

G. Zinner, H. Böhlke und W. Kliegel

Über die Hydrazinomethylierung CH- und NH-acider Verbindungen

Aus den Instituten für Pharmazeutische Chemie der Universitäten Marburg (Lahn) und Münster (Westf.)

(Eingegangen am 19. Mai 1965)

Es wird die Herstellung und Charakterisierung einiger trisubstituierter Hydrazine sowie ihre Verwendung zur Hydrazinomethylierung CH-acider (Antipyrin und Indol) und NH-acider Verbindungen (Phthalimid, Succinimid und Benzolsulphydroxamsäure) beschrieben.

Die Arzneimittelsynthese hat in letzter Zeit den Hydrazin-Verbindungen erhöhte Beachtung geschenkt¹). Es war darum naheliegend, die Einführung der Hydrazin-Gruppe in CH- und NH-acide Verbindungen auf dem Wege der Mannich-Reaktion, also in Form einer α -Hydrazino-alkylierung zu untersuchen. Eine solche Reaktion wurde mit Hydrazin, Formaldehyd und Antipyrin schon ziemlich am Anfang entsprechender systematischer Untersuchungen von *Mannich* selbst durchgeführt, jedoch konnte dabei nur Methylen-di-antipyrin isoliert werden²). Erst viel später gelang es *Ried*, durch Anwendung eines „Zweistufen-Verfahrens“ (bestehend aus einer Vorbehandlung des Hydrazins mit Formaldehyd und damit Präformierung der N,N'-Di-hydroxymethyl-Stufe) N,N'-Di-(4-antipyryl-methyl-)hydrazin und entsprechende, von symmetrisch alkylierten Hydrazinen ausgehende Alkyl-Derivate zu gewinnen³). Mit Acetophenon als CH-acider Komponente und 1,2-Dialkylhydrazinen erhielt *Hinmann* (durch säurekatalysierte Wasserabspaltung aus den vermutlich primär gebildeten Mannich-Basen) Δ^3 -Pyrazoline; bei Verwendung von Trimethyl-hydrazin wurde die Mannich-Base als nichtdestillierbares Öl erhalten und als kristallines Metho-p-tosylat analysiert⁴). Über eine Hydrazinomethylierung NH-acider Verbindungen fanden wir keinen Hinweis in der Literatur.

Unsere Untersuchungen haben wir, um die Einführung nur eines weiteren Substituenten in das Hydrazin zu gewährleisten, mit 1,1,2-Trialkyl-hydrazinen⁵) durchgeführt, und zwar den folgenden: Ia, IIa, IIIa, IVa, Va, VIa und VIIa.

¹) Einige Anwendungen und Zielsetzungen sind wiedergegeben z. B. bei: *E. Jucker*, *Angew. Chem.* **71**, 321 (1959); *Pure appl. Chem.* **6**, 409 (1963); *E. Jucker* und *A. Lindenmann*, *Helv. chim. Acta* **45**, 2316 (1962); *E. Jucker* und *J. Bally*, *Pharmac. Acta Helvetiae* **38**, 821 (1963).

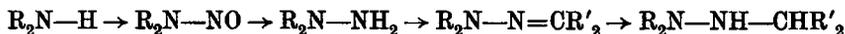
²) *C. Mannich* und *B. Kather*, *Arch. Pharmaz.* **257**, 18 (1919).

³) *W. Ried* und *K. Wesselborg*, *Liebigs Ann. Chem.* **611**, 71 (1958).

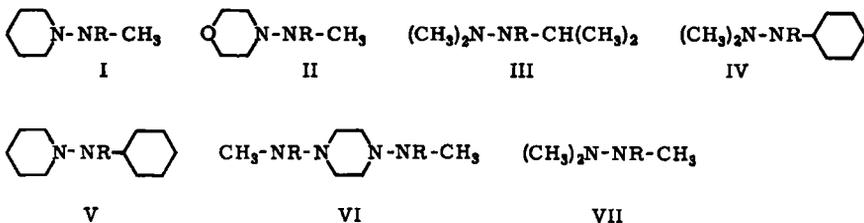
⁴) *R. L. Hinmann*, *R. D. Ellefson* und *R. D. Campbell*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3988 (1960).

