

Diss. Nr. 4831

Beitrag zur Chemie der N-Amino-aziridine

ABHANDLUNG

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH



Sei

Kat.

vorgelegt von

ROBERT KARL MÜLLER

dipl. Chem. ETH

geboren am 30. Mai 1942

von Lengnau (Kt. Aargau) und Dietikon (Kt. Zürich)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent
Prof. Dr. E. Hardegger, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1972

ISBN 3 260 03286 X

Meinen Eltern

Herrn Professor Dr. Albert Eschenmoser

möchte ich für sein mir frühzeitig erwiesenes Vertrauen, die stets wohlwollende Förderung und ganz besonders für die Möglichkeit, diese interessante, vielseitige Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können, recht herzlich danken.

Herrn Dr. Jakob Schreiber

verdanke ich meine präparativ-chemische Bildung. Seine stete Bereitschaft zu grosszügiger, aktiver Unterstützung vermittelte mancher Arbeit erst die Dimension, die ihre Ausführung zur Freude macht.

Frau Dr. Dorothee Felix

möchte ich für viele Ratschläge und sehr geschätzte Beiträge nicht-chemischer Art ebenfalls recht herzlich danken.

Meinen herzlichen Dank möchte ich allen aussprechen, die mich bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit unterstützt und beraten haben. Im besonderen gilt dieser Dank Herrn W. Manser für seine Geduld und begeisternde Elementaranalytik, Herrn PD Dr. J. Seibl für Aufnahme und Anleitung zur Interpretation der Massenspektren, Herrn Stefan Baumberger für kameradschaftliche Zusammenarbeit, sowie Herrn Prof. Dr. R. Gut für manche wertvolle Diskussion. Schliesslich danke ich dem Verwalter unserer Institute, Herrn R. Kempf, sowie seinen Mitarbeitern für ihr Verständnis und die gebotenen, optimalen Arbeitsbedingungen.

Dem Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie danke ich für finanzielle Unterstützung.

Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

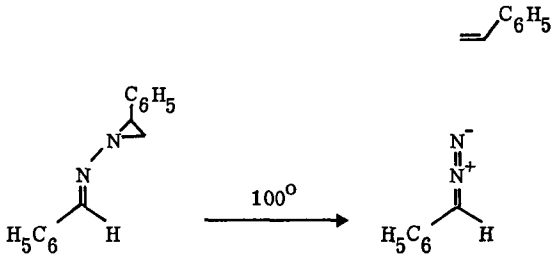
Beitrag zur Chemie der N-Amino-aziridine	9
<u>Experimenteller Teil</u>	40
A Darstellung von N-Amino-aziridinen	41
1. trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin	41
2. cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin	45
3. 7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan	47
4. 1-Amino-2-phenyl-aziridin	49
5. Erfolgreiche Versuche zur Darstellung von 1-Amino-2-dimethylaminoacyl-aziridin	53
6. trans-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin	57
7. cis-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin	60
B Stereochemie einiger Zerfallsreaktionen	64
1. Umsetzung von Phenyl-amino-aziridin mit Phenylglyoxal: Bildung von Diazo-acetophenon	64
2. Sterischer Verlauf des thermischen Zerfalls der Hydrazone aus Phenylglyoxal und 2,3-Diphenyl- -1-amino-aziridinen	65
3. Sterischer Verlauf des thermischen Zerfalls der Hydrazone aus Phenylglyoxal und 2,3-Dimethyl- -1-amino-aziridinen	67
4. Thermischer Zerfall der Hydrazone aus Benzaldehyd und 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen in Dialin	70
C Oxydation der diastereomeren 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridine	73
1. Oxydation mit Bleitetraacetat	73

2. Orientierende Versuche zur Oxydation von cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin mit Mangandioxid	74
D Epoxyketon → Alkinon-Fragmentierungen mit 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridinen	76
1. Darstellung von 5-Hexinal	76
2. Darstellung von 6-Heptinon-(2)	77
3. 5-Heptinal durch Fragmentierung des Hydrazons aus 1-Methyl-2-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan und trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin	79
4. 5-Heptinal durch Fragmentierung des Hydrazons aus 1-Methyl-2-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan und cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin	81
E 1-Methyl-cyclobuten	84
ANHANG : Umsetzung von Nitrosonium-hexachloro-antimonat mit Cyclopenten	86
Abbau von 7-Azatricyclo[6.3.0.0 ^{2.6}]undekan zu Cyclopentyl-cyclopentan	86
Zusammenfassung	111
Literaturverzeichnis	112

BEITRAG ZUR CHEMIE DER N-AMINO-AZIRIDINE

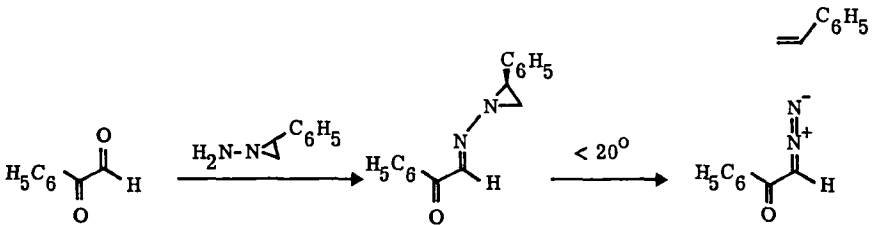
N-Amino-aziridine, bis vor kurzem praktisch unbekannt, sind präparativ interessante Reagentien zur Umwandlung von Carbonylverbindungen in die entsprechenden Diazo-alkyl-Systeme, bzw. deren Folgeprodukte (Schema 1). So zerfällt das

Schema 1



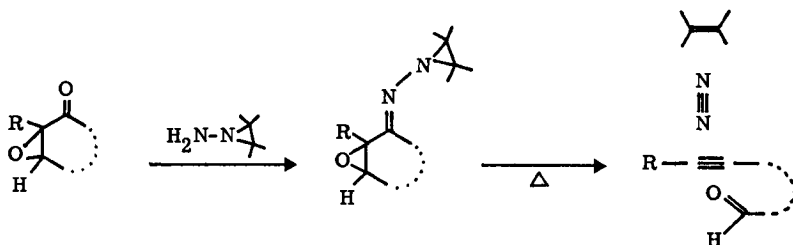
Hydrazon aus Benzaldehyd und 2-Phenyl-1-amino-aziridin bei ca. 100° in Phenyl-diazomethan und Styrol [1], während das entsprechende Hydrazon mit Phenylglyoxal bereits unter Raumtemperatur in Diazo-acetophenon und Styrol fragmentiert [3] (Schema 2).

Schema 2



Im weiteren gehen Hydrazone aus α, β -Epoxy-carbonyl-Verbindungen und geeigneten N-Amino-aziridinen die Epoxyketon \rightarrow Alkinonfragmentierung ein. Dieser rein thermisch induzierte Fragmentierungsprozess, bei dem sich ausschliesslich inerte Reagens-Folgeprodukte bilden, hat sich besonders zur Synthese labiler Acetylen-Aldehyde bewährt (Schema 3) [2], [3], deren Darstellung nach dem Tosylhydrazon-Verfahren unbefriedigend verläuft.

Schema 3



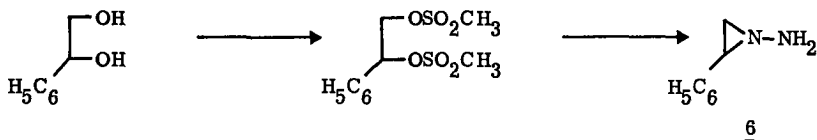
Theoretisches Interesse erweckten N-Amino-aziridine infolge der hohen Inversionsbarriere ihres Aziridin-Stickstoffs [4].

Aus dieser Sicht ergab sich als Ziel dieser Arbeit, präparativ einfache Zugänge zu N-Amino-aziridinen auszuarbeiten und die Kenntnis ihrer Eigenschaften zu erweitern.

DARSTELLUNG VON N-AMINO-AZIRIDINEN

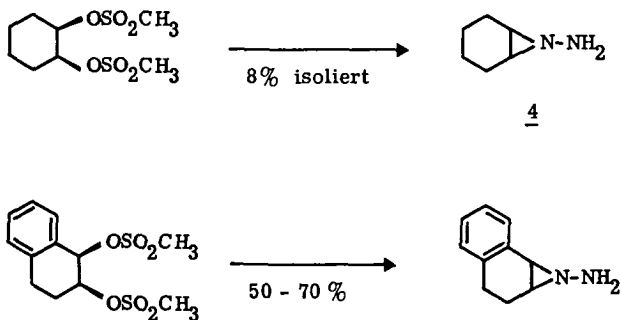
Die von H. Paulsen und D. Stoye [5] erstmals 1968 an einem Beispiel aus der Zuckerchemie demonstrierte Methode, N-Amino-aziridine durch Umsetzung vicinaler Dimesylate mit Hydrazin darzustellen, wurde in unserem Laboratorium erfolgreich zur Synthese von 2-Phenyl-1-amino-aziridin 6 herangezogen [2], [3] (Schema 4). Präparativ weniger befriedigend verläuft die Ueber-

Schema 4



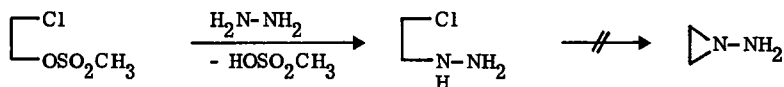
führung von cis-1,2-Dimesyloxy-cyclohexan in 7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan 4. Etwas besser zugänglich ist 2,3-Benzo-7-amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan, das in analoger Umsetzung mit 50 - 70 % Ausbeute als farbloses Oel erhalten wurde. Das Hydrazon dieses Amino-aziridins mit 4,5-Epoxy-testosteron-acetat konnte in orientierenden Vorversuchen bei 200⁰ zu 4,5-Seco-testosteron-acetat, Dialin und Stickstoff fragmentiert werden [6].

Schema 5



Versuche, aus Aethylenglykol-dimesylat oder 1,2-Dibrom-äthan durch Umsetzung mit Hydrazin das unsubstituierte N-Amino-aziridin zu erhalten, blieben - wie bei anderen Autoren [7], [8] - ohne Erfolg. Die vom sekundären zum primären Kohlenstoffatom gegenüber nucleophilen Reagentien beträchtlich zunehmende Reaktionsgeschwindigkeit scheint die zweimalige intermolekulare Substitution unter Bildung von Dihydrasin-Derivaten entscheidend zu favorisieren. Die Absicht, diesen Reaktionsverlauf durch Einführung zweier Abgangsgruppen verschiedener nucleofuger Reaktivität - etwa in einem Chlormesylyat - zugunsten einer ersten intermolekularen Substitution mit anschließender exocyclischer S_N -Reaktion unter Bildung des Aziridinrings zu unterdrücken (Schema 6), konnte mit den chemischen Gegebenheiten nicht in Einklang gebracht werden. Die Unterstellung von S_N -2-Verhältnissen scheint aus den Ergebnissen der Umsetzungen mit den diastereomeren 2,3-Butanol-dimesylaten, die völlig stereospezifisch zu den entsprechenden 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen führen (Schema 7), gerechtfertigt.

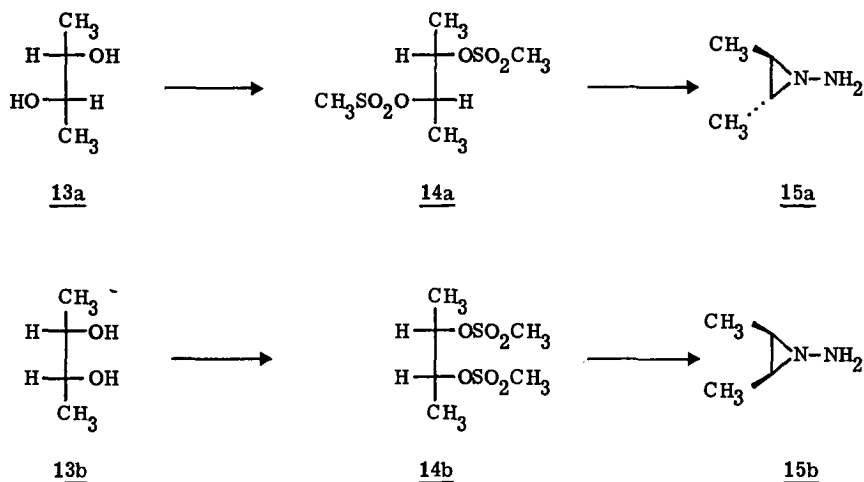
Schema 6



Es ist J. Schreiber gelungen, 1,2-Dimesyloxy-propan durch Umsetzung mit Hydrazin ins 2-Methyl-1-amino-aziridin zu überführen [9]. Dieser Befund lässt sich zwanglos in die oben erwähnten Vorstellungen einfügen. Die bei der Darstellung des Methyl-aminoaziridins erzielten, relativ geringen Ausbeuten dürften sich wesentlich steigern lassen, wenn man die Arbeitsweise zur Darstellung von 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen auf diese Verbindung überträgt. Proben von 2-Methyl-1-amino-aziridin liessen sich bei 0° über ein Jahr ohne Anzeichen einer Zersetzung aufbewahren. Es darf angenommen werden, dass es auch in seinem übrigen Verhalten nicht wesentlich von dem der 2,3-Dimethyl-amino-aziridine abweicht. Die Synthese der diastereomeren 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridine 15a und 15b wurde vor allem in Hinblick auf die verlockenden physikalischen Eigenschaften ihrer Folgeprodukte - Stickstoff und 2-Buten - in Angriff genommen. Eine verlässliche Abschätzung des Substituenteneinflusses auf die Reakti-

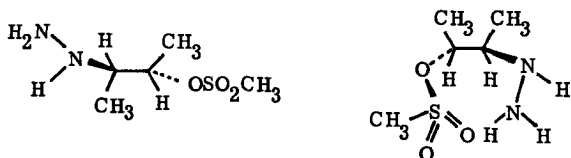
vität der N-Amino-aziridine war zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen noch nicht möglich. Durch fraktionierende Destillation des käuflichen 2,3-Butan-diol-Dia-

Schema 7



stereomerengemisches wurden die beiden Glykole 13a und 13b in beliebigen Quantitäten zugänglich gemacht. Die Konfigurationszuordnung erfolgte auf Grund der physikalischen Daten gemäss den Ergebnissen der Arbeiten von C. E. Wilson und H. J. Lucas [10]. Die Dimesylate 14a und 14b wurden durch Behandlung der entsprechenden Alkohole mit ca. zwei Moläquivalenten Methansulfonchlorid in Pyridin bei -10° erhalten. Die konfigurative Reinheit der Edukte betrug dabei mindestens 98% und konnte gaschromatographisch mit 0,5% Genauigkeit ermittelt werden. Da bei der Umsetzung 13a/b → 14a/b auf maximale Ausbeuten zugunsten hoher konfigurativer Reinheit verzichtet wurde und es grundsätzlich möglich ist, durch fraktionierende Kristallisation aus Methylenechlorid-Pentan ein Diastereomerengemisch 14a-14b aufzutrennen, dürften die verwendeten Dimesylate weniger als 1% des anderen Diastereomeren enthalten haben.

Die aus den Umsetzungen 14a → 15a, bzw. 14b → 15b gewonnenen 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridine lassen sich infolge ihrer chemischen und physikalischen Aehnlichkeit mit Hydrazin und Hydrazinhydrat mit üblichen Methoden wie Extraktion oder Destillation kaum isolieren. Wir fanden schliesslich, dass mindestens Amino-aziridine kleinerer Molekulargewichte (inklusive 7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan !) mit Hydrazin leicht flüchtig sind und dass sie sich aus den so erhaltenen Destillaten durch Kristallisation oder Versetzen mit gesättigter Kalilauge erhalten lassen. Als feststand, dass die Eignung der Amino-aziridine 15a und 15b bezüglich der zu Beginn erwähnten Fragmentierungen (Schema 2,3) unseren Hoffnungen nicht entsprach, wurde die Bearbeitung ihrer Darstellung abgebrochen. Demzufolge dürften sich die hier erzielten Ausbeuten bei konsequenter Optimierung der Reaktionsbedingungen noch steigern lassen. Dennoch scheinen folgende Befunde gesichert: Die Bildung der 2,3-Dimethyl-amino-aziridine aus den 2,3-Butandiol-dimesylaten verläuft völlig stereospezifisch, es konnten keine Anzeichen einer Isomerisierung festgestellt werden. Bei der Umsetzung der Dimesylate zu Amino-aziridin wirkt sich ein Hydrazinolyse-Medium mit einem gewissen Gehalt an "freiem" Hydrazin gegenüber Hydrazinhydrat vorteilhaft aus. Ein 1:1 Gemisch von Hydrazin und Hydrazinhydrat ergibt jedoch dieselbe Ausbeute wie reines Hydrazin. Maximale Ausbeuten werden bei der Umsetzung rac-Dimesylat 14a → trans-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15a eher mit höheren Temperaturen und kürzeren Reaktionszeiten (1-2 Std. bei 75-78°), bei meso-Dimesylat 14b → cis-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15b hingegen bei tieferen Temperaturen und längerer Reaktionsdauer (5 Std. bei 30-50°) erzielt. Unter allen Bedingungen ist die zum cis-Aziridin führende Reaktion 14b → 15b ergiebiger.



Figur 1

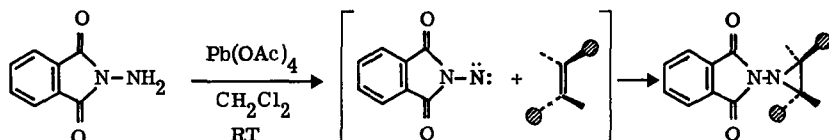
Aus diesen Befunden dürfte dem cis-Aziridin-Zwischenprodukt ein für die exocyclische S_N -Reaktion günstigeres Konformations-Spektrum zugeordnet werden. In Anbetracht der Zahl der in Frage kommenden Faktoren relativ den diskutierten (vermutlich geringen) Uebergangszustands-Energiedifferenzen scheint eine verbindliche Interpretation dieser Unterschiede nicht möglich. Immerhin ist in diesem Zusammenhang die Frage von Interesse, wie weit eine Wechselwirkung zwischen den beiden Substituenten des Zwischenproduktes den Reaktionsverlauf mitbestimmt. Ohne die Natur dieser Wechselwirkung anzusprechen, sei darauf hingewiesen, dass eine solche für das cis-Aziridin-Zwischenprodukt in der Substitutionskonformation möglich ist, während das trans-analoge Zwischenprodukt dadurch energetisch eine Konformation bevorzugt, die die zweimalige Substitution durch Hydrazin begünstigt (Figur 1). Als Hinweis für eine allfällige Beziehung zwischen -OH - und Mesyloxy-Gruppen darf die Beobachtung gewertet werden, dass bei der Mesylierung von 1,2-Diolen das erste Mol Methansulfochlorid bei wesentlich tieferer Temperatur reagiert [11]. In einem Fall blieb die Umsetzung sogar auf der Stufe des Mono-mesyates stehen [6]. Es bleibt abzuklären, wie weit diese Befunde einer $-O-H-O-\overset{\text{I}}{\text{S}}=O$ - Bindung zugeordnet werden können.

Die Struktur der diastereomeren Dimethyl-amino-aziridine ist mit den Methoden der Instrumentalanalytik, einer in Anbetracht der ausgeprägten hygroskopischen Eigenschaften der beiden Verbindungen erfreulich gut übereinstimmenden Elementaranalyse, sowie durch die Umsetzung mit Phenylglyoxal, die über die entsprechenden Hydrazone zu Diazo-acetophenon und 2-Buten führt, gesichert. Die Massenspektren der beiden Verbindungen vermitteln eindeutig die Molekülmasse, weisen im übrigen aber unerwartet grosse Unterschiede auf (vgl. Figur 10). So ist beim cis-Aziridin das Fragmention M^+-16 Basispik, während das Zerfallsbild des trans-Aziridins durch $m/e = M^+-15, 59, 55, 41$ sowie den Basispik 32 geprägt ist. Letzterer kann nur Hydrazin zugeschrieben werden, Luft kann wegen der geringen Intensitäten von $m/e = 28, 16$ und 14 ausgeschlossen werden. Eine schlüssige Erklärung dieser Befunde steht noch aus. Die Massenspektren der beiden Amino-aziridine 15a und 15b konnten mit Proben verschiedener Herkunft einwandfrei reproduziert werden.

Einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung einer neuen, präparativ wenig aufwendigen Darstellungsart der N-Amino-aziridine vermittelten C. W. Rees,

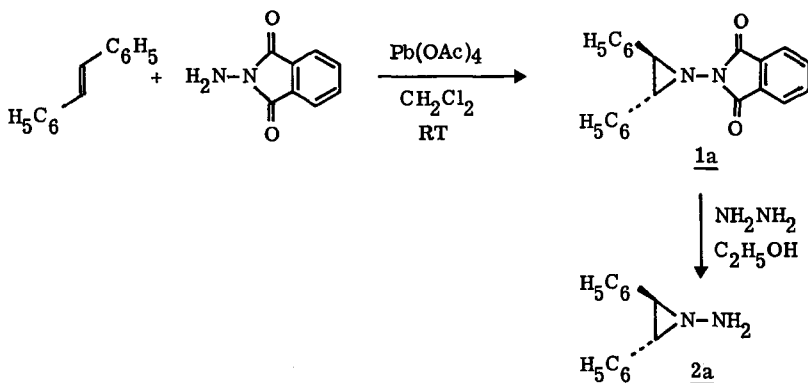
T. L. Gilchrist und Mitarbeiter [12], indem sie erkannten, dass sich Phthalimido-aziridine in oft bemerkenswerter Ausbeute erhalten lassen, wenn man N-Amino-phthalimid in Gegenwart eines Olefins mit Bleitetraacetat oxidiert. Da die Reaktion stereospezifisch verläuft, nimmt man eine Addition des intermediären Singlett-Nitrens an die Doppelbindung an.

Schema 8



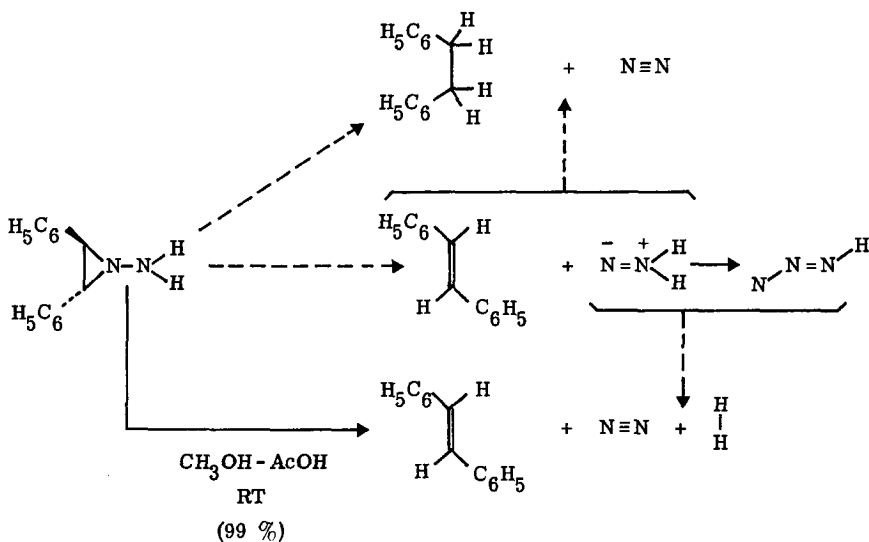
In einer Reihe von Arbeiten wurde die Anwendungsbreite dieser neuen Umsetzung gründlich abgeklärt. Hingegen ist es Rees nicht gelungen, die N-N-Bindung eines dieser Phthalimido-aziridine reaktiv zu spalten, oder mittels Hydrazinolyse ein Addukt ins N-Amino-aziridin zu überführen. Wenig später zeigten aber L. A. Carpino und R. K. Kirkley [13] die grundsätzliche Begehrbarkeit dieses Syntheseweges an, indem sie 1-Phthalimido-trans-2,3-diphenyl-aziridin 1a mit einer äthanolischen Hydrazinlösung versetzten und nach Aufarbeitung trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a in 40% Ausbeute isolierten (Schema 9). Die

Schema 9



Aussicht, durch dieses Verfahren präparativ vorteilhafter zu bekannten und durch Variation der Olefinkomponente ohne grossen Aufwand zu neuen Amino-aziridinen zu gelangen, veranlasste uns zur Bearbeitung dieses Syntheseweges. Im Hinblick auf eine eventuelle Eignung der diastereomeren 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridine für die α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinofragmentierung galt es, der Darstellungsart aus Phthalimido-Nitren-Addukten präparative Aspekte zu vermitteln. Trans-2,3-Diphenyl-1-phthalimido-aziridin 1a lässt sich in 73 - 75% Ausbeute erhalten, wenn man N-Amino-phthalimid in Gegenwart einer mit einem Moläquivalent übersättigten Stilbenlösung in absolutem Methylenchlorid oxydiert und das überschüssige Stilben abtrennt. Die Verbindung ist bei Raumtemperatur offenbar stabil, selbst beim Erwärmen einer Probe auf ca. 100° während 24 Stunden konnten keine Anzeichen einer Zersetzung beobachtet werden, ein Befund, der qualitativ für alle die hier beschriebenen Phthalimido-Addukte gilt und dieser Verbindungs-klasse als Amino-aziridin-Vorläufer zusätzliche Eignung verleiht. Die Ueberführung des trans-Adduktes 1a ins trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a gelingt überraschend einfach und in hoher Ausbeute. Man versetzt das trans-Addukt 1a mit einem grossen Ueberschuss an Hydrazinhydrat in Aethanol, rührt rund 40 Minuten bei 43°, giesst auf Eis, extrahiert mit Aether, engt die Aetherlösung etwas ein, setzt Pentan zu und erhält aus dieser Lösung durch Kristallisation bei -20° über Nacht in der ersten Kristallfraktion trans-Amino-aziridin 2a in 75 - 85% Ausbeute. Durch nachfolgende analoge Behandlung der Mutterlauge werden Gesamtausbeuten von über 90% regelmässig erzielt. Die bei dieser Hydrazinolyse anfallenden weiteren Produkte gehen bei der Aufarbeitung in die wässrige Phase und wurden, da in unserem Zusammenhang nicht von Interesse, nicht untersucht. Das trans-Amino-aziridin 2a ist thermisch nicht stabil. In nicht hydroxylhaltigen Lösungsmitteln zerfällt die Verbindung bei RT innert drei Tagen zu 30 - 40%. Dabei werden gemäss NMR.-Spektrum trans-Stilben und Dibenzyl zu ungefähr gleichen Teilen gebildet (Schema 10). In Methanol erfolgt der Zerfall bedeutend rascher, in Eisessig-Methanol selbst bei Raumtemperatur momentan unter Bildung von reinem trans-Stilben. Es ist nicht einfach, diese Befunde mit treffenden mechanistischen Vorstellungen zu dokumentieren. Wenig Widerspruch induzieren dürfte die Annahme einer ersten, synchron ablaufenden Zerfallsstufe unter intermediärer Bildung eines Diimins, das teils entstehendes Stilben zu Dibenzyl reduziert, teils in Wasserstoff und Stickstoff zerfällt. Die bei diesem Modell eigentlich erwartete Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit

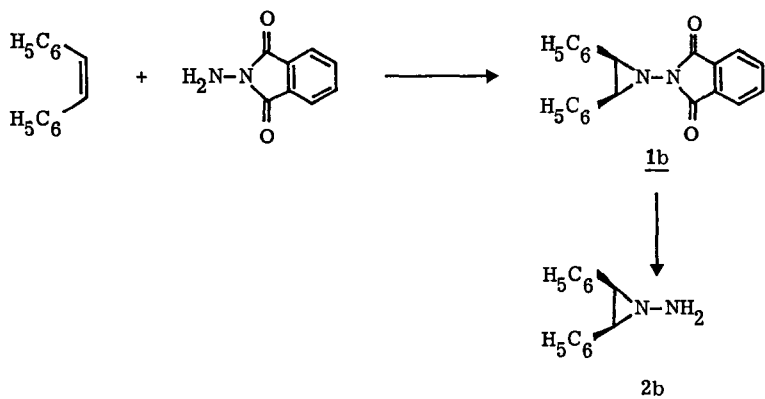
Schema 10



von der Polarität des Lösungsmittels konnte nicht beobachtet werden. Nicht auszuschliessen ist ferner die parallel ablaufende Synchronreaktion zu Dibenzyl und Stickstoff.

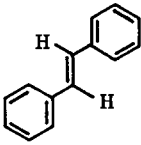
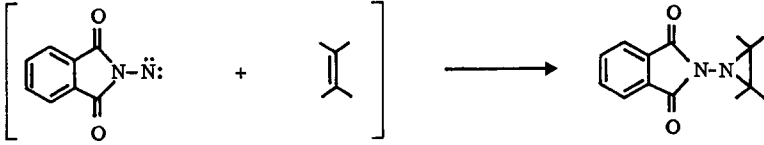
Infolge der beschränkten Stabilität des *trans*-Amino-aziridins 2a ist es vorteilhaft, bei der Darstellung der entsprechenden Hydrazone auf jegliche Säurekatalyse zu verzichten und die von Joos entwickelte Methode [14] der Hydrazonbildung anzuwenden (Entfernung des entstehenden Wassers durch azeotropes Abdestillieren mit Benzol oder Acetonitril).

Schema 11

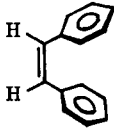


Während die zum *cis*-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin **2b** führende Hydrazinolysen **1b** → **2b** präparativ von der gegenüber dem *trans*-Analogen erhöhten Produktstabilität profitiert und regelmässig in fast quantitativer Ausbeute durchgeführt werden kann, sind die Verhältnisse bei der Phthalimino-Nitren-Addition an *cis*-Stilben entschieden ungünstiger. Nicht signifikant abhängig von der verwendeten *cis*-Stilben-Konzentration wurde neben nicht identifizierten Nebenprodukten das *cis*-Addukt **1b** in etwa 40% Ausbeute erhalten. Im Rahmen dieser Arbeit konnten ausbeutebestimmende Faktoren präparativ erfassbarer Art nicht erkannt werden. Offensichtlich übt die Struktur der Olefinkomponente allgemein nachhaltigen Einfluss auf das Gelingen dieser Reaktionen aus. Dabei werden konjugierte Olefine wie Styrol, Acrylsäureester und auch Butadien in hohen Ausbeuten addiert. Wo hingegen sterische Faktoren die Delokalisation der π -Elektronen der Doppelbindung ins konjugierte π -System stören, sinkt die Produktspezifität drastisch und in einigen Fällen bleibt das erwartete Addukt ganz aus. Dieses Verhalten wird durch die Ergebnisse der Phthalimido-Nitren-Addition an die isomeren Diphenyl- bzw. Dichlor-aethylene dokumentiert (Schema 12). Wie weit diese Vorstellungen zur qualitativen Beurteilung der als formalen Rückreaktion der Nitren-Addition aufgefassten Fragmentierung herangezogen werden können, wird weiter unten diskutiert.

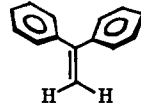
Schema 12 Ausbeuten der Phthalimido-Nitren-Addition an die isomeren Diphenyl- und Dichlor-äthylene



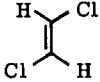
73 - 75 %



40 - 45 %



< 10 % [15]



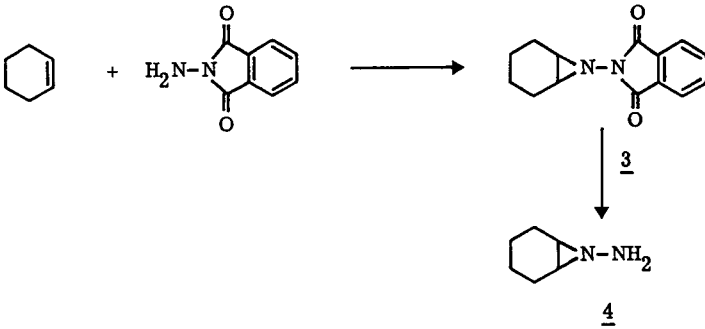
60 % [12]



kein Aziridin erhältlich [12]



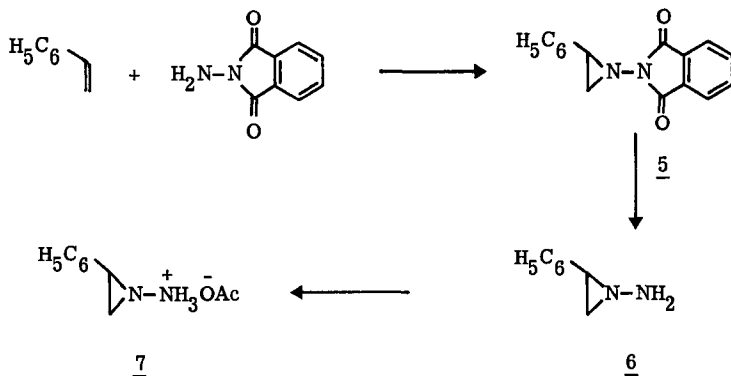
Schema 13



7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan 4 wurde von K. Piers und U. Horn [2], [3] durch alkalische Hydrolyse des entsprechenden N-Aethoxycarbonyl-Derivates zugänglich gemacht, welches seinerseits in 13 % Ausbeute durch Umsetzung von 7-Azabicyclo[4.1.0]heptan mit N-Aethoxycarbonyl-O-(2-nitrophenyl-sulfonyl)-hydroxylamin bereitet wurde. Obschon der aufwendige Syntheseweg 4 in nur geringen Mengen vermittelte, konnte festgestellt werden, dass α , β -Epoxy-carbonylhydrazone aus 4 die Alkinonfragmentierung bei um ca. 20^o höherer Temperatur eingehen, als die entsprechenden Phenyl-amino-aziridin - Derivate. Orientierende Vorversuche haben aber gezeigt, dass mit diesem Amino-aziridin als Fragmentierungsreagens gute Ausbeuten erzielt werden können. Die hohe Flüchtigkeit des entstehenden Cyclohexens, verbunden mit der in der neuen Methode (Schema 13) erreichten, für Amino-aziridine extrem leichten Zugänglichkeit lassen das Amino-aziridin 4 als willkommene Alternative erscheinen.

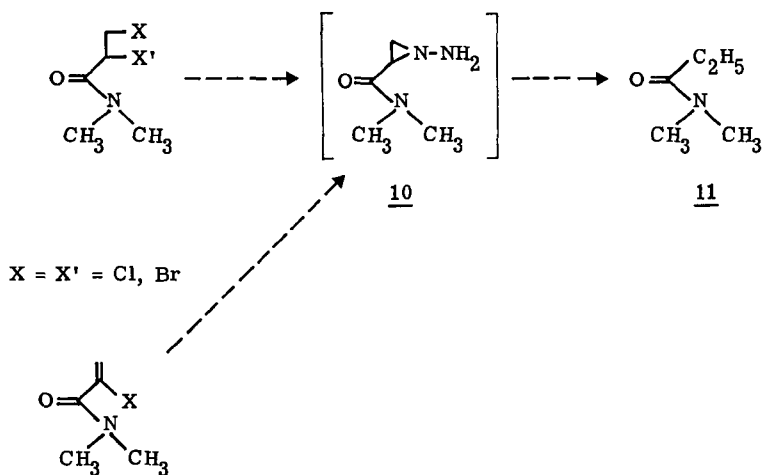
7-Phthalimido-7-azabicyclo[4.1.0]heptan 3 wurde im wesentlichen nach der von Rees [12] ausgearbeiteten Vorschrift dargestellt. Mit den Werten dieser Autoren ergibt sich für die Olefinkonzentrations-Abhängigkeit dieser Reaktion folgendes Bild: Mit einem Mol Cyclohexen pro Mol N-Amino-phthalimid beträgt die Ausbeute an 3 13 %, 2 Mol ergeben 20 %, 5 Mol 40 %. Wir oxydierten in Gegenwart eines 10-molaren Ueberschusses und erhielten 3 in 52 % Ausbeute. Das asymptotische Verhalten dieser Korrelation erhärtet die weiter oben formulierte Vorstellung über die Art des Zusammenhangs zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Struktur der Olefinkomponente. Es ist indessen durchaus denkbar, dass es Reaktionsbedingungen gibt, bei denen sich dieser Nachteil präparativ nicht mehr bemerkbar macht. Insbesondere wurde bisher der Einfluss der Reaktionstemperatur nicht untersucht. Die mässige Ausbeute bei der Darstellung des Phthalimido-Adduktes 3 wird mehr als wettgemacht durch die Ergebnisse der Hydrazinolyse 3 \rightarrow 4. Die Umsetzung von 3 mit Hydrazinhydrat während 30 Minuten bei Raumtemperatur, anschliessender Extraktion mit Aether, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum liefert 7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan 4 in 93 - 95 % Ausbeute, wobei bereits dieses Rohprodukt den Anforderungen, die an eine Analysenprobe zu stellen sind, durchaus entspricht.

Schema 14



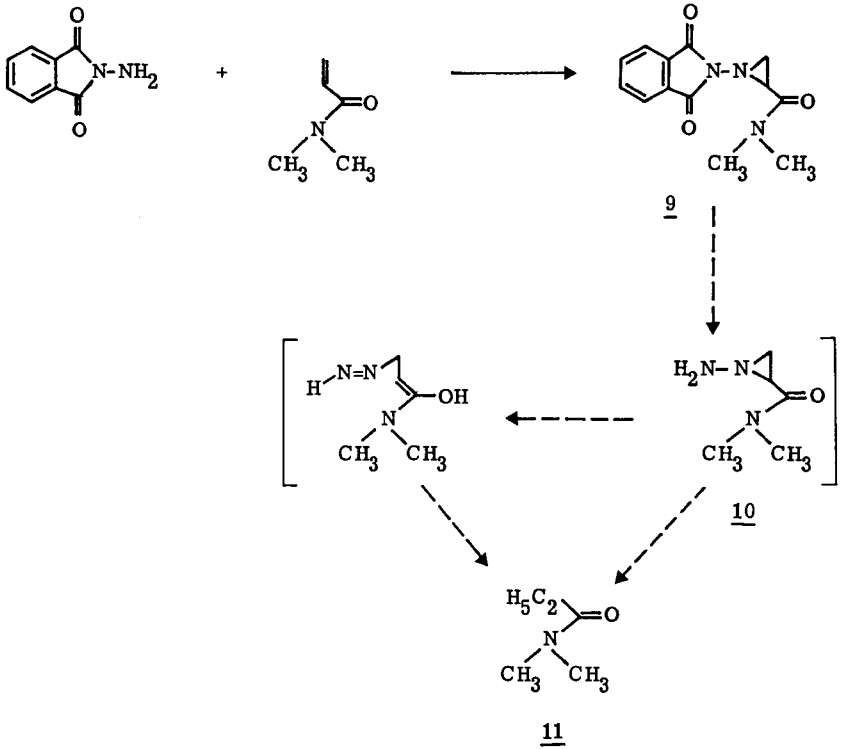
Die Darstellung von 2-Phenyl-1-amino-aziridin 6 durch Hydrazinolyse des Phthalimido-Nitren-Adduktes an Styrol (Schema 14) stellt eine Alternative zur eingangs erwähnten Synthese aus Phenyläthylenglykol-dimesylat dar (Schema 4). 1-Phthalimido-2-phenyl-aziridin 5 lässt sich mit leicht modifizierter Rees'scher Methode [12] in 66 % Ausbeute darstellen. Die bei der Hydrazinolyse 5 → 6 gewonnenen Erfahrungen deuten darauf hin, dass es wesentlich ist, gebildetes Phenyl-amino-aziridin aus der Hydrazinphase zu entfernen. So wurden gute Erfahrungen nur mit zwei-Phasen-Systemen Hydrazinhydrat/Pentan gemacht, wobei sich eine bemerkenswerte Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber geringfügigen Aenderungen der Reaktionsbedingungen in mässiger Reproduzierbarkeit ausdrückt. Die Ueberführung ins Phenyl-amino-aziridin-acetat 7 folgt der von J. Schreiber ausgearbeiteten Vorschrift [3], [2]. Infolge seiner relativ guten Beständigkeit wird es nach Möglichkeit dem freien Amino-aziridin vorgezogen. Im Hinblick auf den Befund, dass trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a in Gegenwart von Essigsäure auch in unpolaren Lösungsmitteln rasch zerfällt, verdient allein die Existenz dieses Acetates Beachtung. Selbst wenn beim heutigen Stand der Bearbeitung der Hydrazinolyse 5 → 6 gewisse Einschränkungen durchaus erhoben werden können, darf festgestellt werden, dass die ursprüngliche Darstellungsmethode (Schema 4) eine wertvolle Ergänzung gefunden hat, die namentlich in den Fällen vorgezogen werden dürfte, wo es gilt, mehrmals kleinere Mengen von 2-Phenyl-1-amino-aziridin 6 darzustellen.

