten α -Stickstoffatoms geringer ist als die des β -Stickstoffatoms, dürfte die Bildung des für den Reaktionsverlauf maßgebenden Carbimonium-Ions 16 gegenüber der des Ammonium-Ions 17 benachteiligt sein:



Ugi und Bodesheim^{1) 5)} verwendeten deshalb für einige Umsetzungen β -Acylhydrazone, in denen die Basizität des β -Stickstoffatoms geschwächt ist und damit diese Konkurrenzreaktion behindert wird, oder Azine ($\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{CR}_2$) mit zwei gleichwertigen Stickstoffatomen. Wir hingegen nehmen an, daß in dem stark sauren Reaktionsmilieu auch die Protonierung des α -Stickstoffatoms in genügendem Maße, eventuell auch zu 18 erfolgen sollte, um eine für die Ugi-Reaktion ausreichende Konzentration an Carbimonium-Ion zu liefern. Tatsächlich setzte sich 1,1-Dimethylhydrazin augenblicklich mit Formaldehyd und Cyclohexylisocyanid um, und zwar wurde ausschließlich das Produkt 19 einer zweifachen Ugi-Reaktion gefaßt; beim Vorliegen stöchiometrischer Verhältnisse zu 77%, bei der Umsetzung im Molverhältnis 1 : 1 : 1 zu 19%. Setzte man Hydrazone wie das N-Methyleniminomorpholin ohne Zugabe freien Aldehyds mit Cyclohexylisocyanid um, so wurde ebenfalls nur das Produkt 20 einer zweifachen Reaktion gefaßt; da hierfür 2 Mole Aldehyd erforderlich sind, mußte die zweite Molekel durch Hydrolyse des Hydrazons freigesetzt worden sein.

⁵⁾ I. Ugi und F. Bodesheim, Chem. Ber. 94, 2797 (1961).



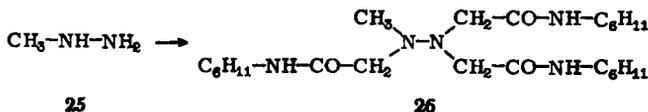
24 (s. Tabelle 2)

Wir haben uns, da während unserer Beschäftigung mit dieser Reaktion eine Veröffentlichung von *Hagedorn* und *Eholzer*⁸⁾ erfolgte, in der in gleicher Weise die Herstellung von α -Hydroxycarbonsäureamiden beschrieben wird, einer weiteren Bearbeitung enthalten, möchten jedoch nicht unerwähnt lassen, daß eine gleichlaufende Reaktion von Phenylisonitril und Chloralhydrat (allerdings in Abwesenheit von Säure) als zu β -Trichlor- α -hydroxyessigsäure-anilid führend schon von *Passerini*⁹⁾ beschrieben wird. Nachstehend geben wir in Tabelle 2 die von uns im Rahmen der Untersuchungen über die *Ugi-Reaktionen* erhaltenen Verbindungen an.

Tabelle 2
Cyclohexylamide von α -Hydroxycarbonsäuren (24)

Nr.	Säure	Nr. im exp. Teil	Schmp. °	Formel (Mol.-Gew.)	Ber.: Gef.:		
					C	H	N
1	α -Hydroxybuttersäure	12	79—80	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (185,3)	64,83 64,69	10,34 10,35	7,56 7,53
2	α -Hydroxyisobuttersäure	14	82 ¹⁰⁾				
3	α -Hydroxyvaleriansäure	13	90—92	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (199,3)			7,03 7,05
4	1-Hydroxycyclohexancarbonsäure	5	146	$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (225,3)	69,29 69,28	10,29 10,38	6,22 6,40

Mono-methylhydrazin (25) bietet drei umsetzungsfähige Wasserstoffatome, die sich auch alle mit Formaldehyd und Cyclohexylisonitril in das entsprechende Dreifach-Derivat 26 überführen ließen. Als weiteres Reaktionsprodukt erhielten wir eine Verbindung vom Schmp. 156—158° und der Zusammensetzung $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$, welche im Gegensatz zur ersten bei saurer Hydrolyse Formaldehyd abspaltete. Über die Aufklärung ihrer Struktur als Hexahydro-1,2,4-triazin-Derivat werden wir in anderem Zusammenhang berichten.