⁵) 1,1,2-Trialkylhydrazine sind erst sehr spät zugänglich geworden: *F. Klages*, *G. Nober*, *F. Kircher* und *M. Bock*, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 1 (1941); *O. Westphal*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **74**, 759 (1941). Vorher war als einzige Verbindung dieses Typs nur 1,1,2-Tribenzylhydrazin bekannt: *H. Franzen*, *J. pract. Chem.* (2) **84**, 137 (1911).

Die Synthesen der bis auf VII a noch nicht beschriebenen Verbindungen erfolgten ausgehend von den in konventioneller Weise aus den sek. Aminen über die Nitrosamine und deren Reduktion erhaltenen 1,1-Dialkylhydrazinen, welche in die betreffenden Hydrazone übergeführt und als solche mit Lithiumalanat hydriert wurden⁶⁾:



Die so hergestellten Hydrazine haben wir durch Überführung in feste Benzoyl- und Carbamoyl-Derivate charakterisiert (Tab. 1).



I-VII: a) R = H, b) R = CO-C₆H₅, c) R = CO-NH₂,
 d) R = CO-NH-C₆H₅, e) R = CO-NH-C₆H₄-Cl(p),
 f) R = CO-NH-C₁₀H₇(α)

Tabelle 1
Trialkylhydrazine und einige ihrer Derivate

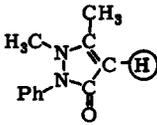
Nr.	Typ: a): Sdp. (Torr)	b): Schmp.	c-f): Schmp.
I	32° (10)	57°	c) 89—91° d) 86° f) 126—127°
II	47° (10)	111—112°	e) 147—148° d) 130—131° f) 174—175°
III	83—86° (760)		e) 114—115°
IV	66° (13)		e) 130—132°
V	112—113° (10)		d) 130—132°
VI	*)	288—290°	d) 248—251°

*) S. exp. Teil, Nr. 18.

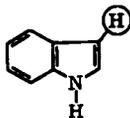
Als CH-acide Komponenten (A— H) im nachstehenden Reaktionsschema) verwendeten wir:

⁶⁾ Eine solche Methode wurde wohl erstmals für die Herstellung von Trimethylhydrazin angewandt: J. B. Class und J. G. Aston, J. Amer. chem. Soc. 73, 2359 (1951); J. B. Class, J. G. Aston und T. S. Oakwood, J. Amer. chem. Soc. 75, 2937 (1953).

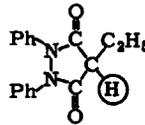
⁷⁾ Die Hydrazinomethylierung von 1,2-Diphenyl-4-äthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (= 3) und von 1,2-Phenyliminodicarbonyl-4-äthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (= 4) haben wir bereits in anderem Zusammenhang beschrieben: G. Zinner und B. Böhlke, Arch. Pharmaz. 299, 43 (1966).



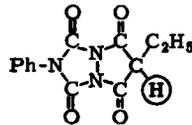
1) Antipyrin



2) Indol

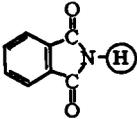


3) D)

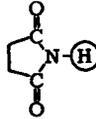


4) D)

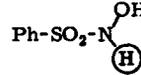
Als NH-acide Komponenten:



5) Phthalimid



6) Succinimid

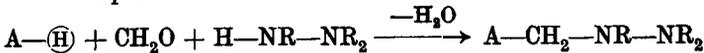


7) Benzolsulhydroxamsäure

Ph = Phenyl

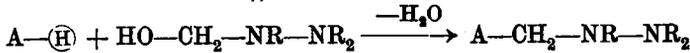
Die Hydrazinomethylierungsreaktion haben wir nach verschiedenen Methoden durchgeführt:

1. Als Drei-Komponenten-Reaktion



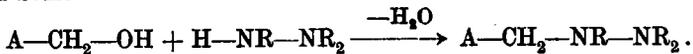
mit 2, 3, 4 und 7.

2. Nach Präformierung des Hydroxymethyl-hydrazins (entsprechend dem Zwei-stufen-Verfahren von *Ried*³⁾)



mit 1.

3. Bei Phthalimid (5) und Succinimid (6) ausgehend von der Hydroxymethylimid-Stufe



Die Reaktionsprodukte sind in Tab. 2 aufgeführt:

Tabelle 2
Hydrazinomethylierungsprodukte CH- und NH-acider Verbindungen, Schmp.