Schema 15



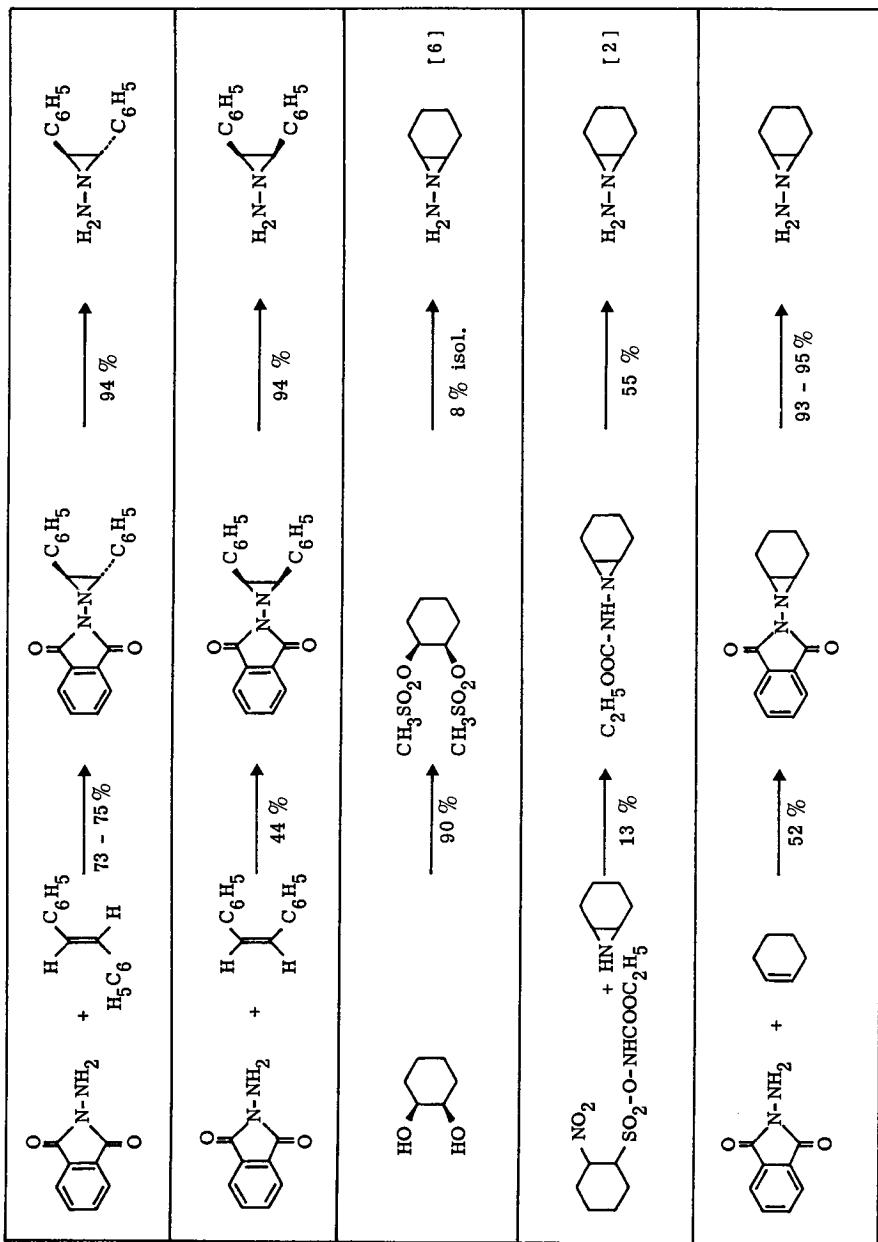
Nach der Darstellung einiger unterschiedlich substituierter N-Amino-aziridine war ersichtlich geworden, dass deren chemisches Verhalten massgeblich von Art und Anordnung der Substituenten geprägt wird. Um den Einfluss einer Carbonylgruppe in α -Stellung zum Aziridinring abzuklären, wurden in unserem Laboratorium Versuche zur Darstellung von 2-Dimethylaminoacyl-1-amino-aziridin 10 unternommen. Ein von Béat Winter [16] bearbeiteter Zugang zu dieser Verbindung schien in der Umsetzung von α -Halogen-acrylsäure-dimethylamiden bzw. α, β -Dihalogen-propionsäure-dimethylamiden mit Hydrazin gegeben. Amino-aziridin 10 ist auf diesem Weg nicht erhältlich. In einer Reihe von Ansätzen bei Reaktionsbedingungen von 0 - 80° während 1-48 Stunden wurde meistens Gasentwicklung beobachtet und als einziges Produkt Propionsäure-dimethylamid 11 in bis 25 % Ausbeute isoliert (Schema 15). Nach diesen Erfahrungen war man am Ergebnis der Hydrazinolyse des Phthalimido-Nitren-Adduktes an Acrylsäure-dimethylamid interessiert, vor allem auch deshalb, weil dieser Syntheseweg die in ihn gesetzten Erwartungen bisher ausnahmslos erfüllt hatte. 1-Phthalimido-2-dimethylamino-acyl-aziridin 9 wurde durch Oxydation von N-Amino-phthalimid mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Acrylsäure-dimethylamid in 55 % Ausbeute erhalten. Das IR.-Spektrum dieser Verbindung zeigt die

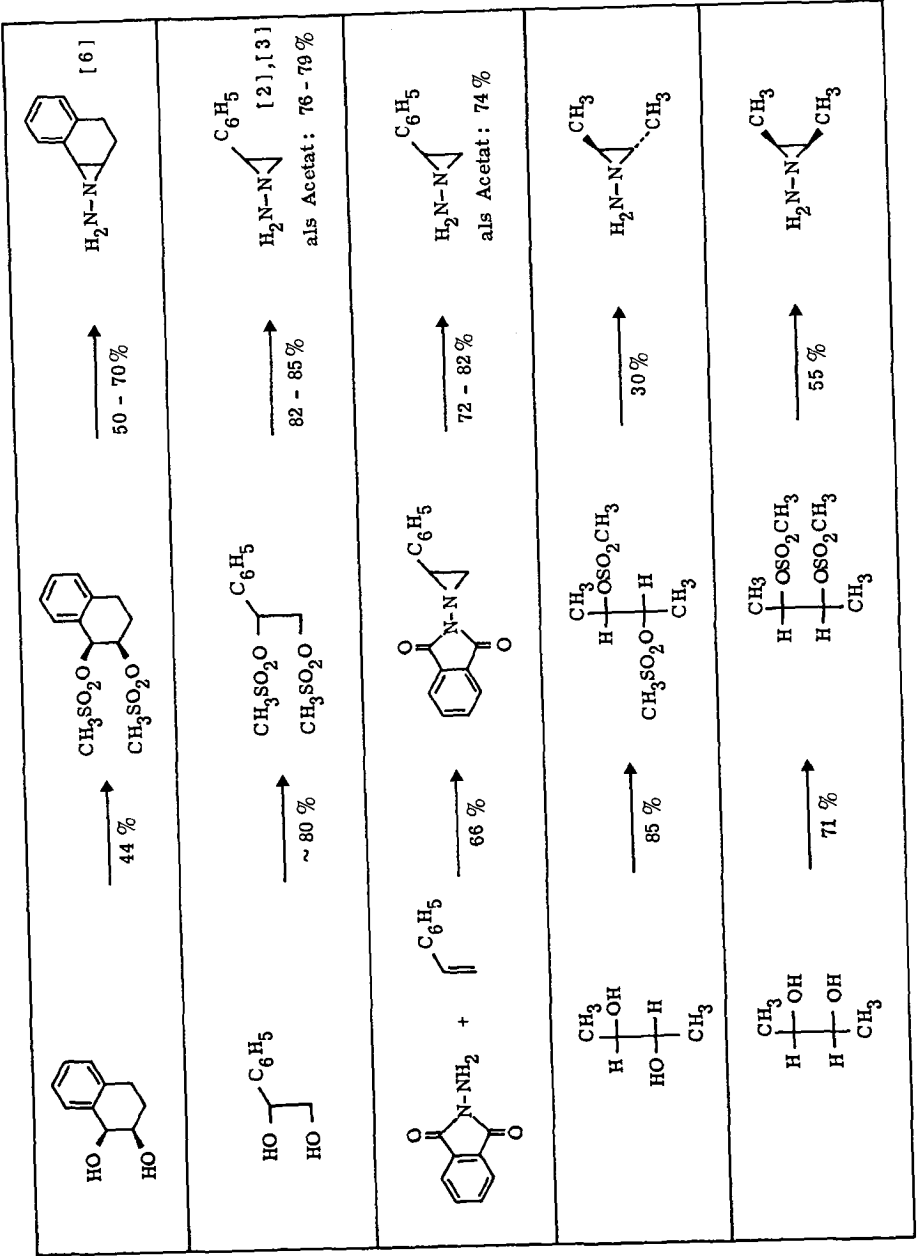
Schema 16



für alle Phthalimido-Nitren-Addukte charakteristischen Banden bei 1787, 1768 und 1723 cm⁻¹, im NMR.-Spektrum werden erwartungsgemäss die Multipletts der Aziridin-Protonen von 2,58-3,67 ppm durch die beiden Singletts der Amidmethyl-Gruppen bei 3,08 und 3,42 ppm überlagert, während das Zerfallsbild im Massenspektrum durch das Molekülion 259, sowie Fragmentionen bei m/e = 215 (M⁺ - N(CH₃)₂, m* = 178,4), 148, 130, 113 (vermutlich $\left[\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]^+$), sowie den Basispik 104 geprägt ist. Zusammen mit den von den berechneten Werten nur minimal abweichenden Ergebnissen der Elementaranalyse dürfte die Struktur des Adduktes 9 zweifelsfrei belegt sein. Bei der Umsetzung von 9 mit Hy-

drazin bei Raumtemperatur (Schema 16) wird unverzüglich ein Moläquivalent Gas (vermutlich Stickstoff) freigesetzt und an Stelle des erwarteten Amino-aziridins 10 lässt sich N,N-Dimethylpropionamid 11 in 68% (analytischer) Ausbeute isolieren. Diese Befunde erhärteten die Annahme eines unter den Reaktionsbedingungen instabilen Amino-aziridins 10 als gemeinsames Zwischenprodukt der beiden Umsetzungen (Schema 15, Schema 16) und zeigen offensichtlich eine der Grenzen an, die der spezifischen Reaktivitätssteigerung von N-Amino-aziridinen gesetzt sind. Wie weit der Reaktionsverlauf mechanistisch dem in Schema 16 skizzierten Weg entspricht, ist schwierig zu beurteilen. Insbesondere muss die Frage offen gelassen werden, ob das Amino-aziridin 10 synchron oder über die Diiminzwischenstufe zu Propionamid 11 zerfällt.





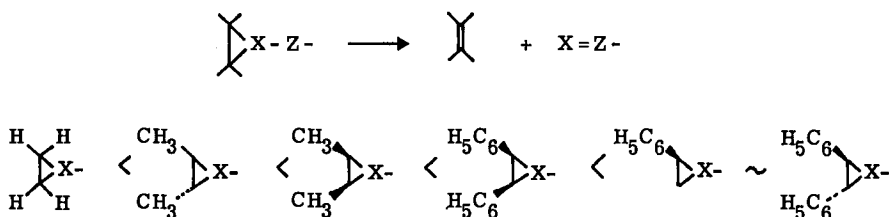
STEREOCHEMIE EINIGER ZERFALLSREAKTIONEN



bei Unterstellung eines synchronen Reaktionsverlaufs auch cheletrope Reaktionen [17] genannt, vermochten in letzter Zeit in Zusammenhang mit Orbitalsymmetriebetrachtungen einige Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen. So steht naturgemäss die Frage nach dem sterischen Verlauf in allen Arbeiten im Vordergrund, wobei in der Regel einer unter Erhaltung der Konfiguration verlaufenden Reaktion die Möglichkeit zur Ausbildung einer Zwischenstufe abgesprochen wurde.

B. M. Trost [18] hat als letzter in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Stereospezifität nicht notwendigerweise einen synchronen Reaktionsablauf beweist, sondern dass die Lebensdauer des Zwischenproduktes lediglich kurz sein muss relativ zur Isomerisierung bewirkenden Rotation um die C-C - Bindung der Zwischenstufe. In Schema 18 sind diejenigen strukturellen Umwandlungen zusammengestellt, die gegebenenfalls als cheletrope Reaktionen heterocyclischer Dreiringe angesprochen werden können. Ungeachtet der zugrundeliegenden theoretischen Vorstellungen wird man anerkennen müssen, dass für Reaktionen dieser Art im allgemeinen Bedingungen gefunden werden können, unter denen sie stereospezifisch ablaufen. Von Interesse ist im weiteren der Befund, dass die Tendenz

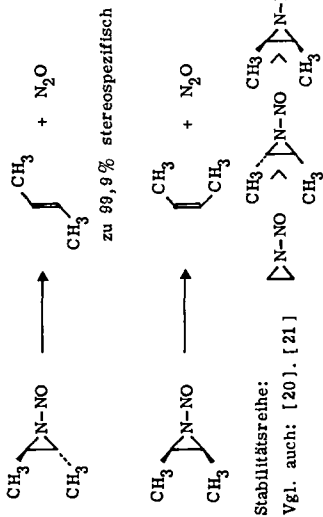
Schema 19 Substitutionstypen zunehmender Zerfallstendenz



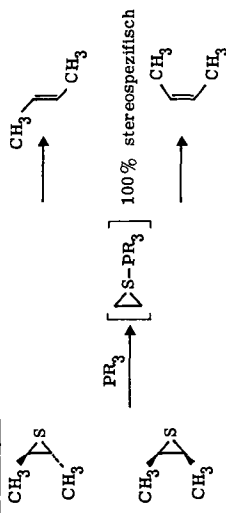
eines heterocyclischen Dreiring-Derivates, eine cheletrope Zerfallsreaktion einzugehen, in offenbar stets gleichbleibender Weise von der Art und Anordnung der Substituenten abhängt (Schema 19). Dies erlaubt zum Beispiel, die Eignung eines N-Amino-aziridins für die α, β -Epoxyketon \rightarrow Alkinonfragmentierung aus der

Schema 18 Thermisch induzierte cheletrope Reaktionen heterocyclischer Dreiringe

Thermischer Zerfall der N-Nitroso-aziridine [19]

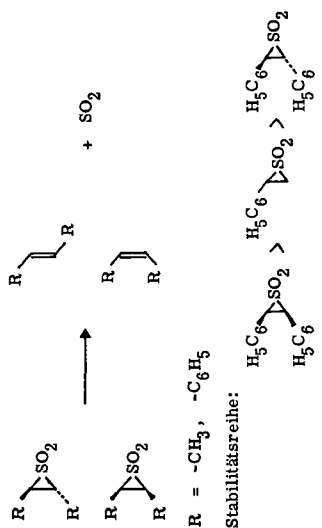


Umsetzung von Episulfiden mit trisubstituierten Phosphinen [23], [24]



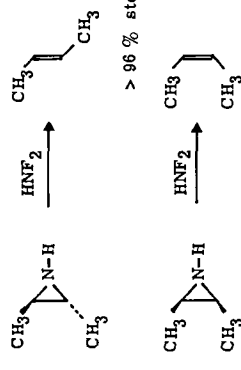
Nicht stereospezifisch verläuft offenbar die Umsetzung von Epoxyden mit trisubstituierten Phosphinen [18].

Thermischer Zerfall der Episulfone [25]



Nicht unter Erhaltung der Konfiguration verläuft bei 150° der thermische Zerfall der 2,3-Dimethyl-episulfoxyde [26].

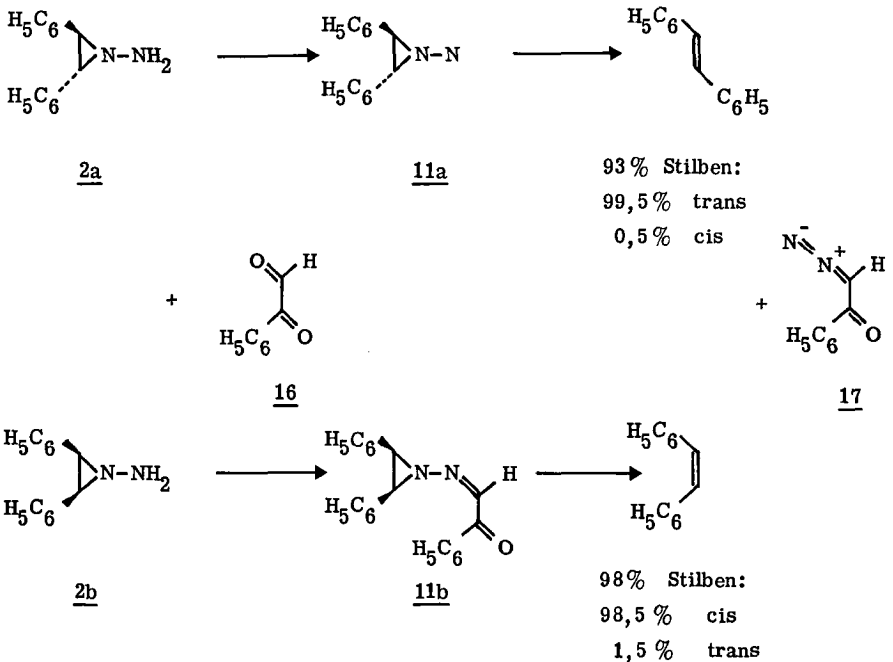
Desaminierung von Aziridinen mit Difluoramin [22]



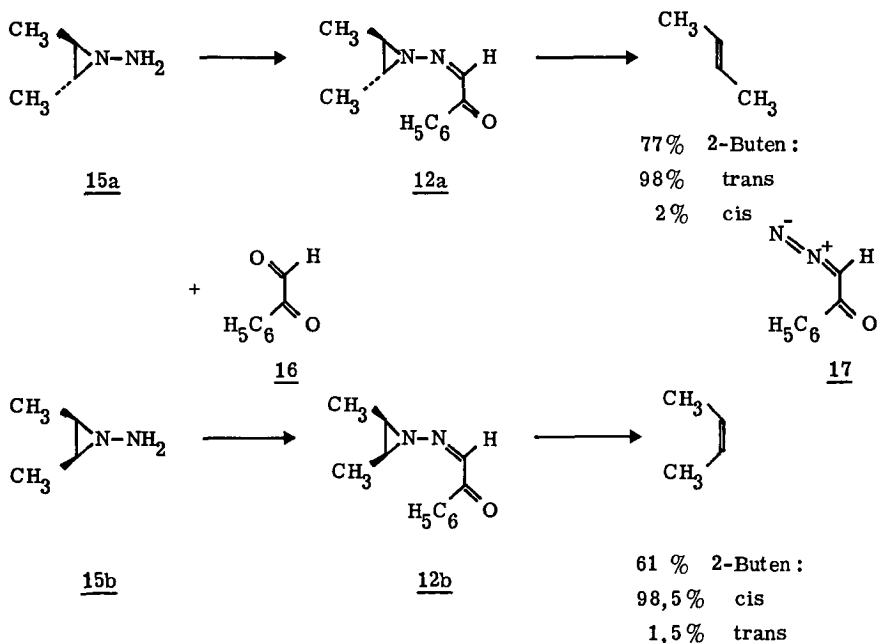
Zerfallstendenz des Hydrazons mit Phenylglyoxal abzuschätzen.