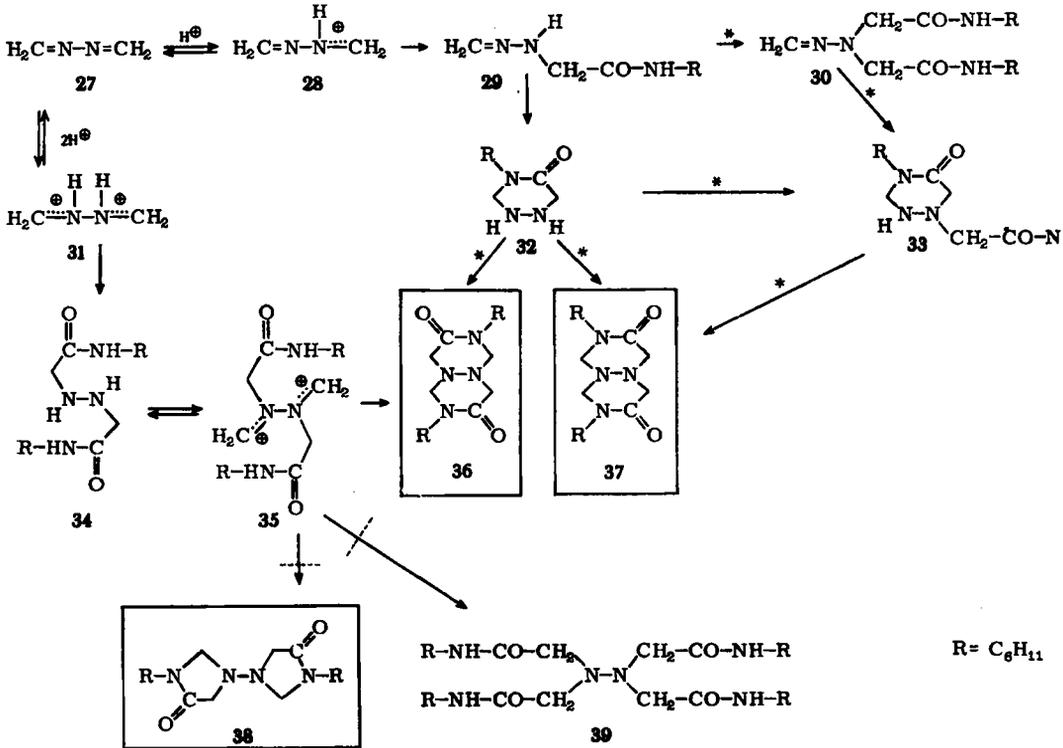
⁸⁾ *I. Hagedorn* und *U. Eholzer*, Chem. Ber. 98, 936 (1965).

⁹⁾ *M. Passerini*, Gazz. chim. ital. 52, I, 432 (1922); *O* 1923, I, 1018. Es handelt sich bei dieser Umsetzung jedoch nicht um die eigentliche „*Passerini-Reaktion*“, bei der Isonitrile mit Carbonylverbindungen und Carbonsäuren zu α -Acyloxy-carbonsäureamiden umgesetzt werden.

¹⁰⁾ *S. L. Shapiro*, *J. M. Rose* und *L. Freeman*, J. Amer. chem. Soc. 81, 6322 (1959); Schmp. 82—83°.

Aus der Umsetzung von unsubstuiertem Hydrazin mit je 4 Mol Formaldehyd und Cyclohexylisonitril im sauren Milieu konnte nicht das erwartete Ugi-Produkt 39 sondern nur eine Verbindung vom Schmp. 275—276° und der Zusammensetzung $C_{18}H_{30}N_4O_2$ isoliert werden, die bei der sauren Hydrolyse Formaldehyd abspaltete. Im IR-Spektrum (Abb. 1) treten weder NH-Valenzschwingungen, noch die Amidbande II auf, was eine Abwesenheit von $(C=O)-NH$ -Gruppierungen anzeigt. Die Carbonylbande bei $6,15 \mu$ spricht für offenkettige oder 6-Ring-Amide und schließt die Alternativstruktur 38 aus.