Acide Komp.	Hydrazin-Komponente						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	117—118°	127—128°					
2	163—167°	158—161°	134—136°	121—125°			
3		161—162°					
4		154°					
5	84—86°	115—117°		88—91°	110—115°	208—211°	55—57°
6	31—34°	88—89°					
7	120°		101—103°				

Die erfolgreiche Durchführung dieser Umsetzungen dürfte den Schluß erlauben, daß die Hydrazinomethylierungsreaktion sich nicht auf Einzelfälle beschränkt, sondern einer allgemeinen Anwendung zugänglich zu sein scheint.

Beschreibung der Versuche

1. N-Methylenimino-piperidin ($C_5H_{10}N-N=CH_2$)^{a)}

Unter Rühren und Kühlen mit Eis läßt man zu 100,2 g N-Aminopiperidin (1,0 Mol) 1 Mol Formaldehyd in wäßriger Lösung derart zutropfen, daß sich die Temperatur bei 15–20° hält, rührt noch 30 Min. bei Raumtemperatur weiter und sättigt mit KOH. Das ölige Reaktionsprodukt wird abgetrennt, über KOH getrocknet und destilliert: Sdp.₁₀ 44–45°, n_D^{20} 1,4880, $\lambda_{(C=N)}$ 6,30 μ ; Ausbeute 101,2 g (90% d. Th.).

$C_6H_{12}N_2$ (112,2)	Ber.: C 64,23	H 10,78	N 24,97
	Gef.: C 64,17	H 10,60	N 24,79

2. N-Methylamino-piperidin, 2-Methyl-1,1-pentamethylen-hydrazin (Ia)

N-Methylenimino-piperidin wird in der üblichen Weise mit $\frac{1}{2}$ Mol Lithiumalanat in absol. Äther behandelt. Man zersetzt mit der ber. Menge Wasser, trocknet die ätherische Lösung über KOH und destilliert über eine Kolonne. Sdp.₁₀ 31–32°, n_D^{20} 1,4634; Ausbeute 90% d. Th. bei 1 mol. Ansatz.

$C_6H_{14}N_2$ (114,2)	Ber.: N 24,54	Gef.: N 24,40
------------------------	---------------	---------------

3. 2-Methyl-2-benzoyl-1,1-pentamethylen-hydrazin (Ib)

Durch Behandeln mol. Mengen von Ia und Benzoylchlorid in KOH, Extraktion des Reaktionsgemischs mit Äther und Umkristallisieren aus Petroläther/Äther (10 + 3). Schmp. 57°; Ausbeute 87% d. Th. bei 0,01mol. Ansatz.

$C_{15}H_{18}N_2O$ (218,3)	Ber.: C 71,52	H 8,31	N 12,83
	Gef.: C 71,50	H 8,41	N 11,97

4. 2-Methyl-2-carbamoyl-1,1-pentamethylen-hydrazin (Ic)

Zur Lösung von 1,14 g Ia (10 mMol) in 20 ml Wasser gibt man 0,81 g Kaliumcyanat (10 mMol) und 5 ml 2 n HCl, läßt 1 Std. auf dem Wasserbad stehen, bringt zur Trockne und extrahiert mit Äthanol. Nach dem Entfernen des Äthanol erhält man eine im Kühlschrank kristallisierende Substanz. Schmp. 89–91° (2mal aus Petroläther); Ausbeute 1,10 g (70% d. Th.).

$C_7H_{15}N_3O$ (157,2)	Ber.: N 26,73	Gef.: N 26,95
-------------------------	---------------	---------------

5. 2-Methyl-2-phenylcarbamoyl-1,1-pentamethylen-hydrazin (Id)

1,14 g Ia (10 mMol) in 25 ml absol. Benzol werden mit 1,2 g Phenylisocyanat (10 mMol) versetzt und 45 Min. auf dem Wasserbad im Rückfluß gehalten. Man bringt i. Vak. zur Trockne, läßt im Kühlschrank auskristallisieren, wäscht mit Petroläther und kristallisiert 2mal aus Äthanol um. Schmp. 86°; Ausbeute 2,12 g (91% d. Th.).