Als Ausgangspunkt der im folgenden beschriebenen Untersuchungen des thermischen Zerfalls der Hydrazone aus Phenylglyoxal und diastereomeren N-Amino-aziridinen darf der in unserem Laboratorium von J. Schreiber [33] erarbeitete Befund gewertet werden, dass ein äquimolares Gemisch von Phenylglyoxal und Phenyl-amino-aziridin unter 20⁰ in über 80% Ausbeute Diazo-acetophenon und Styrol liefert. Diese Umwandlung konnte an Campherchinon ebenfalls erreicht werden [9] und stellt vermutlich eine allgemein anwendbare Möglichkeit zur Ueberführung von α -Dicarbonylverbindungen in α -Diazocarbonylverbindungen dar. Von der Uebertragung dieser Reaktionsfolge auf die diastereomeren 2,3-Diphenyl-(bzw. 2,3-Dimethyl)-1-amino-aziridine erhoffte man sich einen Beitrag zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen Reaktivität und Struktur und damit zur Möglichkeit, die Eignung von N-Amino-aziridinen bezüglich noch unbekannter Synthesewege abzuschätzen, sowie nützliche Hinweise bei der Suche nach geeigneteren Strukturen dieses Verbindungstyps.

Schema 20 Zerfall der Hydrazone aus Phenylglyoxal und 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridinen



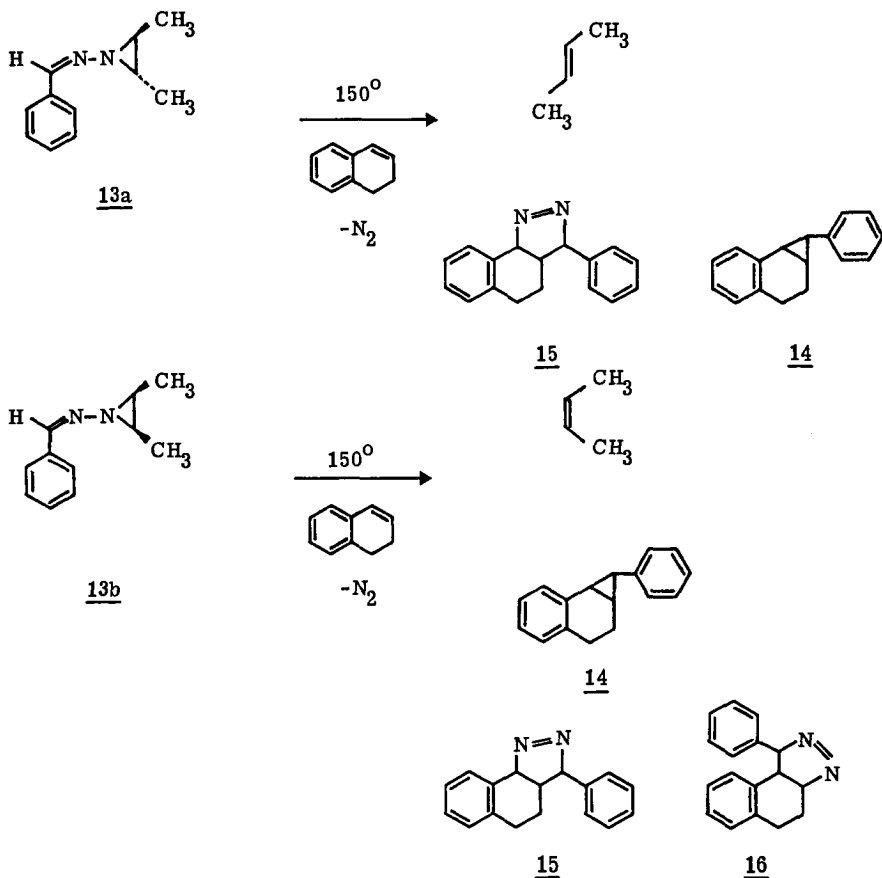
Schema 21 Zerfall der Hydrazone aus Phenylglyoxal und 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen (A. Rüttimann, Diplomarbeit, ETH-Z, 1969)



Die thermisch induzierte Fragmentierung der Hydrazone 11a/b bzw. 12a/b verläuft unter den angewandten Bedingungen praktisch stereospezifisch. Immerhin wurde bei einer ohne Ausschluss von Licht und Sauerstoff bei Raumtemperatur durchgeführten Umsetzung von cis-Amino-aziridin 2b mit Phenylglyoxal ein Stilbengemisch erhalten, das 20% trans-Stilben enthält. Die Fragmentierungstendenz nimmt in der Reihenfolge 12a < 12b < 11b < 11a zu und entspricht somit der in Schema 19 skizzierten Zerfallstendenz. Eine verbindliche Interpretation dieser Reihe ist wegen der Zahl der in Frage kommenden Faktoren relativ zu den diskutierten (Ubergangszustands- ?)-Energiedifferenzen kaum möglich. In Anbetracht des vermutlich ausgeprägt exothermen Verlaufs mindestens der hier beschriebenen Reaktionen dürfte die Zerfallsgeschwindigkeit von den Energieein-

halten der Hydrazone einerseits und den Uebergangszustand-stabilisierenden Faktoren andererseits bestimmt werden. Es scheint, dass die Fragmentierung um so leichter erfolgt, je ausgeprägter die Möglichkeit der Konjugation des σ -Elektronenpaares des symmetrischen σ -Aziridin-Orbitals in das π -System des Stilbens gegeben ist. Die dieser Anschauung entsprechende Delokalisierung des σ -Elektronenpaares des antisymmetrischen Aziridin- σ -Orbitals in das π^* -Orbital des $(-N=C-C=O)$ -System des gebildeten Diazo-acetophenons [27] erklärt die Unterschiede der Zerfallstemperaturen von N-Amino-aziridin - Hydrazonen von Phenylglyoxal und Benzaldehyd. Die für eine Orbitalsymmetrie-Betrachtung bedeutsame Frage nach der Zerfalls-Konformation muss offen bleiben.

Schema 22



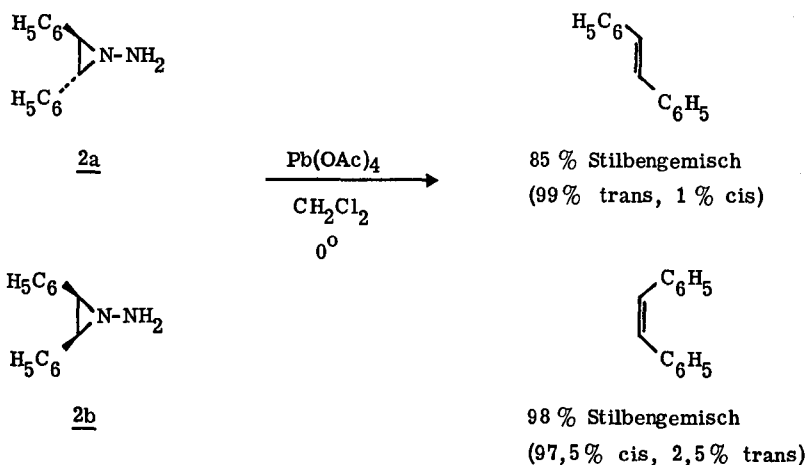
A. Rüttimann [28] untersuchte den thermischen Zerfall der Hydrazone aus Benzaldehyd und den diastereomeren 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen. Die Hydrazone 13a und 13b wurden in Dialin auf 150^o erwärmt, wobei sie - offenbar analog zu anderen Umsetzungen dieser Art [1] - in Phenyl-diazomethan und 2-Buten fragmentieren. Die entsprechenden 2-Butene wurden in 82 bzw. 77 % Ausbeute gefasst und enthielten gemäss gaschromatographischer Bestimmung nur 1 % Isomerisierungsprodukt. Der selbst unter den angewandten, recht drastischen Bedingungen praktisch stereospezifische Verlauf dieser Fragmentierung verleiht ihr zusätzliches Gewicht. Aus der Reaktionslösung wurden die isomeren Phenyl-diazomethan-Addukte an Dialin, sowie in 55 bzw. 59 % Ausbeute das Cyclopropan-Derivat 14 isoliert. Dies erlaubt aber nicht, auf die intermediäre Existenz eines Carbens zu schliessen, sind doch thermische Uebergänge des Typs 15, bzw. 16 → 14 unter Stickstoff-Elimination in der Literatur beschrieben [29].

OXYDATION DER DIASTEREOMEREN 2,3-DIPHENYL-1-AMINO-AZIRIDINE

L. A. Carpino und R. K. Kirkley [13] versetzten cis- und trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin bei 0° in Methylenechlorid mit einem nach speziellem Verfahren [30] dargestellten Mangandioxid. Während das trans-Amino-aziridin 2a reines trans-Stilben lieferte, führte die Oxydation des cis-Analogen 2b zu einem Stilbengemisch, das aus 15% cis- und 85% trans-Stilben bestand. In diesen Ergebnissen sahen die Autoren einen Beitrag zur Klärung der stereochemischen Verhältnisse beim Zerfall der Aziridin-Nitrene.

Wir untersuchten diese Reaktion mit einem Mangandioxid, das auf einem anderen Wege bereitet worden war und stellten in orientierenden Vorversuchen mit cis-Amino-aziridin 2b fest, dass das Ergebnis dieser Reaktion in nicht geringer Weise von den gewählten Bedingungen abhängt. Die Oxydation verläuft unter den von uns gewählten Bedingungen im allgemeinen stereoselektiv. Carpinos Befund, dass zugesetztes cis-Stilben im Reaktionsgemisch nicht isomerisiert wird, konnte von uns bestätigt werden. Mechanistische Aussagen über strukturelle Umwandlungen mittels ungenügend definierter, uneinheitlicher Festkörper-Reagentien unterliegen zusätzlicher Problematik. Auf eine Weiterführung dieser Untersuchungen wurde deshalb zugunsten einer Oxydation in homogener Phase verzichtet.

Schema 23



So verläuft denn auch die selbst bei 0° bemerkenswert leicht erfolgende Oxydation der Diphenyl-amino-aziridine 2a und 2b mit Bleitetraacetat in hohem Masse stereoselektiv (Schema 23). Dabei darf man im Falle der Umsetzung mit trans-Amino-aziridin 2a einwenden, dass die im Reagens vorhandene (oder durch die Reaktion entstehende) Essigsäure auf das Aziridin ebenfalls zersetzend einzuwirken vermag, eine Einschränkung, die für das in diesem Zusammenhang interessante cis-Aziridin 2b nicht gilt. Die im übrigen analog durchgeführte Oxydation von 2b bei Raumtemperatur führt zu einem Stilbengemisch, das gemäss gaschromatographischer Analyse 95% cis- und 5% trans-Stilben enthält.

Ebenfalls unter Erhaltung der Konfiguration verläuft die von H. W. Heine, J. D. Myers und E. T. Peltzer [31] untersuchte Desaminierung von N-Alkyl-aziridinen mit m-Chlorperbenzoesäure.

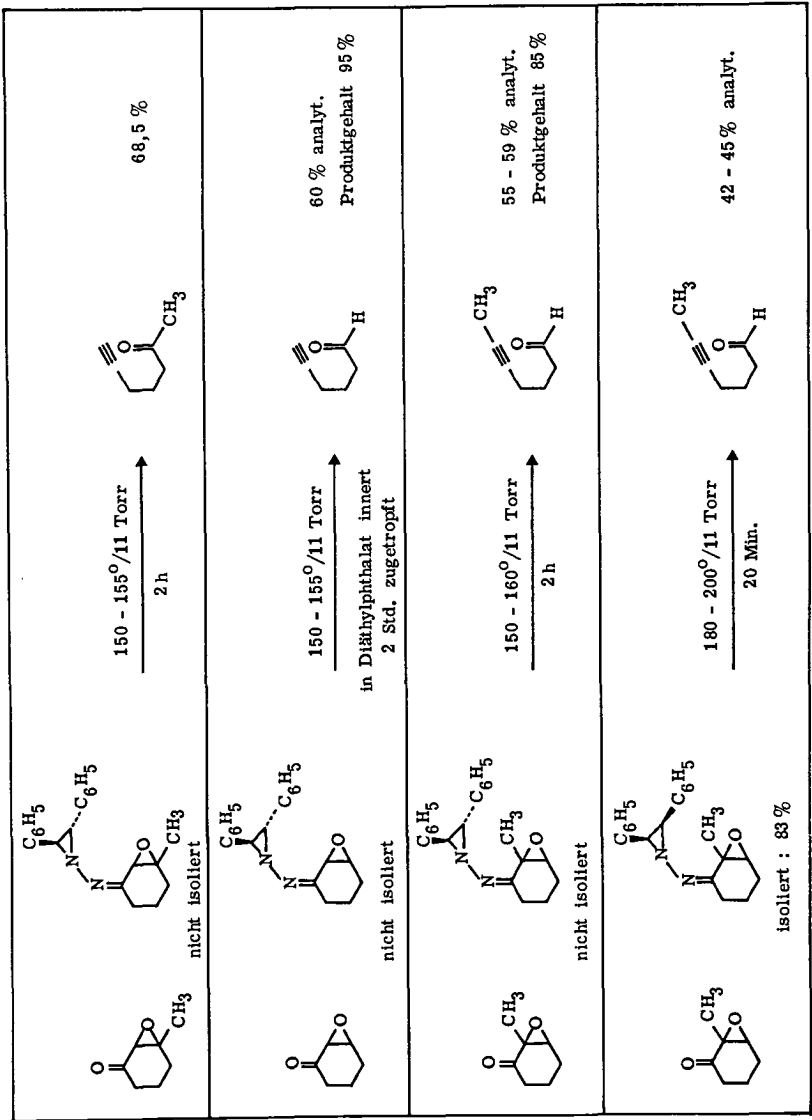
Schliesslich können N-Amino-aziridine auf Grund ihrer extrem leichten Oxydierbarkeit auch als Reduktionsmittel in Betracht gezogen werden. Hinweise auf eine gewisse Eignung diesbezüglich konnten beigebracht werden. Es bleibt abzuklären, ob es Fälle gibt, in denen sie in dieser Eigenschaft bekannten Reagentien überlegen sind.

EPOXYKETON \rightarrow ALKINON - FRAGMENTIERUNGEN MIT 2,3-DIPHENYL-
-1-AMINO-AZIRIDINEN

Eingehende, in diesem Laboratorium durchgeführte Untersuchungen [2] haben gezeigt, dass N-Amino-aziridine zur Darstellung von Acetylenaldehyden via α, β -Epoxyketon \rightarrow Alkinonfragmentierung besser geeignet sind als Tosylhydrazin. So gelang es U. Horn ausgehend von den Epoxyden des Cyclohexenons und 1-Formyl-cyclo-pentens durch Fragmentierung der Hydrazone mit 2-Phenyl-1-amino-aziridin, 5-Hexinal darzustellen. Für die Synthese dieses labilen Acetylenaldehyds ist es vorteilhaft, dass die Fragmentierung rein thermisch in neutralem Medium ausgelöst werden kann und ausschliesslich inerte Reagensfolgeprodukte liefert. Die Epoxyketon \rightarrow Alkinonfragmentierung mit Tosylhydrazonen läuft im allgemeinen schon unter Raumtemperatur ab. Hierzu benötigen α, β -Epoxyketon-Hydrazone mit trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a Temperaturen um 150°, was den Verhältnissen bei 2-Phenyl-1-amino-aziridin-Derivaten entspricht, während die entsprechenden Hydrazone mit cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2b erst gegen 180° zerfallen. Mit 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen konnte unter 230° die gewünschte Umwandlung nicht erreicht werden. Die für die Fragmentierung erforderlichen relativ hohen Reaktionstemperaturen führen zu offenbar kaum vermeidbaren unspezifischen Nebenreaktionen, was sich präparativ in gelegentlich mässigen Ausbeuten reflektiert. Beim ausgeprägt exothermen Verlauf dieser Reaktion scheint die Suche nach einem Katalysator, der einen Reaktionsablauf bei niedrigerer Temperatur ermöglicht, nicht zum vornherein aussichtslos. Erste Versuche mit Lithiumsalzen zeigten aber keinen eindeutigen Effekt. Entscheidenden Einfluss auf die Wahl des Fragmentierungsmediators dürften neben der Fragmentierungstendenz des Amino-aziridins die physikalischen Eigenschaften der olefinischen Zerfallskomponente relativ zum zu isolierenden Produkt ausüben. So hat sich trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a besonders zur Darstellung von Acetylen-carbonyl-Verbindungen kleinerer Molekulargewichte bewährt, da die geringe Flüchtigkeit des entstehenden trans-Stilbens erlaubt, das Produkt durch Destillation abzutrennen.

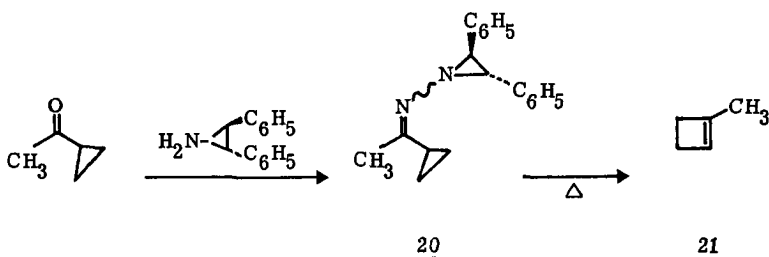
In Schema 24 sind einige der mit den diastereomeren Diphenyl-amino-aziridinen von Dorothee Felix [32] durchgeführten Fragmentierungen des α, β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Typus zusammengestellt.

Schema 24 Fragmentierung von Hydrazonen aus α , β -Epoxyketonen und 2,3-Diphenyl-amino-aziridinen



1 - METHYL - CYCLOBUTEN

Schema 25



Der in formaler Analogie zur α, β -Epoxyketon \rightarrow Alkinonfragmentierung erwartete, thermische Zerfall des Hydrazons 20 in Methylacetylen, Aethylen, Stickstoff und trans-Stilben tritt im wesentlichen nicht ein. Wird das Diastereomeren-Gemisch des Hydrazons 20 in cis-Stilben gelöst bei einer Temperatur von 190⁰ thermolysiert, erhält man nach Redestillation ein C₅H₈-Kohlenwasserstoffgemisch in 52% Ausbeute (bezogen auf eingesetztes Amino-aziridin), das gemäss gaschromatographischer Analyse aus 95,5% 1-Methyl-cyclobuten 21 und 4,5% Isopren besteht (Schema 25). Das NMR.-Spektrum des gaschromatographisch gereinigten Produktes stimmt mit demjenigen der von J. Shabtai und E. Gilav durch Isomerisierung von Methylencyclobutan an einem Natrium-Aluminiumoxid-Katalysator erhaltenen Produktes [33] überein. Bei der Pyrolyse des unverdünnten Hydrazongemisches 20 geht gemäss NMR.-Analyse jede Produktspezifität verloren. Cis-Stilben scheint als Reaktionsmedium beste Eignung aufzuweisen, doch lässt sich die Thermolyse auch in einer trans-Stilben-Schmelze oder in 1,1-Diphenyl-äthylen durchführen, sofern man gewillt ist, höhere Isopren-Gehalte in Kauf zu nehmen. Diese variieren zwischen 5 und 20%. Der Versuch, das gebildete unerwünschte Isopren durch Zugabe von Tetracyanoäthylen als Tetracyanoäthylen-Addukt selektiv abzutrennen, misslang, da bei Raumtemperatur Isopren und 1-Methyl-cyclobuten offenbar mit vergleichbarer Geschwindigkeit an Tetracyanoäthylen addieren.