Legt man die Vorstellung zugrunde, daß bei den gewählten Umsetzungsbedingungen primär Formaldazin (27) vorliegt, welches zwei gleichwertige Stickstoffatome zur Reaktion anbietet, so darf man annehmen, daß sich an beiden die für die Ugi-Reaktion erforderliche Bildung von Carbimonium-Ionen (zu 31) abspielt und zunächst eine normale Ugi-Reaktion zu 34 eintritt. Dieses Zwischenprodukt würde mit Formaldehyd leicht das Carbimonium-Ion 35 bilden können, welches nun, statt mit Isonitril zu 39 weiterzureagieren, intramolekular zu 3,8-Dicyclohexyl-4,9-dioxo



Bei den mit * bezeichneten Umsetzungen ist der Übersichtlichkeit halber das Ergebnis mehrerer Reaktionsschritte zusammengefaßt.

1,3,6,8-tetraaza-bicyclo[4,4,0]decan (36) cyclisiert. Diese Verbindung könnte auch über das (mono-)Carbimonium-Ion 28 entstehen, allerdings bestünde hier auch die Möglichkeit zur Bildung der Alternativstruktur 37. Hydrolytische Abbaureaktionen von denen eine Entscheidung zwischen 36 und 37 zu erwarten ist, führten bislang noch nicht zu dafür verwertbaren Produkten, so daß die von uns bevorzugte Formulierung 36 für unser Reaktionsprodukt noch nicht mit letzter Sicherheit erfolgen kann.

Beschreibung der Versuche

1. 1,1,2-Trimethyl-2-cyclohexylcarbamoymethyl-hydrazin (6/1)

Unter Rühren und Eiskühlung läßt man zu 3,7 g Trimethylhydrazin (50 mMol) in 10 ml Methanol nacheinander 8,3 ml 12 n HCl, 50 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) zutropfen, fügt danach 30 ml 2 n HCl hinzu und schüttelt dreimal mit je 15 ml Benzol aus. Die salzsaure Lösung versetzt man mit 35 ml 6 n NaOH und entzieht das Reaktionsprodukt durch mehrfaches Ausschütteln mit Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und kristallisiert aus Petroläther (40°) um. Physikalische und analytische Daten s. Tab. 1.

2. 1,1,2-Trimethyl-2-(1'-cyclohexylcarbamoymethyl-propyl)-hydrazin (6/2)

Wie unter 1. beschrieben wurden 3,7 g Trimethylhydrazin (50 mMol) mit 2,9 g Propionaldehyd (50 mMol) und 5,5 g Cyclohexylisocyanid umgesetzt. Umkristallisieren aus Petroläther (40°)/Methylenchlorid. Physikalische und analytische Daten s. Tab. 1.

3. 1,1-Pentamethylen-2-methyl-2-cyclohexylcarbamoymethyl-hydrazin (6/3)

Wie unter 1. beschrieben wurden 2,85 g 1,1-Pentamethylen-2-methylhydrazin (25 mMol) mit 25 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 2,75 g Cyclohexylisocyanid (25 mMol) umgesetzt und mit entsprechend verringerten Mengen HCl, NaOH und Benzol aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Petroläther (40°). Physikalische und analytische Daten s. Tab. 1.

4. 1,1-(3'-Oxa-pentamethylen)-2-methyl-2-cyclohexylcarbamoymethyl-hydrazin (6/4)

Wie unter 1. beschrieben wurden 2,90 g N-Methylamino-morpholin (25 mMol) mit 25 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 2,75 g Cyclohexylisocyanid (25 mMol) umgesetzt und mit entsprechend verringerten Mengen HCl, NaOH und Benzol aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther (40°). Physikalische und analytische Daten s. Tab. 1.