$C_{18}H_{19}N_3O$ (233,3)	Ber.: C 66,92	H 8,21	N 18,02
	Gef.: C 67,03	H 8,34	N 18,38

^{a)} W. A. Weinlagen, J. chem. Soc. (London) 1918, 586, erhielt durch Erhitzen von N-Aminopiperidin und Formaldehyd in alkoholisch-essigsaurer Lösung eine Verbindung gleicher Elementarzusammensetzung vom Schmp. 78–79°, die er irrtümlicherweise als N-Methylenimino-piperidin beschreibt; möglicherweise handelt es sich dabei um das Trimere.

6. 2-Methyl-2- α -naphthylcarbamoyl-1,1-pentamethylen-hydrazin (If)

Aus 1,14 g Ia (10 mMol) und 1,7 g α -Naphthylisocyanat (10 mMol) wie unter 5. beschrieben. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man eine feste Substanz, die aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 126—127°; Ausbeute 2,7 g (96% d. Th.).

$C_{17}H_{21}N_3O$ (283,4)	Ber.: C 72,08	H 7,47	N 14,83
	Gef.: C 72,06	H 7,34	N 15,27

7. N-Methylenimino-morpholin [(C₄H₈O)N—N=CH₂]

Aus 102,2 g N-Amino-morpholin (1,0 Mol) und 1 Mol Formaldehyd wie unter 1. beschrieben. Sdp.₁₀ 56°, n_D²⁰ 1,4882; Ausbeute 103,0 g (90% d. Th.).

$C_5H_{10}N_2O$ (114,2)	Ber.: C 52,59	H 8,83	N 24,54
	Gef.: C 52,46	H 9,17	N 24,46

8. N-Methylamino-morpholin, 2-Methyl-1,1-(3'-oxa-pentamethylen)-hydrazin (IIa)

N-Methylenimino-morpholin wird wie unter 2. beschrieben hydriert. Sdp.₁₀ 47°, n_D²⁰ 1,4662; Ausbeute 75% d. Th. bei 1 mol. Ansatz.

$C_5H_{12}N_2O$ (116,2)	Ber.: C 51,68	H 10,41	N 24,11
	Gef.: C 51,32	H 10,29	N 24,06

9. 2-Methyl-2-benzoyl-1,1-(3'-oxa-pentamethylen)-hydrazin (IIb)

Durch Behandeln mol. Mengen von IIa und Benzoylchlorid in KOH, Extraktion des Reaktionsgemischs mit Äther und Umkristallisieren aus Petroläther. Schmp. 111—112°; Ausbeute 75% d. Th. bei 0,005 mol. Ansatz.

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3)	Ber.: C 65,42	H 7,32	N 12,71
	Gef.: C 65,41	H 7,35	N 13,01

10. 2-Methyl-2-carbamoyl-1,1-(3'-oxa-pentamethylen)-hydrazin (IIc)

Aus 1,16 g IIa (10 mMol) und 0,81 g Kaliumcyanat (10 mMol) wie unter 4. beschrieben. Schmp. 147—148° (2mal aus Äther); Ausbeute 1,3 g (82% d. Th.).

$C_6H_{13}N_3O_2$ (159,2)	Ber.: C 45,26	H 8,23	N 26,40
	Gef.: C 45,34	H 8,33	N 26,84

11. 2-Methyl-2-phenylcarbamoyl-1,1-(3'-oxa-pentamethylen)-hydrazin (IIId)

Aus 0,58 g IIa (5 mMol) und 0,6 g Phenylisocyanat (5 mMol) wie unter 5. beschrieben. Schmp. 130—131° (2mal aus Äthanol); Ausbeute 1,1 g (94% d. Th.).

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235,3)	Ber.: C 61,25	H 7,28	N 17,86
	Gef.: C 61,18	H 7,38	N 18,11

12. 2-Methyl-2- α -naphthylcarbamoyl-1,1-(3'-oxa-pentamethylen)-hydrazin (IIf)

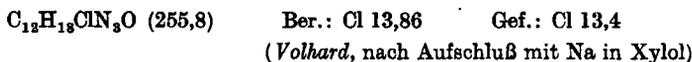
Aus 0,58 g IIa (5 mMol) und 0,85 g α -Naphthylisocyanat (5 mMol) wie unter 5. beschrieben. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man eine feste Substanz, die 2mal aus Äthanol umkristallisiert wird. Schmp. 174—175°; Ausbeute 1,1 g (77% d. Th.).