1-Methyl-cyclobuten, dem man als reaktive C₅-Einheit synthetische Potenz wohl zubilligen muss, wurde bisher durch Dehydrohalogenierung von 1-Jod-1-methyl-cyclobutan [34] (Ausbeute 20-25%), oder - wie erwähnt - durch Isomerisierung von Methylen-cyclobutan [33] dargestellt. In der Literatur sind einige weitere Reaktionen beschrieben, bei denen Methyl-cyclobuten entsteht. Kirmse und Bücking [36] haben es u.a. bei der thermischen Spaltung des Tosylhydrazons des 1-Methyl-cyclopropan-carbaldehyds nachgewiesen. Die dem hier beschriebenen Verfahren weitgehend entsprechende Pyrolyse des Natriumsalzes des Cyclopropylmethylketon-Tosylhydrazons führt nach L. Friedman und H. Shechter [35] zu einem Gemisch von 92% 1-Methyl-cyclobuten, 1% Vinylcyclopropan, 3% Isopren, 3% Methylacetylen und 3% Äthylen. Leider verzichteten diese Autoren [35,36] auf die Erwähnung der erzielten Ausbeute.

Die Darstellung von 1-Methyl-cyclobuten 21 aus dem Hydrazon des trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridins mit Methylcyclopropylketon dürfte den oben beschriebenen Verfahren überlegen sein. Die Vorschrift eignet sich auch für grössere Ansätze, lässt sich einwandfrei reproduzieren und erfordert nur einen minimalen Arbeitsaufwand.

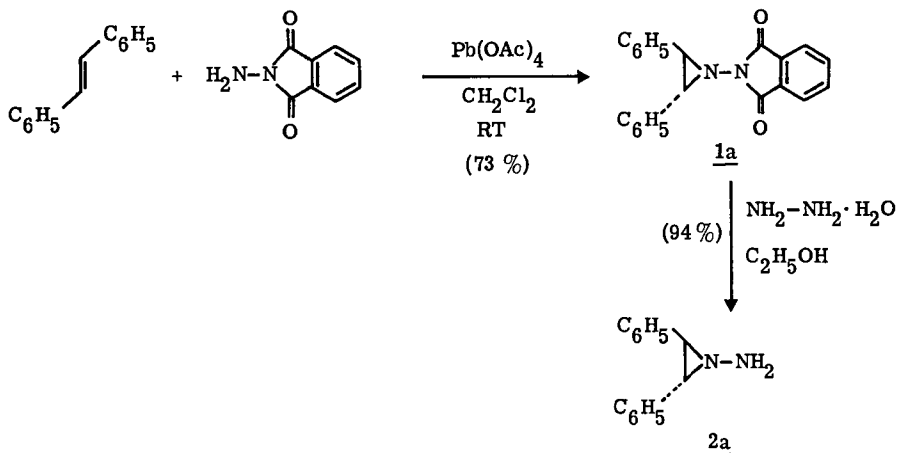
EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des organischen Instituts der ETH unter der Leitung von W. Manser durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden im offenen Röhrchen bestimmt. Abkürzungen: GC = Gaschromatogramm, DC = Dünnschichtchromatogramm, RT = Raumtemperatur, ca. 25°. IR.-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrographen PE 125 und 257, approximative Intensitätsbezeichnungen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach. UV.-Spektren: Perkin-Elmer Modell 402, die Zahlen in Klammer sind ϵ -Werte. NMR.-Spektren: Varian A-60 (60 MHz), δ -Werte in ppm bezogen auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) als interne Referenz, s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet, b = breites Signal, m = Multiplett. Massenspektren wurden unter der Leitung von PD Dr. J. Seibl aufgenommen: Hitachi RMU/6A und RMU/6D mit Direktzuführung, T = 200° (wo nicht anders angegeben). pK_{MCS}^* -Werte: scheinbare Dissoziationskonstanten in Methylcellosolve-Wasser, ermittelt im Laboratorium von Prof. W. Simon, vgl. [37]. Dünnschichtchromatogramme: R_f -Werte bestimmt mit Merck-Kieselgel-F₂₅₄-DC-Fertigplatten. Gaschromatogramme: Varian Aerograph 90P, Helium als Trägergas. Säulenchromatographie: Silicagel Merck 0,05-0,2 mm, Aluminiumoxid Woelm, basisch (kationtrop), Aktivitätsstufe I. Stickstoff wurde über BTS-Katalysator nachgereinigt.

A DARSTELLUNG VON N-AMINO-AZIRDINEN

1. trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin (2a)

Schema 26



a) Umsetzung von trans-Stilben mit N-Amino-phthalimid
(vgl. [12] und [13])

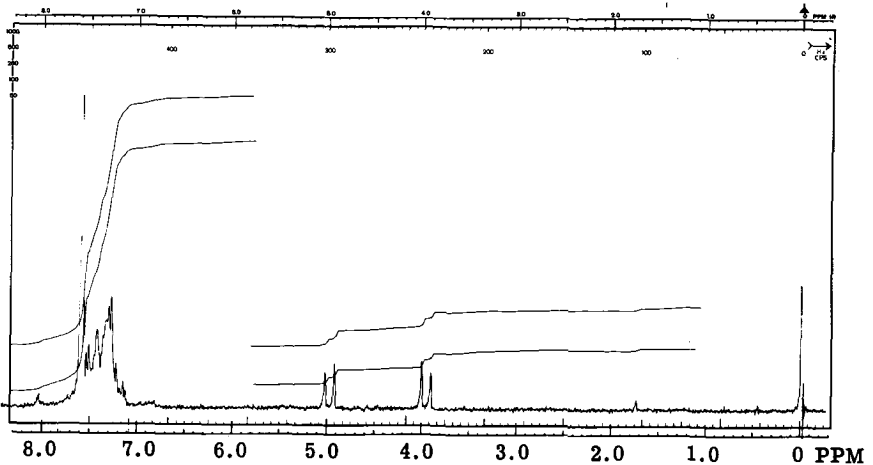
6,50 g (40 mMol) N-Aminophthalimid¹⁾ und 36,0 g (0,2 Mol) trans-Stilben (FLUKA "puriss") wurden in 100 ml Methylenchlorid (dest. über P₂O₅) aufgeschlämmt und bei RT mit insgesamt 20,0 g (ca. 40 mMol) Bleitetraacetat (FLUKA "purum", 85-90%, mit Essigsäure angefeuchtet) während 10 Min. unter intensivem Rühren portionenweise versetzt. Man rührte weitere 30 Min.,

1) Smp. 199-202^o, mit nachträglicher Kristallisation der Schmelze
Erhältlich bei FLUKA AG, Buchs (Schweiz)
Zur Darstellung aus Phthalimid vgl. Drew und Hatt [38]

filtrierte durch Celite²⁾, engte im Rotationsverdampfer bei ca. 40° ein und chromatographierte unverzüglich an 190 g Kieselgel. Methylchlorid eluierte überschüssiges Stilben, in geringer Menge ein nicht identifiziertes Nebenprodukt und 10,0 g kristallisierendes Addukt 1a. Kristallisation aus Chloroform-Pentan und Trocknen während 2 Std. bei 0,05 Torr/RT ergab 5,48 g (Smp. 177-179°) und aus der Mutterlauge 4,44 g (Smp. 176-177°) in Form kanariengelber Nadeln, total 9,92 g (73%).

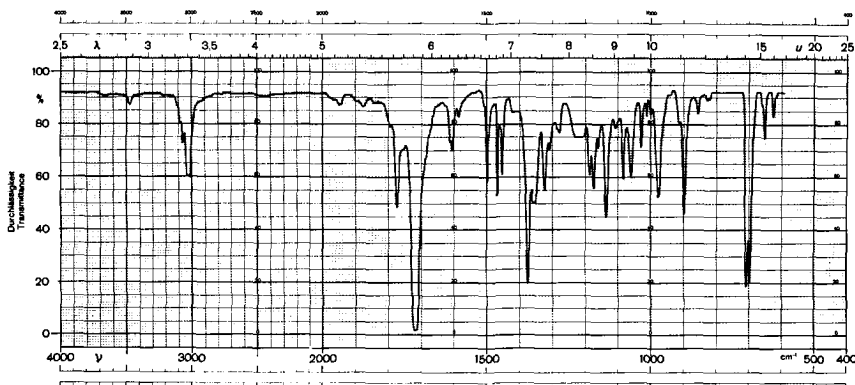
Zur Analyse gelangte eine Probe der ersten Fraktion vom Smp. 177-179° (Lit. [13] 165°): $\tilde{\nu}$ (CO) 1774^m/1718^{vs} cm⁻¹ (CHCl₃) δ = 3,96 und 4,97 (AB-System, J ~ 6 Hz/2H), 7,08-7,83 (m/14H) ppm (CDCl₃) m/e(%) = 340(M⁺/9), 194(100).

C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	Ber.	C 77,63	H 4,74	N 8,23 %
	Gef.	C 77,55	H 4,79	N 8,29 %



Figur 2 NMR.-Spektrum 1a

- 2) Wenn man dieses Filtrat bei 0° mit demselben Volumen Pentan versetzt, das innert einiger Minuten entstehende, gelbliche Kristallisat abfiltriert und aus Methylchlorid-Pentan umkristallisiert, erhält man trans-Addukt 1a in 55 - 65 % Ausbeute. Das so erhaltene Produkt enthält gemäss Dünnschichtchromatogramm Spuren von trans-Stilben und vermutlich geringe Anteile von Bleisalzen, die sich beim Umkristallisieren oder bei der Hydrazinolyse mittels Filtration durch Celite entfernen lassen. Mit dieser Qualität trans-Addukt 1a werden bei der Hydrazinolyse 1a → 2a Ausbeuten von rund 85 % erzielt.



Figur 3 IR.-Spektrum 1a

b) Hydrazinolyse 1a → 2a - 20,4 g (60 mMol) trans-Addukt 1a (Smp. 175-176°) wurden bei RT in 150 ml Aethanol aufgeschlämmt, mit 150 ml Hydrazinhydrat versetzt und während 40 Min. in einem Oelbad von 43-45° gerührt, wobei das Edukt in Lösung ging. Die Lösung wurde auf 200 g Eis gegossen, mit 400 ml Aether extrahiert und die Aetherphase dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit 250 ml Aether ausgeschüttelt, die vereinigten Aetherphasen über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Rotationsverdampfer bei ca. 20° Badtemp. auf rund 300 ml eingengt. Nach Zugabe von 400 ml Pentan kristallisierten beim Stehen über Nacht bei -25° 10,26 g (81,5%) trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a als farblose Klötzchen (Smp. 93-94°, Zers., Oelbad auf 85° vorerhitzt). Aus der Mutterlauge konnten weitere 1,55 g (Smp. 92-93°) gewonnen werden; total 11,81 g (94%).

Zur Charakterisierung gelangte eine Probe vom Smp. 93-94°, die einmal aus Aether-Pentan umkristallisiert worden war. $\tilde{\nu}_{\max}$ u.a. bei 3340^W, 3090^W, 3065^M, 3035^M, 3015^S, 2980^S, 1603^S, 1582^M, 1495^S, 1450^S etc., ferner 698^{VS} mit Schulter bei 710 cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 3,10$ (breites s / -NH₂/2H), verschwindet beim Schütteln der Probe mit D₂O, 3,22 und 3,36 (AB-System, J ~ 5 Hz/2H), 7,1-7,6 (m/10H) ppm (CDCl₃). m/e(%) (Probe aus einem analogen Ansatz) =

210(M⁺/2), 194(40), 193(19), 181(22), 180(100), 179(91), 178(60), 167(11), 166(17), 165(57), 152(15), 103(15), 89(38), 77(29), 76(27), 65(14), 51(20), 30(22), 29(19), 28(19). (T = 80^o, bei höherer Temp. M⁺ nicht sichtbar)

C ₁₄ H ₁₄ N ₂	Ber.	C 79,96	H 6,71	N 13,32 %
	Gef.	C 79,87	H 6,80	N 13,25 %

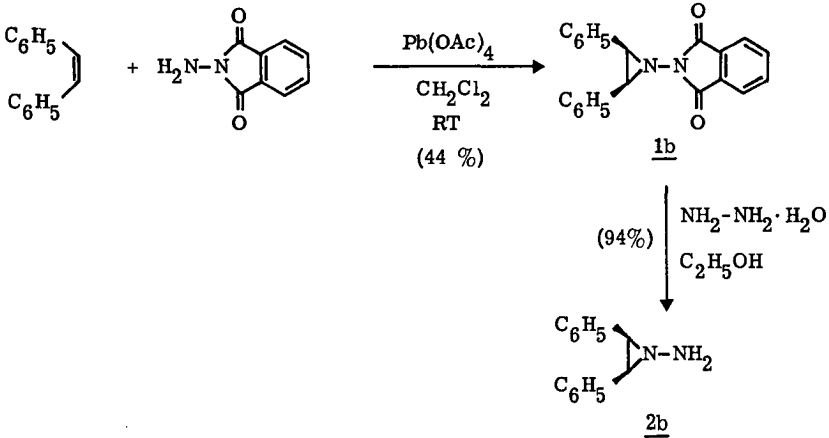
Bemerkungen zur Hydrazinolyse: Höhere Reaktionstemperaturen erniedrigen die Ausbeute infolge Stilbenbildung, niedrigere Temperaturen verlängern die notwendige Reaktionsdauer wesentlich. (Verfolgung der Reaktion mit DC unter Verwendung von Methylenechlorid und UV-Licht). Die Hydrazinhydrat-Aethanol - Menge darf nicht vermindert werden, da sonst das Produkt gegen Ende der Reaktion als klebrige Masse ausfällt. Da dieselbe sich in Aether nur sehr langsam löst, wird dadurch das Aufarbeiten wesentlich erschwert.

Haltbarkeit von 2a: In kristalliner Form bei RT mindestens einige Std., bei -20^o mehrere Wochen (vermutlich Monate) ohne Veränderung haltbar. In nicht hydroxylhaltigen Lösungsmitteln (Chloroform, Benzol, Pyridin, Dimethylsulfoxyd) gelöst, zerfällt die Verbindung bei RT innert 3 Tagen zu 30-40%. Dabei werden trans-Stilben und Dibenzyl im Verhältnis von etwa 1 : 1 gebildet (NMR). In Methanol erfolgt der Zerfall bedeutend rascher.

Zerfall von 2a in Methanol-Eisessig: 210 mg (1 mMol) trans-Amino-aziridin 2a wurden bei RT unter Rühren in eine Lösung von 2 ml Eisessig und 2 ml abs. Methanol eingetragen, wobei sofort eine intensive Gasentwicklung einsetzte. Nach 5 Min. wurde auf ein Gemisch von 35 g Eis und 50 ml Aether gegossen, ausgeschüttelt, die Aetherphase mit je 20 ml Wasser, 2n-Natronlauge und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgesaugt. Es resultierten (nach 10 Min. Trocknen bei 0,05 Torr/RT) 178 mg (99 %) reinweisse Blättchen (Smp. 121^o, Mischprobe mit trans-Stilben (FLUKA "puriss") ohne Depression), im NMR (CDCl₃) bis auf ein schwaches Signal bei 1,5 ppm mit trans-Stilben identisch; gemäss gaschromatographischer Analyse (10% SE 30, 220^o, 55 ml He/Min.) zu > 99,5 % trans-Stilben.

2. cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin (2b)

Schema 27

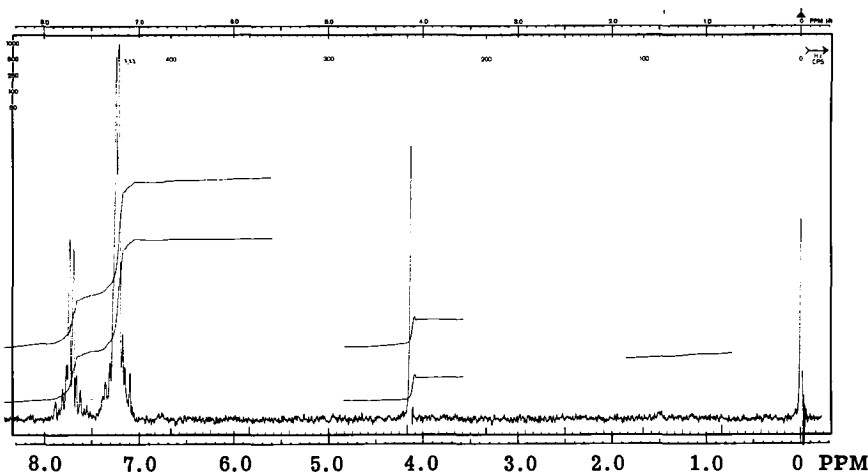


a) Umsetzung von cis-Stilben mit N-Aminophthalimid

10,0 g (61,7 mMol) N-Amino-phthalimid¹⁾ und 64,1 g (0,35 Mol) cis-Stilben [39] wurden in 100 ml Methylenchlorid (dest. über P_2O_5) aufgeschlämmt und bei RT mit insgesamt 30,0g (ca. 60 mMol) Bleitetraacetat (FLUKA "purum", 85-90%, mit Essigsäure angefeuchtet) portionenweise während 10 Min. unter intensivem Rühren versetzt. Man rührte weitere 30 Min., filtrierte durch Celite, engte im Rotationsverdampfer ein und chromatographierte an 190 g Kieselgel. Methylenchlorid eluierte überschüssiges cis-Stilben und 9,5g kristallisierendes cis-Addukt **1b**. Kristallisation aus Chloroform-Pentan ergab in zwei Fraktionen total 9,3g (44%) gelbe Nadeln (Smp. 129⁰). $\tilde{\nu}$ (CO) 1773^m/1720^{vs} cm^{-1} (CHCl_3). $\delta = 4,13$ (s/2H), 7,05-7,45 (m/10H), 7,50-7,95 (m/4H) ppm (CDCl_3). $m/e(\%) = 340(\text{M}^+/6)$, 236(100), 194(64).

Zur Elementaranalyse wurde einmal aus Chloroform-Pentan umkristallisiert und 20 Std. bei 0,05 Torr/RT getrocknet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.	C 77,63	H 4,76	N 8,23 %
	Gef.	C 77,61	H 4,77	N 8,31 %



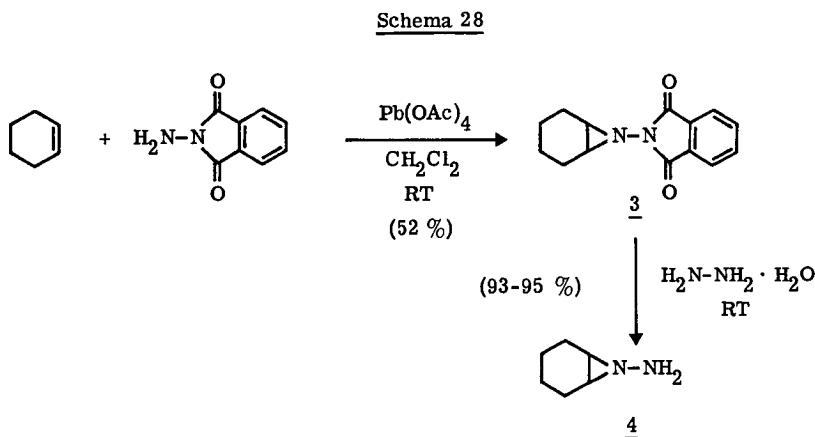
Figur 4 NMR.-Spektrum 1b

b) Hydrazinolyse 1b → 2b: 1,70 g (5 mMol) cis-Addukt 1b wurden mit je 10 ml Hydrazinhydrat und Aethanol 30 Min. bei 45-50° gerührt, wobei das Edukt in Lösung ging. Man goss auf ca. 25 g Eis und nahm in Aether auf. Die Aetherphase wurde dreimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Rotationsverdampfer bei 25° bis zur beginnenden Kristallisation eingengt, der Rückstand bei 30° in möglichst wenig Aether gelöst, mit demselben Volumen Pentan versetzt und bei -20° über Nacht kristallisiert. Nach analoger Behandlung der Mutterlauge erhielt man in zwei Kristallfraktionen total 1,00 g (94%) cis-Amino-aziridin 2b vom selben Smp. 116° (Zers., Oelbad auf 110° vorehitzt) in Form langer, farbloser Nadeln. $\tilde{\nu}_{\max}$ u.a. bei 3337^w, 3090^w, 3065^w, 3033^w, 3007^m, 2980^m, 1604^m, 1590^m mit Schulter bei 1584, 1496^m, etc., 698^s cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 3,21 (s/2H), 3,88 (-NH₂, s breit/2H), verschwindet beim Schütteln der Probe mit D₂O, 7,14 (s/10H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 210(M⁺/4), 195(17), 194(100), 193(31), 180(13), 179(19), 178(16), 167(25), 166(14), 165(31), 152(16), 119(22), 116(45), 103(12), 91(22), 90(14), 89(32), 77(37), 65(24), 63(16), 51(19), 43(13). (T = 80°)

C ₁₄ H ₁₄ N ₂	Ber.	C 79,96	H 6,71	N 13,32 %
	Gef.	C 79,93	H 6,76	N 13,41 %

cis-Amino-aziridin 2b ist wesentlich stabiler als 2a. Proben der Verbindung konnten bei RT einige Wochen ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Beim Auflösen in Methanol-Eisessig 1 : 1 findet im Gegensatz zu 2a keine spontane Gasentwicklung statt.