5. Umsetzung von 1,1-Dimethyl-2-cyclohexylhydrazin mit Formaldehyd und Cyclohexylisocyanid

Wie unter 1. beschrieben wurden 7,1 g 1,1-Dimethyl-2-cyclohexylhydrazin (50 mMol) mit 50 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) umgesetzt und aufgearbeitet. Aus dem öligen Rohprodukt ließen sich durch Behandlung mit Petroläther (40°) 0,3 g verfilzter farbloser Kristalle vom Schmp. 183—185° gewinnen, die als 1,1-Dimethyl-2,2-biscyclohexylcarbamoymethyl-hydrazin (s. Nr. 10) identifiziert wurden. Die eingeengte Mutterlauge löste man in Aceton und erhielt beim Kühlen auf festem Kohlendioxid 2,5 g (entsprechend 45% des eingesetzten Cyclohexylisocyanids) 1,3,5-Tricyclohexylhexahydro-1,3,5-triazin (7), farblose Nadeln vom Schmp. 73°, keine Depression

in Mischung mit aus Cyclohexylamin und Formaldehyd hergestellter authentischer Substanz.

$C_{21}H_{39}N_3$ (333,6)	Ber.: C 75,62	H 11,79	N 12,60	CH ₂ O 27,0
	Gef.: C 75,41	H 11,56	N 13,08	CH ₂ O 27,3

(Dimedon)

Die acetonische Mutterlauge wurde eingeeengt und der Rückstand destilliert. Man erhielt 4,0 g (= 56%) des Ausgangsstoffs 1,1-Dimethyl-2-cyclohexylhydrazin zurück, Sdp.₁₈ 66°, n_D²⁰ 1,4560 (entspr. authentischer Substanz^{2a}).

Die vereinigten benzolischen Waschlösungen engte man ein und erhielt durch Behandlung mit Äthanol und Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther (40°) 0,15 g 1-Hydroxycyclohexancarbonsäure-cyclohexylamid (24/4). Physikalische und analytische Daten s. Tab. 2.

6. Umsetzung von Dicyclohexylamin mit Formaldehyd und Cyclohexylisocyanid

Wie unter 1. beschrieben wurden 9,1 g Dicyclohexylamin (50 mMol), gelöst in 40 ml Methanol, mit 8,3 ml 12 n HCl, 50 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) versetzt. Man beließ die Mischung 2 Std. bei Raumtemperatur, alkalisierte mit 35 ml 6 n NaOH, schüttelte mit Methylenchlorid aus, trocknete über Natriumsulfat und engte i. Vak. ein. Aus dem mit Aceton versetzten Rückstand erhielt man beim Köhlen auf festem Kohlendioxid 4,0 g (entsprechend 72% des eingesetzten Cyclohexylisocyanids) 1,3,5-Tricyclohexyl-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 73° (s. unter Nr. 5). Aus der Mutterlauge ließen sich noch 7,8 g Dicyclohexylamin (= 86% der eingesetzten Menge) ausfrieren (Schmp. 18°, Sdp.₁₇ 125°).

7. Umsetzung von Diisopropylamin mit Formaldehyd und Cyclohexylisocyanid

Wie unter 1. beschrieben setzte man 5,1 g Diisopropylamin (50 mMol) mit Formaldehyd-Lösung und Cyclohexylisocyanid um und erhielt aus dem Rückstand der Methylenchlorid-Ausschüttelungen durch Ausfrieren aus Aceton 3,0 g (entsprechend 54% des eingesetzten Cyclohexylisocyanids) 1,3,5-Tricyclohexyl-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 73° (s. Nr. 5).

8. Umsetzung von Cyclohexylisocyanid mit Formaldehyd unter den Reaktionsbedingungen der Ugi-Reaktion

Wie unter 1. beschrieben setzte man (jedoch in Abwesenheit einer Aminkomponente) 25 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung in einer Mischung aus 4 ml 6 n HCl und 5 ml Methanol mit 2,75 g Cyclohexylisocyanid (25 mMol) und arbeitete mit entsprechend verringerten Mengen HCl und NaOH auf. Man erhielt 0,9 g (entspr. 32% des eingesetzten Cyclohexylisocyanids) 1,3,5-Tricyclohexyl-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 73° (s. Nr. 5).