$C_{18}H_{19}N_3O_2$ (285,4)	Ber.: C 67,33	H 6,71	N 14,73
	Gef.: C 67,42	H 6,78	N 15,09

13. 2-Isopropyl-1,1-dimethyl-hydrazin (IIIa)

2-Isopropyliden-1,1-dimethyl-hydrazin⁹⁾ wird in der üblichen Weise mit $\frac{1}{2}$ Mol Lithiumalanat in absol. Äther behandelt. Man zersetzt mit der ber. Menge Wasser, gießt dann auf Eis und gibt einen geringen Überschuß an 6 n HCl hinzu, mit der auch die Ätherschicht gut ausgewaschen wird. Das Reaktionsgemisch wird nun i. Vak. bis zur sirupartigen Konsistenz eingengt; mit NaOH setzt man die Basen frei, trocknet und destilliert über festem NaOH. Sdp. 83—86°, n_D^{20} 1,3985; Ausbeute 36% d. Th., bei 1mol. Ansatz.

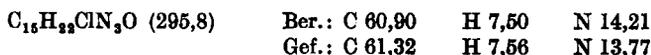
2,04 g IIIa (20 mMol) werden in 30 ml Methylenchlorid mit 3,06 g p-Chlorphenylisocyanat (20 mMol) versetzt und nach halbtägigem Stehen $\frac{1}{2}$ Std. zum Rückfluß erhitzt. Den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um: 2-Isopropyl-2-p-chlorphenylcarbamoyl-1,1-dimethyl-hydrazin (IIIe), Schmp. 114—115°; Ausbeute 5,0 g (98% d. Th.).



14. 2-Cyclohexyl-1,1-dimethyl-hydrazin (IVa)

2-Cyclohexyliden-1,1-dimethyl-hydrazin¹⁰⁾ wird in der üblichen Weise mit $\frac{1}{2}$ Mol Lithiumalanat in absol. Äther behandelt. Man zersetzt mit der ber. Menge Wasser, trocknet die ätherische Lösung über KOH und destilliert. Sdp.₁₃ 66°, n_D^{20} 1,4558; Ausbeute 85% d. Th. bei 1mol. Ansatz.

2,84 g IVa (20 mMol) werden in 40 ml Äthylacetat mit 3,06 g p-Chlorphenylisocyanat (20 mMol) versetzt und 1 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert man 2mal aus Äthanol um: 2-Cyclohexyl-2-p-chlorphenylcarbamoyl-1,1-dimethyl-hydrazin (IVe), Schmp. 130—132°; Ausbeute 5,3 g (90% d. Th.).

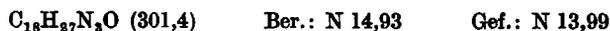
15. N-Cyclohexylidenimino-piperidin [$C_6H_{10}N=N=C(CH_2)_6$]

Unter Rühren und Kühlen mit Eis läßt man zu 50,1 g N-Amino-piperidin (0,5 Mol) langsam 46,0 g Cyclohexanon (0,5 Mol) zutropfen, rührt noch 1 Std. und trocknet das Reaktionsprodukt mit Kaliumcarbonat. Sdp._{0,4} 76°; Ausbeute 72,0 g (80% d. Th.). Durch Behandeln mit $\frac{1}{2}$ Mol Lithiumalanat in absol. Äther in der üblichen Weise wurde N-Cyclohexylamino-piperidin, 2-Cyclohexyl-1,1-pentamethylen-hydrazin (Va) erhalten: Sdp.₁₀ 112—113°, n_D^{20} 1,4897; Ausbeute 91% d. Th. bei 0,3mol. Ansatz.



16. 2-Cyclohexyl-2-phenylcarbamoyl-1,1-pentamethylenhydrazin (Vd)

Aus 3,65 g Va (20 mMol) und 2,40 g Phenylisocyanat in 50 ml absol. Benzol wie unter 5. beschrieben. Schmp. 130—132° (Äthanol); Ausbeute 4,85 g (80% d. Th.).