3. 7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptan 4³⁾



a) Umsetzung von Cyclohexen mit N-Amino-phthalimid
(vgl. [12])

16,2 g (0,1 Mol) N-Amino-phthalimid¹⁾ wurden in 100 ml (ca. 1 Mol) Cyclohexen (FLUKA "puriss") und 100 ml Methylenchlorid (durch Aluminiumoxid filtriert) aufgeschlämmt und bei RT portionenweise mit insgesamt 50 g (ca. 0,1 Mol) Bleitetraacetat (FLUKA "purum", 85-90%, mit Essigsäure angefeuchtet) während 5 Min. unter Rühren versetzt. Man rührte weitere 30 Min., filtrierte, engte im

3) Die in einer vorläufigen Mitteilung [3] zitierte, ursprüngliche Darstellungsweise des 7-Amino-7-azabicyclo[4.1.0]heptans ausgehend von 7-Azabicyclo[4.1.0]heptan (vgl. [2]) ist präparativ unbefriedigend und wird deshalb hier nicht näher beschrieben.

Rotationsverdampfer bei ca. 40° Badtemp. ein und chromatographierte unverzüglich an ca. 200 g Kieselgel. Methylenchlorid eluierte überschüssiges Cyclohexen und rund 13 g Addukt 3. Durch Kristallisation aus abs. Aethanol konnten 11,0 g vom Smp. 132-133° und aus der Mutterlauge 1,50 g vom Smp. 126-127° in Form gelblicher, derber Nadeln gewonnen werden (total 12,5 g, 52 %).

Zur Analyse wurde die erste Fraktion aus abs. Aethanol umkristallisiert (9,4 g, Smp. 132-133° (Lit. [12] 137°)) und 15 Std. bei 0,02 Torr/RT getrocknet. $\tilde{\nu}$ (C=O) 1786^w, 1766^m, 1710^s cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 1,0-1,67 (m/b) und 1,67-2,50 (m/b) und 2,50-2,92 (m/total 10 H), 7,44-7,87 (m/4H) (CDCl₃). m/e(%) = 242(M⁺/47), 104(100).

C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber.	C 69,40	H 5,83	N 11,56 %
	Gef.	C 69,37	H 5,84	N 11,62 %

b) Hydrazinolyse 3 → 4. 484 mg (2 mMol) Addukt 3 wurden bei RT 30 Min. in 10 ml Hydrazinhydrat gerührt, wobei das Edukt in Lösung ging. Man extrahierte dreimal mit je 5 ml Aether, (Aether ist mit Hydrazinhydrat sehr wenig mischbar) trocknete die vereinigten Aetherphasen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat und saugte das Lösungsmittel ohne Erwärmung am Wasserstrahlvakuum und 2 Min. bei 0,05 Torr ab. Es resultierten 208 mg (93 %) (in der Wiederholung des Ansatzes: 214 mg, 95 %) Aminoaziridin 4 in Form reinweisser, glänzender Blättchen. (Smp. 43-45°) $\tilde{\nu}$ _{max.} u.a. bei 3330^w, 2940^s mit Schultern bei 3000, 2930 und 2895, 2860^m, 2660^w, 2485^w breit, 1586^m, 1458^m, 1446^m, 1438^m, etc., 1246^m breit mit Schulter bei 1205, 1184^w, 1117^m, 1082^m, etc., 958^m, 930^w, 904^w, 850^m cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 0,58-2,26 (m/10 H), 3,28 (-NH₂, scharfes s/2H), verschwindet beim Schütteln der Probe mit D₂O, ppm (Benzol-d₆). m/e(%) = 113(M⁺+1/4), 112(M⁺/41), 94(10), 84(10), 83(17), 82(28), 81(41), 80(14), 79(21), 71(49), 69(36), 68(22), 67(91), 58(61), 56(18), 55(53), 54(73), 53(26), 50(10), 44(15), 43(36), 42(36), 41(100), 40(12), 39(51), 32(13), 30(18), 29(22), 28(61).

C ₆ H ₁₂ N ₂	Ber.	C 64,24	H 10,78 %
	Gef.	C 64,09	H 10,63 %

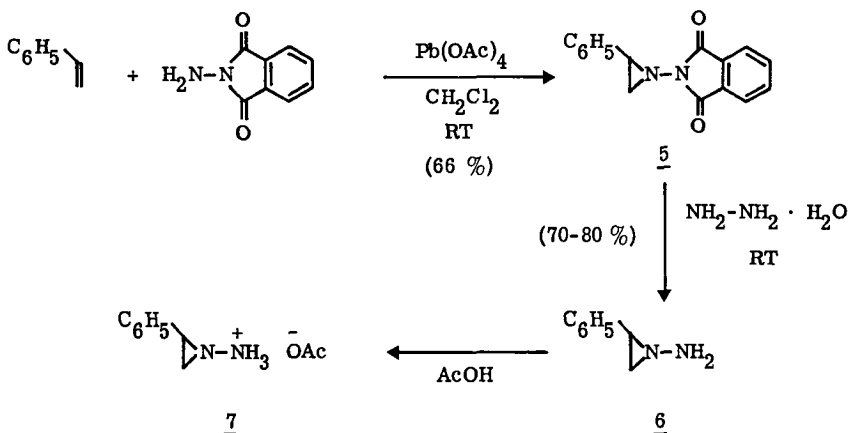
(Daten in guter Uebereinstimmung mit denjenigen des nach Anmerkung ³⁾ gewonnenen Produktes.

Aminoaziridin 4 ist bei 0° einige Tage und bei -20° mindestens mehrere Wochen ohne Veränderung haltbar. Es lässt sich bei 0,04 Torr/RT sublimieren [2].

4. 1-Amino-2-phenyl-aziridin

1. Methode: Durch Hydrazinolyse des Eddukts aus Styrol und N-Amino-phthalimid

Schema 29

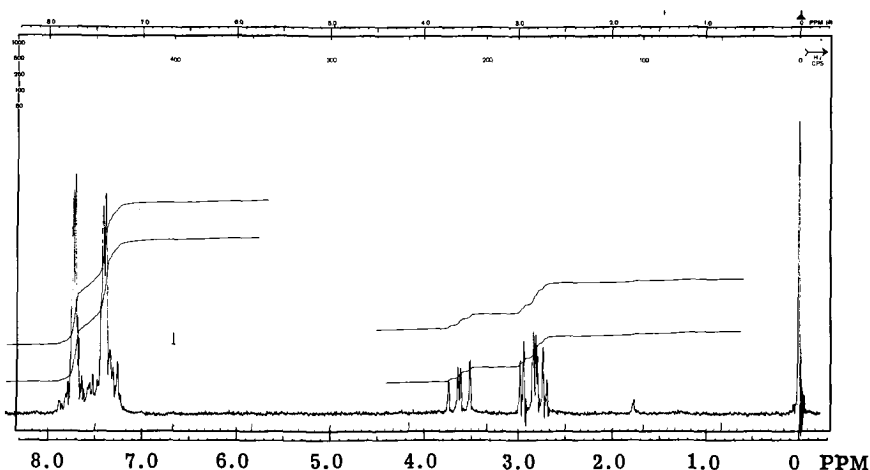


a) Umsetzung von Styrol mit N-Amino-phthalimid
(vgl. [12])

8,1 g (50 mMol) N-Amino-phthalimid¹⁾ wurden in 60 g (0,57 Mol) Styrol (FLUKA "purum") und 300 ml Methylchlorid (dest. über P_2O_5) aufgeschlämmt und bei RT portionenweise mit insgesamt 26,0 g (ca. 52 mMol) Bleitetraacetat (FLUKA "purum", 85-90%, mit Essigsäure angefeuchtet) während 15 Min. unter intensivem Rühren versetzt. Man rührte anschliessend eine Std., gab 100 g basisches Aluminiumoxid zu, filtrierte durch Celite und saugte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Man nahm in Aether auf, schüttelte (um restliche Bleisalze zu entfernen) dreimal mit Wasser, trocknete über wasserfreiem Mangesiumsulfat, engte ein und chromatographierte an ca. 200 g Kieselgel. Durch Elution mit Methylchlorid und anschliessende Kristallisation aus Chloroform-Pentan wurden total 8,70 g Addukt 5 (66%, gelbe Nadeln, Smp. 151-152^o) gewonnen.

Zur Analyse wurde zweimal aus Chloroform-Pentan umkristallisiert und 15 Std. bei 0,02 Torr/RT getrocknet. Smp. 152° (Lit. [12] 152°) $\tilde{\nu}$ (C=O) 1786^m, 1770^m, 1720^s cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 2,67-3,02 (m/2H), 3,48-3,76 (m/1H), 7,17-7,92 (m/9H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 264(M⁺/72), 118(56), 104(88), 91(100) (T = 180°)

C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	Ber.	C 72,71	H 4,58	N 10,60 %
	Gef.	C 72,56	H 4,61	N 10,49 %



Figur 5 NMR.-Spektrum 5

b) Hydrazinolyse 5 → 6

1,056 g (4 mMol) Styrol-Addukt 5 wurden mit 10 ml Hydrazinhydrat, 1 ml Wasser und 40 ml Pentan überschichtet und 2 Std. bei RT mit einem Magnetrührer so gerührt, dass keine Emulgierung der Phasen eintrat. Die Pentanphase wurde abgetrennt, die Hydrazinphase mit 20 ml Pentan ausgezogen, die vereinigten Pentanphasen über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und ohne Erwärmung im Wasserstrahlvakuum während 1 Min. bei 0,05 Torr abgesaugt. Es resultierten 405 - 441 mg (75-82 %) Phenyl-amino-aziridin 6 als farbloses Oel. Im NMR.- und IR.-Spektrum identisch mit dem nach Methode 2 (vgl. weiter unten) gewonnenen Produkt.

Die Einhaltung dieser Reaktionsbedingungen ist wichtig. Dies ergibt sich z.B. aus folgenden Erfahrungen: 13,2 g (50 mMol) Addukt 5 wurden mit 200 ml Hydrazinhydrat und 200 ml Pentan überschichtet und 24 Std. bei RT mit einem mechanischen Rührer intensiv gerührt. (Durchmischung der Phasen) Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit ca. 10 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und ohne Erwärmung im Wasserstrahlvakuum und kurz bei 0,05 Torr abgesaugt. Man erhielt 1,0 g (< 15%) eines nicht weiter untersuchten, heterogenen Oels.

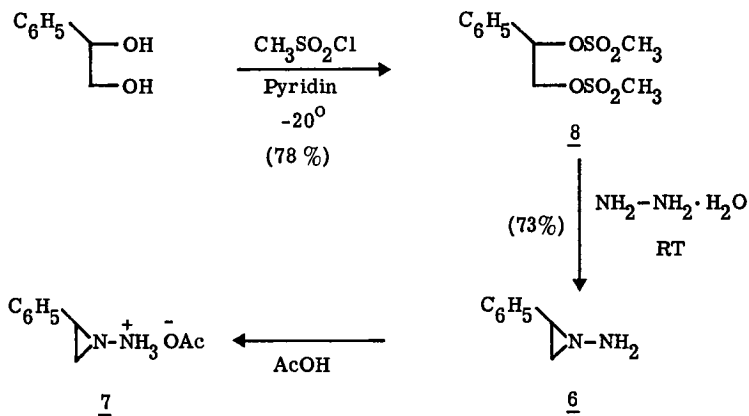
1,056 g (4 mMol) Addukt 5 wurden in 25 ml Hydrazinhydrat und 25 ml Hydrazin (EASTMAN ORGANIC CHEMICALS, 95+ %) aufgeschlämmt und 45 Min. bei 40-45^o gerührt, wobei das Edukt in Lösung ging. Man kühlte ab, extrahierte mit Pentan, trocknete über wasserfreiem Kaliumcarbonat und entfernte das Lösungsmittel durch Absaugen ohne Erwärmung im Wasserstrahlvakuum und während 1 Min. bei 0,05 Torr. Es resultierten 150 mg (28 %) Amino-aziridin 6. (NMR) Anschliessend wurde 24 Std. bei RT stehen gelassen und erneut extrahiert. Die Auszüge enthielten praktisch (< 10 mg) kein Amino-aziridin.

Ein ähnlich durchgeführter Ansatz (528 mg (2 mMol) Addukt 5 in 20 ml Hydrazinhydrat/45 Min./RT) ergab 75 mg (28 %) Amino-aziridin 6 (NMR).

c) Hydrazinolyse 5 → 6, Isolierung als Acetat 7. 5,28 g (20 mMol) Addukt 5 wurden mit 50 ml Hydrazinhydrat und 400 ml Pentan während 15 Min. bei RT vibriert. (Vibromischer, Durchmischung der Phasen) Die Pentanphase wurde abdekantiert, 200 ml Pentan zugegeben und erneut 15 Min. vibriert, abdekantiert und die Hydrazinphase mit 100 ml Pentan ausgezogen. Die vereinigten Pentanphasen wurden über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und das Amino-aziridin 6 als Acetat 7 durch Zugabe von 1,20 g (20 mMol) Eisessig während 20 Min. bei RT abgesfällt. Man filtrierte ab und trocknete die feinen, rein weissen Nadeln kurz am Wasserstrahlvakuum und 30 Min. bei 0,05 Torr/RT. Man erhielt 1,855 g 1-Amino-2-phenyl-aziridin-acetat 7 vom Smp. 71-73^o. Durch Kühlen des Filtrates auf -20^o konnten weitere 1,02 g vom selben Smp. gewonnen werden. Ausbeute total 2,87 g (74 %). Beide Kristallfraktionen waren im IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit dem nach Methode 2 (vgl. weiter unten) erhaltenen Produkt.

2. Methode: Durch Umsetzung von Phenyl-äthylenglykol-dimesylat mit Hydrazinhydrat

Schema 30

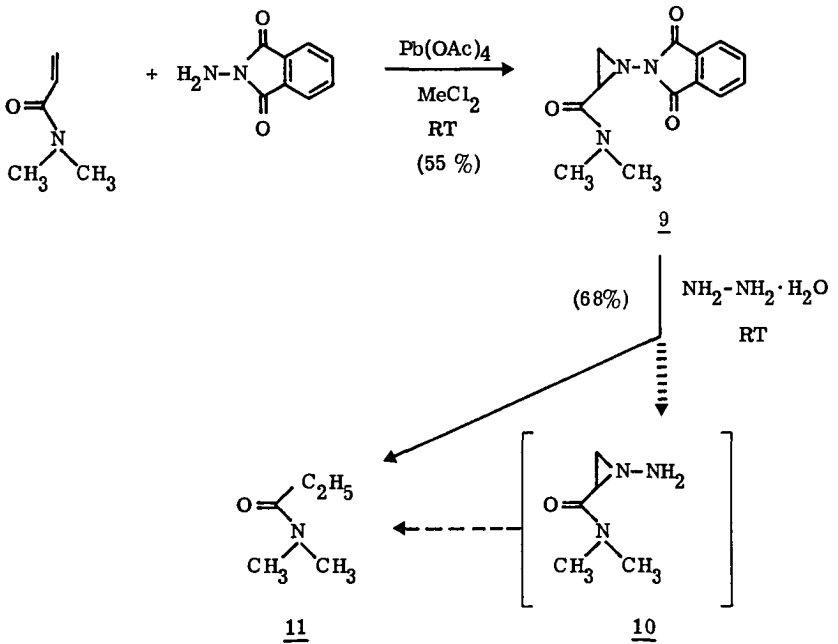


Die Darstellung und Charakterisierung der Verbindungen 6, 7 und 8 ist in der Dissertation von U. Horn [2] beschrieben.

5. Erfolgreiche Versuche zur Darstellung von
1-Amino-2-dimethylaminoacyl-aziridin 10

Hydrazinolyse des Addukts aus Acrylsäure-dimethyl-amid und N-Amino-phthalimid.

Schema 31



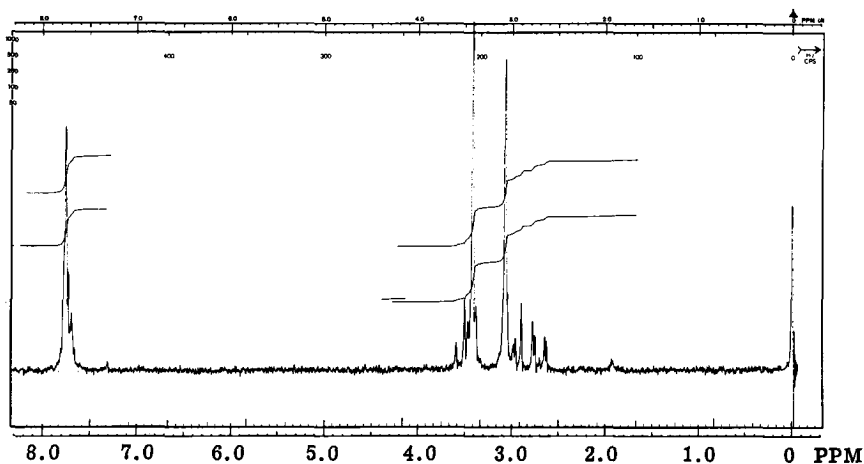
a) Umsetzung von Acrylsäure-dimethyl-amid mit N-Amino-phthalimid

8,1 g (50 mMol) N-Amino-phthalimid¹⁾ wurden in 37,0 g (0,37 Mol) Acrylsäure-dimethyl-amid und 200 ml Methylenechlorid (dest. über P_2O_5) aufgeschlämmt und bei RT portionenweise mit insgesamt 24,5 g (ca. 50 mMol) Bleitetraacetat (FLUKA "purum", 85-90%, mit Essigsäure angefeuchtet) während 10 Min. unter intensivem Rühren versetzt. Man rührte weitere 45 Min., setzte 100 g Aluminiumoxid und 10 g Aktivkohle zu, filtrierte durch Celite und engte die klare Lösung

im Rotationsverdampfer ein. Nach Filtration durch 100 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester 1:1 wurde abgesaugt und aus Methylenchlorid-Pentan kristallisiert. Es wurden in zwei Kristallfraktionen total 7,18 g (55 %) Addukt 9 (Smp. 155-156⁰) in Form feiner, gelblicher Nadeln erhalten.