9. 1,2-Dimethyl-1,2-biscyclohexylcarbamoylmethyl-hydrazin (13)

3,3 g 1,2-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid (25 mMol) löste man in einem Gemisch von 2 ml Wasser, 5 ml Methanol und 3 ml 12 n HCl, versetzte mit 50 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und ließ unter Rühren und Eiskühlung 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) hinzutropfen. Das Reaktionsgemisch blieb im verschlossenen Gefäß 3 Tage bei Raumtemperatur stehen und wurde dann wie unter 1. beschrieben aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Petroläther (40°)/Methylenchlorid; Schmp. 119–120°; Ausbeute 3,1 g (37% d. Th.).

$C_{19}H_{34}N_4O_2$ (338,5)	Ber.: C 63,87	H 10,13	N 16,55
	Gef.: C 64,05	H 10,18	N 16,35

10. 1,1-Dimethyl-2,2-biscyclohexylcarbamoylmethyl-hydrazin (19)

Wie unter 1. beschrieben wurden 1,5 g 1,1-Dimethylhydrazin (25 mMol) in 10 ml Methanol mit 4,5 ml 12 n HCl, 50 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) versetzt und weiter aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Petroläther (40°)/Methylenchlorid; Schmp. 185—186°; Ausbeute 6,5 g (77% d. Th.).

$C_{18}H_{34}N_4O_2$ (338,5)	Ber.: C 63,87	H 10,13	N 16,55
	Gef.: C 63,85	H 10,05	N 16,55

Bei der gleichen Umsetzung, aber ausgehend von 3,0 g 1,1-Dimethylhydrazin (50 mMol) in 10 ml Methanol und 8,3 ml 12 n HCl, erhielt man 1,6 g (19% d. Th.).

11. 1,1-(3'-Oxa-pentamethylen)-2,2-biscyclohexylcarbamoylmethyl-hydrazin (20)

2,85 g N-Methylenimino-morpholin (25 mMol) in 10 ml Methanol versetzte man unter Rühren und Eiskühlung mit 4,5 ml 12 n HCl und ließ dann 2,75 g Cyclohexylisocyanid (25 mMol) zutropfen. Das Reaktionsgemisch blieb 6 Tage bei Raumtemperatur stehen, wurde dann mit 15 ml 2 n HCl angesäuert, dreimal mit je 8 ml Benzol gewaschen, mit 17 ml 6 n NaOH alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Man trocknete über Natriumsulfat, engte i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Petroläther (40°)/Methylenchlorid um. Schmp. 180—181°; Ausbeute 1,2 g (25% ber. auf Cyclohexylisocyanid).

$C_{20}H_{36}N_4O_3$ (380,5)	Ber.: C 63,13	N 9,54	H 14,73
	Gef.: C 63,28	H 9,60	N 14,63

Bei der Umsetzung von 2,85 g N-Methylenimino-morpholin (25 mMol) in 10 ml Methanol und 4,5 ml 12 n HCl mit 25 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) unter den gleichen Reaktionsbedingungen betrug die Ausbeute 3,1 g (33% d. Th.).

12. α -Hydroxybuttersäure-cyclohexylamid (24/1)

Wir erhielten diese Verbindung bei dem entsprechend der Reaktion 1. ausgeführten Versuch einer Umsetzung von 1,5 g 1,1-Dimethylhydrazin (25 mMol) in 10 ml Methanol und 4,5 ml 12 n HCl mit 2,9 g Propionaldehyd (50 mMol) und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) nach 70 Std. Einwirkungszeit aus der benzolischen Waschlösung in 3proz. Ausbeute. Bei der Durchführung des Versuchs ohne Gegenwart der Hydrazin-Komponente betrug die Ausbeute 22% d. Th. Physikalische und analytische Daten s. Tab. 2.

13. α -Hydroxyvaleriansäure-cyclohexylamid (24/3)

3,6 g Butyraldehyd (50 mMol) in 20 ml Methanol versetzte man nach Zugabe von 8 ml 6 n HCl unter Eiskühlung tropfenweise mit 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol), ließ 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und wusch mit Benzol aus; den nach Entfernen des Benzols verbleibenden Rückstand kristallisierte man aus Petroläther (40°)/Methylenchlorid um; die Ausbeute betrug 4,2 g (42% d. Th.). Physikalische und analytische Daten s. Tab. 2.