17. 1,4-Bis(methylenimino)-piperazin [$CH_2=N-N(C_4H_8)N=N=CH_2$]

Unter Rühren und Kühlen mit Eis läßt man zu 58,0 g 1,4-Diaminopiperazin (0,5 Mol) in 120 ml Wasser 0,5 Mol Formaldehyd derart zutropfen, daß sich die Temperatur bei etwa 10° hält, sättigt mit KOH, nimmt die ölige Phase in Äther auf, trocknet die Ätherlösung

⁹⁾ R. H. Wiley, S. C. Slaymaker und H. Kraus, J. org. Chemistry 22, 204 (1957).

¹⁰⁾ D. Todd, J. Amer. chem. Soc. 71, 1353 (1949).

über KOH und läßt nach dem Filtrieren im Kühlschrank auskristallisieren. Schmp. 50—51° (Petroläther); Ausbeute 58,8 g (84% d. Th.).

$C_8H_{12}N_4$ (140,2)	Ber.: C 51,40	H 8,63	N 39,96
	Gef.: C 51,65	H 8,94	N 40,06

18. 1,4-Bis(methylamino)-piperazin (VIa)

35,0 g 1,4-Bis(methylenimino)-piperazin (0,25 Mol) wurden in der üblichen Weise mit 9,5 g Lithiumalanat (0,25 Mol) in absol. Äther behandelt. Man zersetzte mit Wasser und erhielt nach Eindampfen der ätherischen Lösung und Umkristallisieren aus Petroläther/Äther (2 + 1) 18,0 g einer Substanz vom Schmp. 83—86°, bei der es sich um das Dihydrat von VIa handeln dürfte:

$C_8H_{16}N_4 \cdot 2 H_2O$ (180,3)	Ber.: C 39,96	H 11,18	N 31,08
	Gef.: C 38,64	H 10,90	N 30,38

19. 1,4-Bis(N-benzoyl-methylamino)-piperazin (VIb)

Eine Lösung von 0,90 g der nach 18. hergestellten Substanz (5 mMol) in 20 ml Wasser wird mit 1,01 g Triäthylamin (10 mMol) und 1,41 g Benzoylchlorid (10 mMol) versetzt und bis zum Verschwinden des Geruchs nach Benzoylchlorid geschüttelt. Man extrahiert 3mal mit je 20 ml Methylenchlorid, trocknet die organischen Lösungen über Natriumsulfat, bringt i. Vak. zur Trockne und kristallisiert 3mal aus Äthanol um. Schmp. 288—290° (Zers.); Ausbeute 0,81 g (46% d. Th.).

$C_{20}H_{24}N_4O_2$ (352,4)	Ber.: C 68,16	H 6,86
	Gef.: C 67,99	H 6,94

20. 1,4-Bis(N-phenylcarbamoyl-methylamino)-piperazin (VIc)

Aus 0,90 g der nach 18. hergestellten Substanz (5 mMol) und 1,2 g Phenylisocyanat (10 mMol) in 50 ml Benzol wie unter 5. beschrieben. Schmp. 248—251° (Äthanol); Ausbeute 1,6 g (84% d. Th.).

$C_{30}H_{36}N_4O_2$ (382,5)	Ber.: C 62,80	H 6,85
	Gef.: C 63,39	H 7,05

21. 4-(N-Piperidino-methylaminomethyl)-antipyrin [(1)—CH₂—I]

Zu 21 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung gibt man unter Rühren eine Lösung von 2,28 g Ia (20 mMol) in 10 ml Wasser sowie 30 Min. später 2 ml 2 n HCl und 3,76 g Antipyrin (20 mMol). Anderntags wird mit 2 n HCl auf pH 2—3 gebracht, unverändertes Antipyrin durch 2malige Extraktion mit je 10 ml Chloroform entfernt, die wäßrige Phase mit KOH alkalisiert und 4mal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge dampft man nach dem Trocknen über Natriumsulfat ein und kristallisiert den Rückstand aus Petroläther um. Schmp. 117—118°; Ausbeute 2,5 g (40% d. Th.).

$C_{13}H_{20}N_4O$ (314,4)	Ber.: C 68,76	H 8,34	N 17,82
	Gef.: C 68,69	H 8,36	N 17,69

22. 4-(N-Morpholino-methylaminomethyl)-antipyrin [(1)—CH₂—II]

In gleicher Weise wie unter 21. beschrieben werden 2,32 g IIa (20 mMol) mit Formaldehyd und Antipyrin umgesetzt. Schmp. 127—128° (Äther/Chloroform); Ausbeute 4,6 g (73% d. Th.).