Zur Analyse wurde einmal aus Methylenchlorid-Pentan umkristallisiert und 5 Std. bei 0,02 Torr/RT getrocknet. Smp. und IR.-Spektrum bleiben dabei unverändert. $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1787^m, 1768^m, 1723^s cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 2,58\text{-}3,67$ (m/mit zwei s bei 3,08 und 3,42/total 9H), 7,5-7,83 (m/4H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 259(M⁺/3,5), 215(13,5), 173(5), 148(7), 130(9), 113(28), 105(24), 104(100), 98(27), 76(49), 72(67), 55(31), 50(15), 44(29) (T = 160⁰)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$	Ber.	C 60,22	H 5,05	N 16,21 %
	Gef.	C 60,14	H 5,14	N 16,12 %



Figur 6 NMR.-Spektrum 9

b) Hydrazinolyse $9 \rightarrow [10] \rightarrow 11$

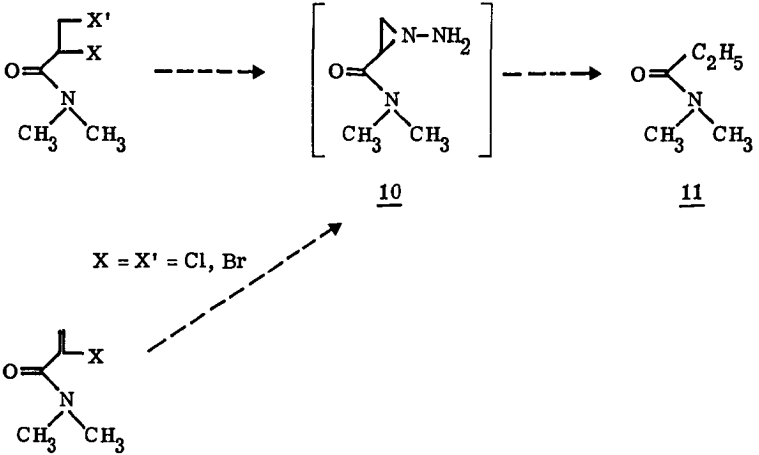
Zu 1,036 g (4 mMol) Addukt 9 in 10 ml Wasser wurden unter Rühren während 1 Min. 10 ml Hydrazinhydrat getropft. Unter Erwärmung wurde sofort lebhaft Gas entwickelt. (In zwei Vorversuchen mit Methanol-Hydrazinhydrat als Hydrazinolysemedium wurde das Gasvolumen gemessen. Es entsteht ein Mol Gas pro Mol

Addukt 9. Genauigkeit des Messverfahrens $\pm 10\%$. In beiden Ansätzen wurde Propionsäure-dimethylamid 11 in geringer Ausbeute (15-25%) isoliert und durch NMR.- und IR.-Spektrum nachgewiesen.) Man liess 30 Min. rühren, zog viermal mit ca. 20 ml Chloroform aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Kaliumcarbonat und destillierte die Hauptmenge des Lösungsmittels über eine VIGREUX-Kolonne ab. Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei 12 Torr/90° ergab 364 mg einer farblosen Flüssigkeit, deren IR.-Spektrum mit dem von authentischem Propionsäure-dimethylamid 11 praktisch identisch war. Gemäss gaschromatographischer Analyse (20 % SE 30, 125°) enthielt dieses Destillat 76 % Propionsäure-dimethylamid 11 (einheitlicher Pik, Retentionszeit 10 Min., analytische Ausbeute bezüglich eingesetztes Addukt 9 68 %), 20 % Chloroform (Retentionszeit 2,5 Min.), sowie ca. 4 % nicht identifizierte Verunreinigungen mit Retentionszeiten von 1,5 bis 6,0 Min.

Zur Charakterisierung gelangte eine unter identischen Bedingungen gaschromatographisch gereinigte Probe. $\tilde{\nu}$ (C=O) 1633^s cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 0,88-1,33 (triplettoides m/3H), 2,0-2,6 (quartettoides m/2H), 2,97 und 3,03 (s ungleicher Intensität/total 6H) ppm (CDCl₃). (IR.- und NMR.-Spektrum sind identisch mit denjenigen von authentischem Propionsäure-dimethylamid) m/e (%) = 101(M⁺/62), 72(58), 58(11), 57(40), 45(62), 44(100), 43(14), 42(29), kein Pik bei m/e = 99 (M⁺ von Acrylsäure-N,N-dimethylamid).

Auf Grund dieser Daten kann geschlossen werden, dass Acrylsäure-N,N-dimethylamid - wenn überhaupt - in einer Konzentration von höchstens 5 % vorliegt.

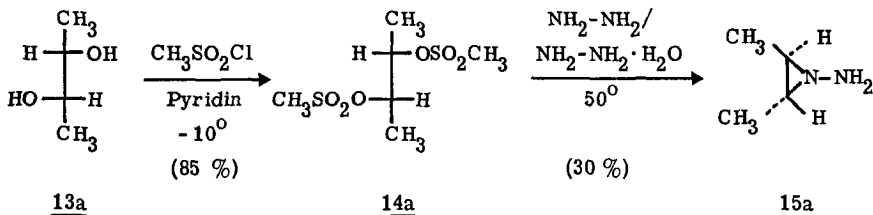
Schema 32



Die von B. Winter [16] in diesem Laboratorium durchgeführten Versuche, Amino-aziridin 10 durch Umsetzung von α, β -Dihalogen-propionsäure-dimethylamiden bzw. α -Halogen-acrylsäure-dimethylamiden mit Hydrazin zu erhalten, waren ebenfalls erfolglos. In einer Reihe von Ansätzen bei Reaktionsbedingungen von $0-80^\circ$ während 1-48 Std. wurde meistens Gasentwicklung beobachtet und als einziges Produkt Propionsäure-dimethylamid 11 in bis 25 % Ausbeute isoliert. (Schema 32)

6. trans-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin

Schema 33



a) rac-Dimesylat 14a: Zu 9,00 g (0,1 Mol rac-2,3-Butandiol 13a⁴⁾ (Sdp.: 86°/11 Torr, $n_D^{22,5} = 1,43155$) in 100 ml Pyridin wurden während 30 Min. 25,2 g (0,22 Mol) Methansulfochlorid (FLUKA "purum") so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur ca. -10° betrug. (Kühlbadtemp. -20°) Man rührte weitere 30 Min. bei -10°, liess während 90 Min. auf RT erwärmen und anschliessend über Nacht stehen. Um gebildete Kristalle zu lösen, versetzte man unter Rühren mit 20 ml Wasser und goss auf ein Gemisch von 200 g Eis und 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure, wobei das Dimesylat 14a auskristallisierte. Das Kristallisat wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen, auf der Nutsche trocken gesaugt und in Methylenchlorid aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen abgetrennt, letztere mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeengt. Bei Zugabe von Pentan kristallisierte das Dimesylat 14a spontan unter beträchtlicher Wärmeentwicklung aus. Man erhielt in zwei Kristallfraktionen total 20,9 g (85 %) rac-Dimesylat 14a (Smp. 101,5-103,5°). $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3027^m, 2990^w, 2940^w, 1450^w, 1442^w, 1410^w, 1360^s breit (mit Schulter bei 1384 und 1340), 1172^s, 1074^w, 1022^m, 1008^w, 967^s, 933^s, 903^s, 854^m, 835^w, 807^m, 596^w cm⁻¹ (CHCl₃) $\delta = 1,32-1,61$ (m/6H),

4) 2,3-Butandiol (FLUKA "pract") wurde durch fraktionierende Destillation bei 11 Torr an einer 150cm-Vakuummantel-Füllkörper-Kolonne (NORMAG) in meso- und rac-2,3-Butandiol aufgetrennt. Verwendet wurden Fraktionen mit einem Gehalt (GC, 20% DEGS, 130°) von > 98%. Zur Stereochemie der 2,3-Butandiole vgl. [10].

3,07 (s/6H), 4,54-5,05 (sym. m/2H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 246(M⁺/1), 123(100) (T = 110°)

C ₆ H ₁₄ S ₂ O ₆	Ber.	C 29,26	H 5,73	S 26,04 %
	Gef.	C 28,98	H 5,73	S 25,73 %

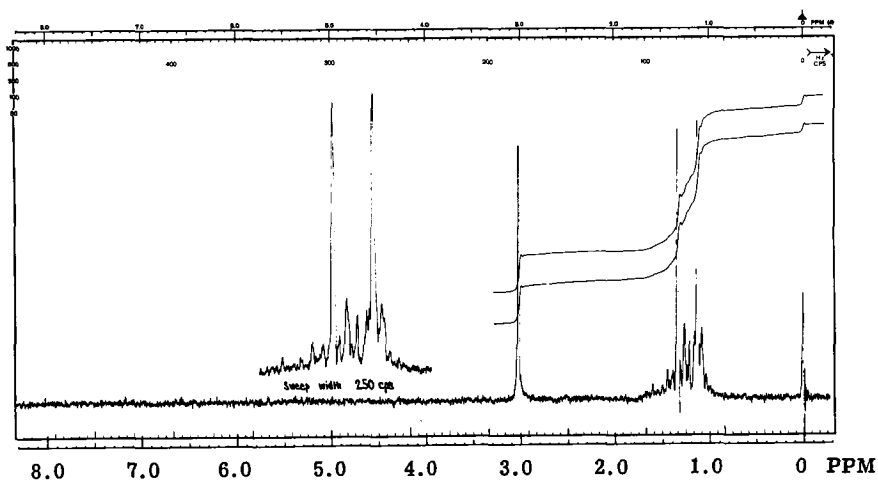
b) trans-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15a. In einem 1-Liter-Zylinder-Kolben mit mechanischem Rührer und Destillieraufsatz wurden zu 246 g (1 Mol) Dimesylat 14a 250 ml Hydrazinhydrat und 250 ml Hydrazin (EASTMAN ORGANIC CHEMICALS, 95+ %) gegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren während 2 Std. auf 50° erwärmt; anschliessend destillierte man bei 125 Torr/68° rund 100 ml ab. Das Destillat wurde mit festem Kaliumhydroxid gesättigt, die spezifisch leichtere Phase abgetrennt, in einem 100 ml-Zylinderkolben fünfmal mit ca. 20 ml gesättigter Kalilauge gewaschen und bei 125 Torr/68° über festem Kaliumhydroxid destilliert. Man erhielt 26,1 g (30 %) trans-Amino-aziridin 15a als farblose Flüssigkeit. Gaschromatographisch (20 % SE 30, 65°, 70 ml He/Min.) bestimmter Gehalt: > 99 %.

Charakterisiert wurde eine gaschromatographisch gereinigte Probe.

$n_D^{22} = 1,4421$. $\tilde{\nu}_{\max.}$: 3310^S breit, 2960^S (mit Schulter bei 2990), 2927^S, 2870^m, 1600^m breit, 1450^m (mit Schulter bei 1456), 1420^w, 1379^m, 1320^w, 1148^m, 1120^m breit, 1090^m, 1020^m, 995^m, 965^m, 926^m, 855^w breit, 755^m cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). NMR.-Spektrum vgl. Figur 7.

m/e(%) = 87(M⁺+1/1, 8), 86(M⁺/40), 71(57), 59(22), 56(46), 55(81), 54(14), 53(17), 44(28), 43(11), 42(28), 41(82), 39(33), 32(100), 31(28), 30(12), 29(56), 28(87), 27(46).

C ₄ H ₁₀ N ₂	Ber.	C 55,77	H 11,70	N 32,53 %
	Gef.	C 55,45	H 11,85	N 32,16 %



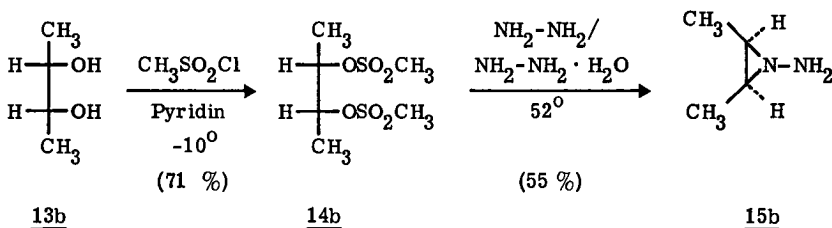
Figur 7

Erfahrungen aus anderen Ansätzen: Höhere Reaktionstemperaturen (1-2 Std. bei 75-78^o) sind eher günstiger. Die Ausbeuten variierten und lagen bei 30-45 %. - Reines Hydrazin ergab keine Verbesserung der Ausbeuten.

Haltbarkeit: Bei 0^oC ist trans-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15a längere Zeit (Monate) stabil. Es ist äusserst hygroskopisch und lässt sich durch Destillation nur unvollständig von Wasser, Hydrazin oder Hydrazinhydrat abtrennen.

7. cis-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin

Schema 34



a) meso-Dimesylat 14b. Zu 270 g (3 Mol) meso-2,3-Butandiol⁴⁾ (Sdp.: 89°/11 Torr, Smp. 35°, $n_D^{22,5} = 1,4379$) in 1200 ml Pyridin wurden während 3 Std. bei -10° unter Rühren 475 ml (6 Mol) Methansulfochlorid (FLUKA "purum") getropft. Man liess auf RT erwärmen, rührte weitere 2 Std. und goss das Reaktionsgemisch auf 3 kg Eis, wobei das Dimesylat 14b auskristallisierte. Das farblose Kristallinat wurde abfiltriert, mehrmals gründlich mit Wasser gewaschen, auf der Nutsche trocken gesaugt und in Methylchlorid aufgenommen. Die wässrige Phase wurde von der organischen abgetrennt, letztere mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Man kristallisierte durch Zugabe des dreifachen Volumens Pentan über Nacht bei 0°, filterte ab und trocknete während 6 Std. bei 11 Torr/RT. Man erhielt 523 g (71 %) meso-Dimesylat 14b in Form farbloser Klötzchen (Smp. 71-72°).

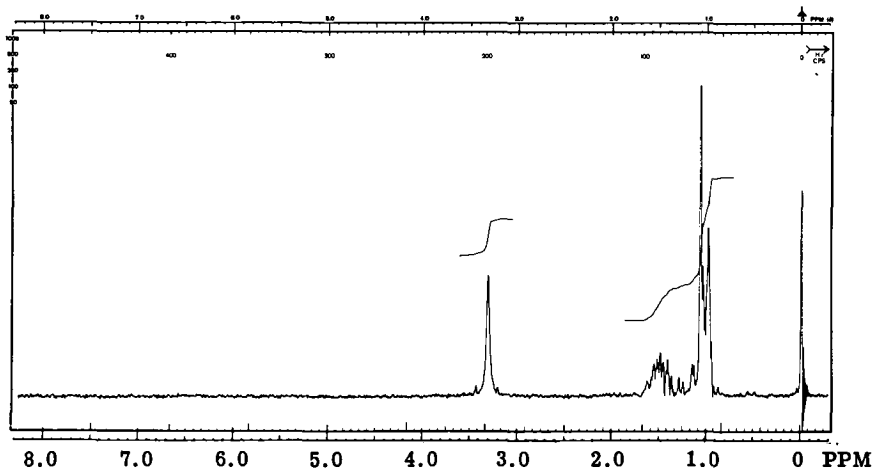
Zur Analyse gelangte eine Probe vom selben Smp., die zweimal aus Methylchlorid-Pentan umkristallisiert und 15 Std. bei 0,05 Torr/RT getrocknet worden war. $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3030^m, 2990^w, 2940^w, 1445^w mit Schulter bei 1455, 1412^w, 1390^m, 1360^{vs} breit, 1175^s, 1126^{vw}, 1092^w, 1071^m, 1021^w, 994^m, 972^s, 964^s, 940^s, 905^s, 850^m, 812^m, 602^w cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 1,46$ (multiplettoides Dublett, J ~ 7 Hz/6H), 3,13 (s/6H), 4,75-5,18 (sym. m/2H) ppm (CDCl₃), m/e(%) = Spuren bei 270 und 314 (Zers. ?) 246(M⁺/5), 123(100), (T = 105°)

C ₆ H ₁₄ S ₂ O ₆	Ber.	C 29,26	H 5,73	S 26,04 %
	Gef.	C 29,55	H 5,76	S 25,98 %

b) cis-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15b: In einem 1-Liter-Zylinder-Kolben mit mechanischem Rührer und Destillieraufsatz wurden zu 246 g (1 Mol) meso-Dimesylat 14b 200 ml Hydrazinhydrat und 200 ml Hydrazin (EASTMAN ORGANIC CHEMICALS, 95+ %) gegeben. Das Gemisch wurde 3 Std. bei 52° gerührt, wobei das Edukt in Lösung ging. Anschliessend destillierte man bei 135 Torr/65° rund 100 ml ab und sättigte das Destillat mit festem Kaliumhydroxid. Die spezifisch leichtere Phase wurde abgetrennt und in einem 100 ml Zylindergefäss fünfmal mit ca. 20 ml gesättigter Kalilauge gewaschen und bei 120 Torr/60° über festem Kaliumhydroxid destilliert. Man erhielt 47,0 g (55 %) cis-Amino-aziridin 15b als farblose Flüssigkeit. Gaschromatographisch (20 % SE 30, 65°) bestimmter Gehalt: ~ 95 % (Rest Hydrazin, Hydrazinhydrat, Wasser).

Zur Analyse wurden obige Reinigungsoperationen noch zweimal wiederholt.

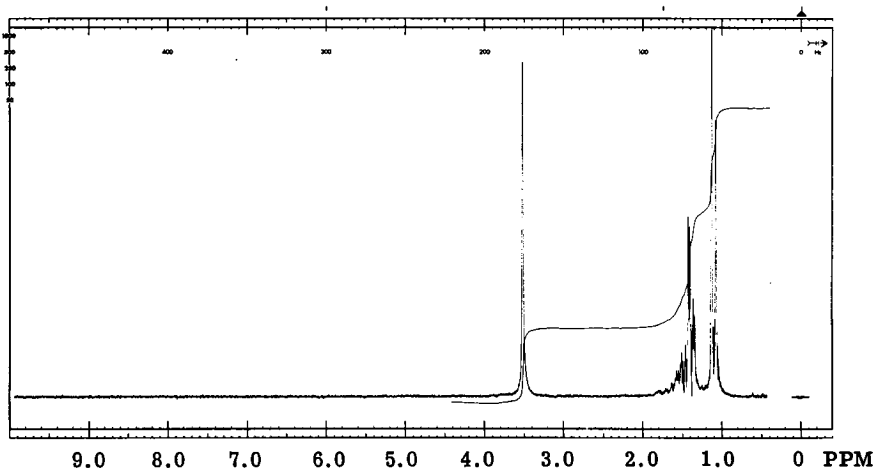
$\tilde{\nu}_{\max}$. 3308^S, 3247^S, 3160^m, 2995^S, 2960^S, 2932^S, 2875^m, 1596^m breit, 1456^m breit, 1406^m, 1380^m, 1340^w, 1315^w, 1235^w, 1139^m breit (mit Schultern bei 1105 und 1071), 1004^m, 954^S, 878^w, 808^w, 750^S cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). δ = 0,9-1,2 (asym. m/6H), 1,2-1,7 (m/2H), 3,32 (s/2H) ppm (CCl₄), vgl. Figur 8. m/e(%) = 87(M⁺+1/2,5), 86(M⁺/37), 71(29), 70(100), 69(18), 68(17), 57(54), 56(23), 55(34), 54(22), 53(11), 44(26), 43(63), 42(83), 41(99), 40(11), 39(45), 32(16), 31(11), 30(45), 29(98), 28(87), 27(79), 26(22).