Bei dem entsprechend der Reaktion 1. ausgeführten Versuch einer Umsetzung von 3,4 g Methylammoniumchlorid (50 mMol) in 20 ml Methanol und 8 ml 12 n HCl mit 3,6 g Butyraldehyd (50 mMol) und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) erhielten wir nach 3 Tagen eine Ausbeute von 3,0 g (30% d. Th.).

14. α -Hydroxyisobuttersäure-cyclohexylamid (24/2)

Wir erhielten diese Verbindung bei dem entsprechend der Reaktion 1. ausgeführten Versuch einer Umsetzung von 5,0 g 1,1-Dimethyl-2-isopropylidenhydrazin (50 mMol) in 10 ml Methanol und 8,3 ml 12 n HCl mit 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) und Aufarbeiten nach 6 Tagen in einer Ausbeute von 0,35 g (4% d. Th.). Schmp. 82° (Lit.) 82—83°.

15. 1-Methyl-1,2,2-trisyclohexylcarbamoilmethylhydrazin (26)

Wir unter 1. beschrieben wurden 2,9 g Methylhydrazinsulfat (20 mMol) in einer Mischung von 2 ml Wasser, 5 ml Methanol und 3 ml 12 n HCl mit 60 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 6,6 g Cyclohexylisocyanid umgesetzt und nach 6 Tagen entsprechend aufgearbeitet. Der ölige Rückstand der Methylchlorid-Ausschüttelung ergab aus der Lösung in Chloroform/Petroläther (40°) eine Kristallfraktion, aus der sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton die reine Substanz gewinnen ließ*). Einen weiteren Anteil erhielt man aus den benzolischen Waschlösungen. Schmp. 205°; Ausbeute 1,4 g (15% d. Th.).

$C_{25}H_{45}N_5O_3$ (463,7)	Ber.: C 64,76	H 9,78	N 15,11
	Gef.: C 64,81	H 10,01	N 14,62

Bei der gleichen, jedoch mit nur 4,4 g Cyclohexylisocyanid (40 mMol) durchgeführten Umsetzung wurden 1,6 g (17% d. Th.) isoliert.

16. Umsetzung von Hydrazin mit Formaldehyd und Cyclohexylisocyanid

0,4 g Hydrazin (12,5 mMol) in 14 ml Methanol wurden unter guter Eiskühlung sehr langsam mit 4 ml 12 n HCl und anschließend 50 mMol wäßriger Formaldehyd-Lösung versetzt, wobei die Mischung teilweise erstarrte und mit etwa 5 ml Wasser angeschüttelt wurde. Sodann ließ man unter weiterer Kühlung und Rühren 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) zutropfen; nach 4 Tagen arbeitete man wie unter 1. beschrieben auf. Die aus den benzolischen Waschlösungen isolierte Substanz wurde aus Äthanol/Aceton umkristallisiert; sie zeigte positive Chromotropsäure-Reaktion auf Formaldehyd und Schmp. 275—276° (Zers.); Ausbeute 0,2 g. Spektrum und Analysendaten stehen in Einklang mit der Struktur als 3,8-Dicyclohexyl-4,9-dioxo-1,3,6,8-tetraaza-bicyclo[4,4,0]decan (36):

$C_{18}H_{30}N_4O_2$	Ber.: C 64,64	H 9,04	N 16,75	Mol.-Gew. 334,5
	Gef.: C 64,45	H 9,19	N 16,68	Mol.-Gew. 322—346 (Rast)

Bei der gleichartigen Umsetzung von 0,8 g Hydrazin (25 mMol) in 20 ml Methanol, 10 ml Wasser und 4,5 ml 12 n HCl mit 0,1 Mol wäßriger Formaldehyd-Lösung und 5,5 g Cyclohexylisocyanid (50 mMol) isolierten wir 0,35 g der gleichen Substanz.

*) Aus der Mutterlauge erhielten wir nach Zugabe von Petroläther (40°) im Kühlschrank eine Substanz vom Schmp. 156—158° (Äthanol) mit der Zusammensetzung $C_{18}H_{32}N_4O_2$, die bei der sauren Hydrolyse Formaldehyd abspaltet. Über sie werden wir in anderem Zusammenhang berichten.