$C_{17}H_{24}N_4O_2$ (316,4)	Ber.: C 64,53	H 7,65	N 17,71
	Gef.: C 64,10	H 7,64	N 17,88

23. 3-(N-Piperidino-methylaminomethyl)-indol [(2)—CH₂—I]

Zu 1,17 g Indol (10 mMol) gibt man die eisgekühlte Lösung von 1,14 g Ia (10 mMol) in 1,5 ml Wasser und 1,5 ml Eisessig sowie 10 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung, rührt gut durch und alkalisiert nach 15 Min. mit 15proz. NaOH. Es bildet sich ein dicker Kristallbrei, der mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen wird. Schmp. 163—167° (Aceton); Ausbeute 1,2 g (49% d. Th.).

C ₁₅ H ₂₁ N ₃ (243,4)	Ber.: C 74,02	H 8,70	N 17,26
	Gef.: C 74,08	H 8,51	N 17,27

24. 3-(N-Morpholino-methylaminomethyl)-indol [(2)—CH₂—II]

Aus 1,17 g Indol (10 mMol), 1,16 g IIa (10 mMol) und 10 mMol Formaldehyd in gleicher Weise wie unter 23. beschrieben. Schmp. 158—161° (Aceton); Ausbeute 1,42 g (58% d. Th.).

C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O (245,3)	Ber.: C 68,55	H 7,81	N 17,13
	Gef.: C 68,55	H 7,80	N 17,07

25. 3-(2,2-Dimethyl-1-isopropyl-hydrazinomethyl)-indol [(2)—CH₂—III]

Aus 1,17 g Indol (10 mMol), 1,02 g IIIa (10 mMol) und 10 mMol Formaldehyd in gleicher Weise wie unter 23. beschrieben. Schmp. 134—136° (Äthanol); Ausbeute 1,82 g (81% d. Th.).

C ₁₃ H ₁₉ N ₂ (217,3)	Ber.: C 71,85	H 8,81	
	Gef.: C 72,38	H 9,12	

26. 3-(2,2-Dimethyl-1-cyclohexyl-hydrazinomethyl)-indol [(2)—CH₂—IV]

Aus 1,17 g Indol (10 mMol), 1,42 g IVa (10 mMol) und 10 mMol Formaldehyd in gleicher Weise wie unter 23. beschrieben. Schmp. 121—125° (Aceton); Ausbeute 1,28 g (47% d. Th.).

C ₁₇ H ₂₅ N ₂ (271,4)	Ber.: N 15,49	Gef.: N 15,35	
--	---------------	---------------	--

27. N-(2,2-Pentamethylen-1-methyl-hydrazinomethyl)-phthalimid [(5)—CH₂—I]

1,77 g N-Hydroxymethyl-phthalimid (10 mMol) und 1,14 g Ia (10 mMol) werden in 10 ml Benzol 1 Std. im Rückfluß gehalten. Man klärt mit Kaliumcarbonat, engt das Filtrat ein und läßt im Kühlschrank auskristallisieren. Schmp. 84—86° (Petroläther); Ausbeute 2,32 g (85% d. Th.).

C ₁₅ H ₁₈ N ₃ O ₂ (273,4)	Ber.: C 65,89	H 7,01	N 15,37
	Gef.: C 65,80	H 7,08	N 15,60

28. N-[2,2-(3'-Oxa-pentamethylen)-1-methyl-hydrazinomethyl]-phthalimid [(5)—CH₂—II]

Aus 1,77 g N-Hydroxymethyl-phthalimid (10 mMol) und 1,16 g IIa (10 mMol) in gleicher Weise wie unter 27. beschrieben. Schmp. 115—117° (Äthanol); Ausbeute 2,6 g (95% d. Th.).

C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ (275,3)	Ber.: C 61,07	H 6,22	N 15,26
	Gef.: C 60,85	H 6,27	N 15,35

29. N-(2,2-Dimethyl-1-cyclohexyl-hydrazinomethyl)-phthalimid [(5)—CH₂—IV]

Aus 1,77 g N-Hydroxymethyl-phthalimid (10 mMol) und 1,42 g IVa (10 mMol) in gleicher Weise wie unter 27. beschrieben. Schmp. 88—91° (Petroläther); Ausbeute 1,12 g (37% d. Th.).

C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ (301,4)	Ber.: C 67,74	H 7,69	N 13,94
	Gef.: C 67,97	H 7,79	N 13,83

30. N-(2,2-Pentamethylen-1-cyclohexyl-hydrazinomethyl)-phthalimid
[(5)—CH₂—V]

Aus 1,77 g N-Hydroxymethyl-phthalimid (10 mMol) und 1,82 g Va (10 mMol) wie unter 27. beschrieben. Schmp. 110—115° (2mal Äthanol und 3mal Petroläther); Ausbeute 1,36 g (39% d. Th.).

C₂₀H₂₇N₃O₂ (341,5) Ber.: N 12,30 Gef.: N 12,04

31. 1,4-Bis(N-phthalimidomethyl-methylamino)-piperazin
[(5)—CH₂—VI—CH₂—5]

Aus 1,77 g N-Hydroxymethyl-phthalimid (10 mMol) und 0,72 g VIa (5 mMol) wie unter 27. beschrieben. Schmp. 208—211° (Äthanol); Ausbeute 1,76 g (76% d. Th.).

C₂₄H₂₈N₆O₄ (463,0) Ber.: C 62,25 H 5,66 N 18,15
Gef.: C 61,96 H 5,98 N 17,85

32. N-(1,2,2-Trimethyl-hydrazinomethyl)-phthalimid [(5)—CH₂—VII]

Aus 1,77 g N-Hydroxymethyl-phthalimid (10 mMol) und 0,74 g VIIa wie unter 27. beschrieben. Schmp. 55—57° (Petroläther); Ausbeute 1,0 g (43% d. Th.).

C₁₃H₁₅N₃O₂ (233,3) Ber.: C 61,77 H 6,48 N 18,02
Gef.: C 62,05 H 6,69 N 17,94

33. N-(2,2-Pentamethylen-1-methyl-hydrazinomethyl)-succinimid
[(6)—CH₂—I]

Aus 1,29 g N-Hydroxymethyl-succinimid (10 mMol) und 1,14 g Ia (10 mMol) wie unter 27. beschrieben. Schmp. 31—34° (2mal Petroläther); Ausbeute 0,89 g (40% d. Th.).

C₁₁H₁₉N₃O₂ (225,3) Ber.: C 58,64 H 8,50 N 18,65
Gef.: C 58,50 H 8,44 N 18,55

34. N-[2,2-(3'-Oxa-pentamethylen)-1-methyl-hydrazinomethyl]-succinimid [(6)—CH₂—II]

Aus 1,29 g N-Hydroxymethyl-succinimid (10 mMol) und 1,16 g IIa (10 mMol) wie unter 27. beschrieben. Schmp. 88—89° (Aceton); Ausbeute 1,85 g (82% d. Th.).

C₁₀H₁₇N₃O₃ (227,3) Ber.: C 52,84 H 7,54
Gef.: C 52,92 H 7,64

35. N-(2,2-Pentamethylen-1-methyl-hydrazinomethyl)-benzolsulphhydroxamsäure [(7)—CH₂—I]

0,87 g Benzolsulphhydroxamsäure (5 mMol) werden mit 0,57 g Ia (5 mMol) und 5 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung verrieben; die alsbald erstarrende Masse kristallisiert man aus Äthanol um. Schmp. 120° (Zers.); Ausbeute 1,40 g (93% d. Th.).

C₁₃H₂₁N₃O₃S (299,4) Ber.: C 52,15 H 7,07 N 14,04
Gef.: C 52,22 H 6,97 N 13,96

36. N-(2,2-Dimethyl-1-isopropyl-hydrazinomethyl)-benzolsulphhydroxamsäure [(7)—CH₂—III]

0,87 g Benzolsulphhydroxamsäure (5 mMol) werden mit 0,51 g IIIa (5 mMol) und 5 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung verrieben; die alsbald erstarrende Masse kristallisiert man aus Äthanol um. Schmp. 101—103°; Ausbeute 1,35 g (94% d. Th.).

C₁₂H₂₁N₃O₃S (287,4) Ber.: C 50,15 H 7,37
Gef.: C 49,95 H 7,12