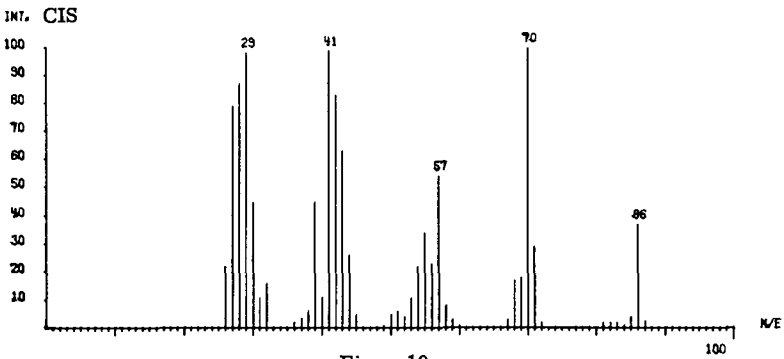
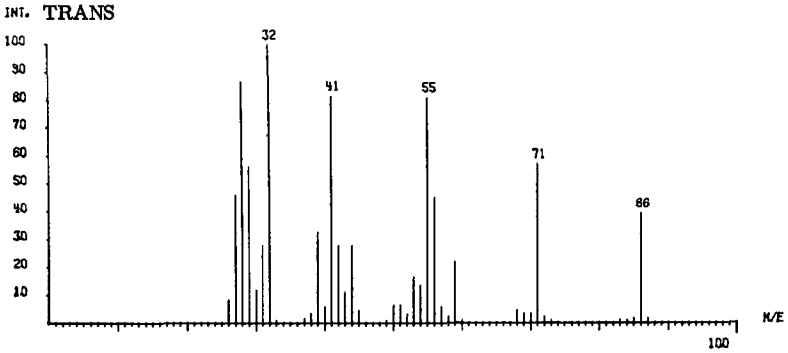
Figur 8

$C_4H_{10}N_2$	Ber.	C 55,77	H 11,70	N 32,53 %
	Gef.	C 55,34	H 11,84	N 32,45 %

Erfahrungen aus anderen Ansätzen: Maximale Ausbeuten wurden bei tieferen Temperaturen und längerer Reaktionsdauer erzielt. (3-5 Std. bei 30 - 50°)
Haltbarkeit und physikalisches Verhalten analog 15a, vgl. 6 b)

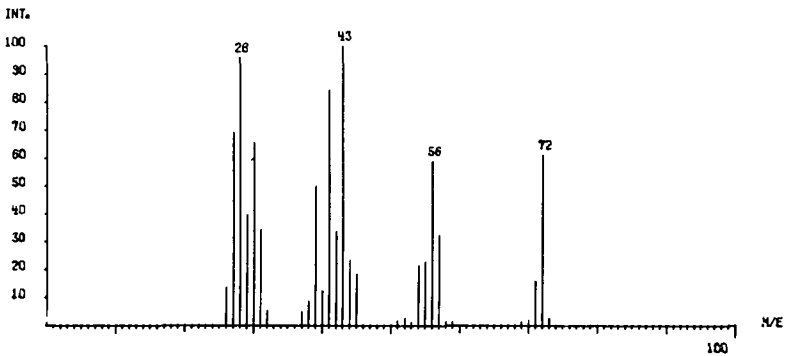


Figur 9 NMR.-Spektrum von 2-Methyl-1-amino-aziridin



Figur 10a

Massenspektren der diastereomeren 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridine



Figur 10b

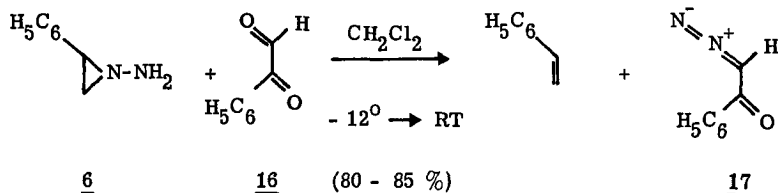
Massenspektrum von 2-Methyl-1-amino-aziridin

B STEREOCHEMIE EINIGER ZERFALLSREAKTIONEN

1. Umsetzung von 1-Amino-2-phenyl-aziridin mit Phenylglyoxal:

Bildung von Diazo-acetophenon

Schema 35



Zu einer Lösung von 1,005 g (7,5 mMol) Phenylglyoxal 16⁵⁾ in 20 ml Methylenchlorid wurde bei einer Temperatur von ca. - 12° unter Rühren und unter Stickstoff 1,455 g (7,5 mMol) 1-Amino-2-phenyl-aziridin-acetat 7 gelöst in 8 ml Methylenchlorid getropft, wobei die gelbe Färbung des Phenylglyoxals verschwand. Man liess auf RT erwärmen, eine Stunde rühren und anschliessend bei - 20° im Kühlschrank über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wurde durch Absaugen im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand (1,57 g) an 40 g Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid eluierte rund 950 mg (85 %) Diazo-acetophenon 17 (praktisch DC-einheitliche Chr.-Fraktionen).

Zur Analyse und Charakterisierung gelangte eine Probe, die nach der Chromatographie im Kugelrohr bei 0,02 Torr/60° destilliert worden war. λ_{max} . 252 nm (9400), 299 nm (8400) (C₂H₅OH). $\tilde{\nu}_{\text{max}}$. 3125^w, 3000^w, 2925^w breit, 2278^w, 2155^m, 2110^s, 1665^w, 1623^s (mit Schulter bei 1660), 1613^s, 1598^m, 1576^s, 1490^w, 1448^s, 1360^s, 1310^m, 1278^w, 1140^m, 1088^w, 1070^w, 1030^w, 1011^m, 868^m cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 5,91 (s/1H), 7,16-7,86 (m/5H) ppm (CDCl₃) (vgl. auch [49]).

5) Bezogen von FLUKA AG, Buchs (Schweiz)
Vor Gebrauch unter teilweiser Depolymerisation destilliert.
Zur Darstellung aus Phenacylbromid vgl. [41]

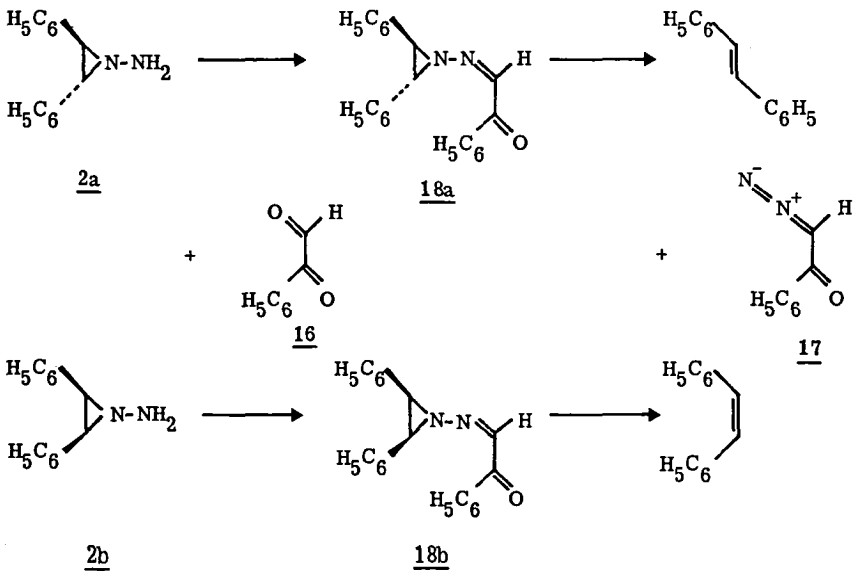
$C_8H_6N_2O$	Ber.	C 65,75	H 4,14	N 19,17 %
	Gef.	C 65,57	H 4,12	N 19,21 %

(Ein aus Benzoylchlorid und Diazomethan dargestelltes Vergleichspräparat (Smp. 51⁰), vgl. [40], wies identisches IR.- und UV.-Spektrum und denselben DC-R_F-Wert auf).

Ein unter praktisch identischen Reaktionsbedingungen durchgeführter Ansatz mit dem freien 1-Amino-2-phenyl-aziridin 6 und Phenylglyoxal 16 ergab 900 mg (82 %) Diazo-acetophenon 17 (praktisch DC-einheitliche Chr.-Fraktionen, im IR.-Spektrum mit authentischem 17 identisch). In diesem Versuch wurde eine Chromatogramm-Fraktion Styrol im Kugelrohr bei 11 Torr/RT destilliert und mit dem IR.-Spektrum (identisch mit einem Spektrum von authentischem Styrol) nachgewiesen.

2. Sterischer Verlauf des thermischen Zerfalls der Hydrazone aus Phenylglyoxal und 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridinen

Schema 36



a) Hydrazon aus trans-Amino-aziridin 2a und Phenylglyoxal:

Zu 134 mg (1 mMol) Phenylglyoxal⁵⁾ in 10 ml Methylenchlorid (dest. über P_2O_5) wurde unter Stickstoff während 10 Min. bei -10° eine Lösung von 210 mg (1 mMol) trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a in 10 ml Methylenchlorid unter Rühren getropft, wobei die intensive gelbe Färbung des Phenylglyoxals verschwand. Man liess im Laufe von 2 Std. auf RT erwärmen und anschliessend über Nacht unter Stickstoff und Lichtausschluss stehen. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum bei RT entfernt. Säulenchromatographie des Rückstandes an 55 g Kieselgel mit Methylenchlorid als Elutionsmittel ergab 168 mg (93 %) trans-Stilben, Smp. $124-125^{\circ}$, gaschromatographisch (10 % Apiezon L, 226°) bestimmter Gehalt: 99,5 % trans- und 0,5 % cis-Stilben. Als trans-Stilben identifiziert durch Mischprobe und IR.-Spektrum. Durch weitere Elution mit Methylenchlorid wurden 104 mg (71 %). Diazo-acetophenon 17 als kristallisierte Chr.-Fraktion erhalten, aus der durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Pentan bei -78° total 79 mg (55 %) 17 vom Smp. $48-49^{\circ}$ gewonnen werden konnten. Als Diazo-acetophenon identifiziert durch Mischprobe, IR.- und NMR.-Spektrum.

b) Hydrazon aus cis-Amino-aziridin 2b und Phenylglyoxal:

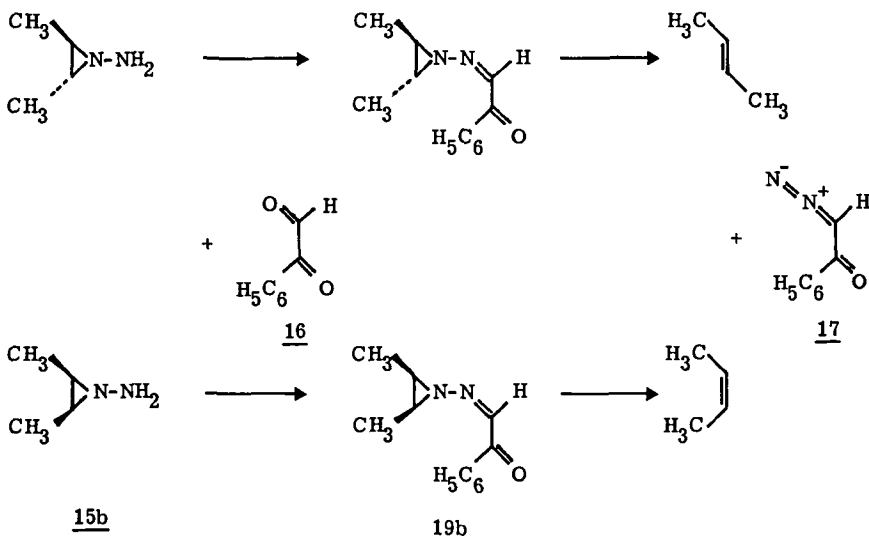
210 mg (1 mMol) cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2b und 134 mg (1 mMol) Phenylglyoxal in 20 ml Methylenchlorid (dest. über P_2O_5) wurden unter Stickstoff und Lichtausschluss bei einer Badtemperatur von 52° 6,5 Std. rückflussiert. (Diese Reaktionsdauer ist für den vollständigen Zerfall des Hydrazons 18b erforderlich. Verfolgung des Reaktionsablaufs im DC unter Verwendung von Methylenchlorid und UV-Licht). Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei RT entfernt und der Rückstand an 55 g Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid eluierte 178 mg (98 %) Stilben (gemäss gaschromatographischer (10 % Apiezon L, 226°) Analyse: 1,5 % trans- und 98,5 % cis-Stilben, in einem analog durchgeführten Vorversuch auch durch das IR.-Spektrum als cis-Stilben identifiziert), sowie 132 mg (90,5 %) Diazo-acetophenon 17 (kristallisierte Chr.-Fraktion). Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Pentan bei -78° wurden 107 mg (74 %) 17 vom Smp. 49° erhalten. Als Diazo-acetophenon identifiziert durch Mischprobe, IR.- und NMR.-Spektrum.

Erfahrungen aus anderen Versuchen:

- a) In einem ohne rigorosen Ausschluss von Licht und Sauerstoff durchgeführten Vorversuch (Konzentration der Edukte: 0,1 molar) bei RT während 48 Std. wurde in 76 % Ausbeute ein Gemisch von 80 % cis- und 20 % trans-Stilben isoliert.
- b) 146 mg (1 mMol) Diazo-acetophenon und 180 mg (1 mMol) cis-Stilben wurden in 20 ml Methylenchlorid unter Stickstoff und Lichtausschluss 2 Tage bei RT stehen gelassen. Das durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Methylenchlorid) abgetrennte Stilben enthielt gemäss gaschromatographischer Analyse (10 % Apiezon L, 227°) kein trans-Stilben. (Empfindlichkeit der Bestimmung: >0,5 %). Cis-Stilben wird demnach unter diesen Bedingungen durch Diazo-acetophenon nicht isomerisiert.

3. Sterischer Verlauf des thermischen Zerfalls der Hydrazone aus Phenylglyoxal und 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen⁶⁾

Schema 37



6) A. Rüttimann, Diplomarbeit, ETH-Z 1969

a) Hydrazon aus trans-Amino-aziridin 15a und Phenylglyoxal 16 :

Zu einer Lösung von 983 mg (7,34 mMol) Phenylglyoxal 16⁵⁾ in ca. 3 ml Chloroform wurden 650 mg (7,55 mMol) trans-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15a gelöst in ca. 3 ml Chloroform bei RT zugetropft und eine Stunde stehen gelassen. Man entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und nahm in Aether auf. Die Lösung wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, abgesaugt und an der 100-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid-Essigester 10 : 1 eluierte nach 115 mg eines uneinheitlichen, nicht identifizierten Nebenproduktes 955 mg (64 %) Hydrazon 19a. Farbloses Oel. $\tilde{\nu}_{\text{max}}$. 2990^m, 2968^m, 2927^m, 2863^w, 2110^w, 1647^s (mit Schulter bei 1655), 1600^m, 1578^m, etc., cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 1,1-1,76 (m/6H), 1,76-2,46 (m/2H), 7,13-7,65 (m/3H), 7,65-8,27 (m/3H) ppm (CDCl₃). Auf Grund der schwachen IR.-Bande bei 2110 cm⁻¹ enthielt die Probe bereits geringe Mengen von Diazo-acetophenon.

b) Thermolyse des trans-Hydrazons 19a : 274 mg (1,36 mMol) des chromatographierten trans-Hydrazons 19a wurden in 2 ml Triglym gelöst und in einem thermostatierten Oelbad bei 56^o gehalten. Das entstehende Buten wurde in einer kalibrierten Gasbürette aufgefangen, wobei die Geschwindigkeit der Butenbildung mit einer Genauigkeit von ca. $\pm 10\%$ verfolgt werden konnte. Das Hydrazon 19a zerfällt bei 56^o mit einer Halbwertszeit von 380 Min. Nach 24 Std. war die Butenbildung praktisch beendet (total 26,5 ml bei RT, 77 %). Man kondensierte den Büretteninhalt in eine Kühlfalle und nahm in wenig Methylenchlorid auf. Gaschromatographische Analyse dieser Lösung ergab 98,5 % trans- und 1,5 % cis-2-Buten. (20 % Dimethylsulfolan, 0^o, 43 ml He/Min., Retentionszeiten: trans-2-Buten : 11,3 Min., cis-2-Buten : 13,1 Min. Zur analytischen Technik des Nachweises von 2-Butenen vgl. [26]). Die gemessenen Retentionszeiten entsprechen den Literaturwerten [26] und wurden zudem mit authentischen Präparaten (FLUKA AG) überprüft.

Die Reaktionslösung wurde in 30 ml Aether aufgenommen, viermal mit 30 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, abgesaugt und der Rückstand aus Aether-Hexan kristallisiert: 133 mg (67 %) Diazo-acetophenon 17, Smp. 47^o (einmal aus Aether-Hexan umkristallisiert: 128 mg, Smp. 48^o). Als Diazo-acetophenon 17 identifiziert durch Mischprobe, IR.- und UV.-Spektrum.

c) Hydrazon aus cis-Amino-aziridin 15b und Phenylglyoxal 16:

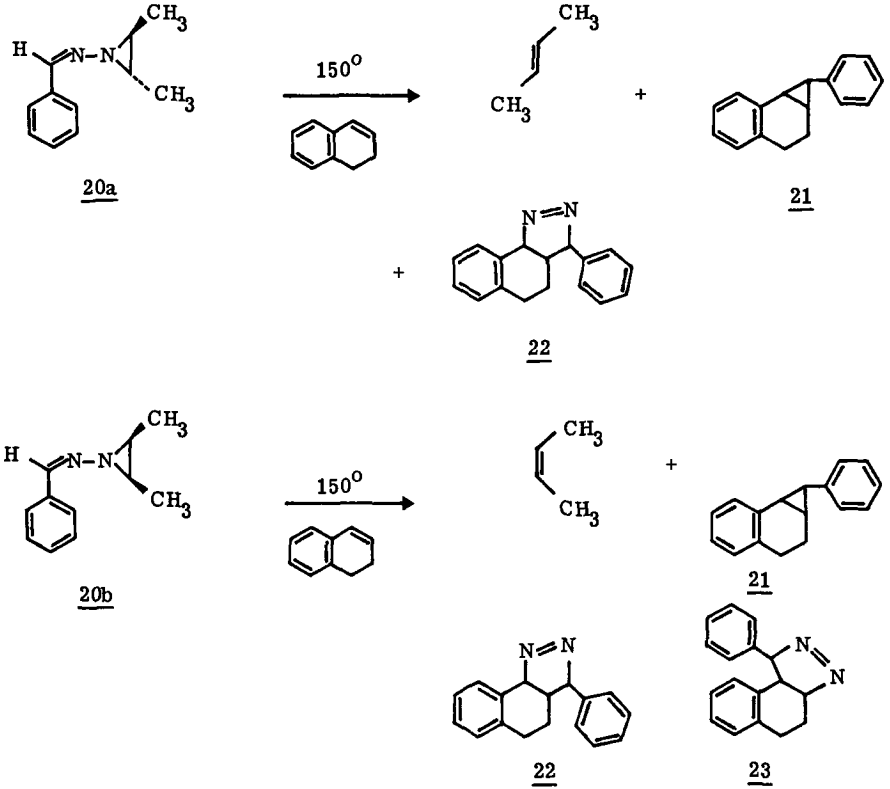
Zu einer Lösung von 328 mg (2,45 mMol) Phenylglyoxal 16⁵⁾ in Chloroform wurden bei RT 200 mg (2,32 mMol) cis-2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin 15b gelöst in ca. 5 ml Chloroform zugetropft. Anschliessend liess man das Reaktionsgemisch 1 Std. im Kühlschrank bei ca. 0° stehen und entfernte das Lösungsmittel durch Absaugen im Rotationsverdampfer bei RT. Der Rückstand wurde in Aether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und ohne Erwärmung eingeengt (Rohprodukt 460 mg, 96 %). Säulenchromatographie an der 87-fachen Menge Kieselgel bei 0° mit Methylenechlorid-Essigester 10 : 1 als Elutionsmittel ergab 287 mg (60 %) cis-Hydrazon 19b als farbloses Oel mit folgenden Eigenschaften: $\tilde{\nu}_{\max}$. 2990^m, 2963^m, 2930^w, 2870^w, 2105^w, 1650^s (durch Schultern bei 1655, 1660, 1675, 1685 verbreitert), 1618^w, 1600^m, etc., cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 1,16-1,73 (m/6H), 2,06-2,68 (m/2H), 7,21-7,84 (m/3H), 7,84-8,47 (m/3H), ppm (CDCl₃), das NMR.-Spektrum zeigt gegenüber demjenigen von trans-Hydrazon 19a Strukturunterschiede in allen Multipletts, die Probe enthielt ebenfalls geringe Mengen von Diazo-acetophenon (schwache IR.-Bande bei 2105 cm⁻¹).

d) Thermolyse des cis-Hydrazons 19b: 158 mg (0,78 mMol) chromatographiertes cis-Hydrazon 19b gelöst in 1 ml Triglym wurden bei 56° analog wie das trans-Hydrazon 19a (beschrieben unter 3b) fragmentiert. Bei einer Halbwertszeit von 120 Min. wurden während ca. 15 Std. total 12,0 ml Buten (61 %) aufgefangen, das gemäss gaschromatographischer Analyse aus 98,5 % cis- und 1,5 % trans-2-Buten bestand.

Aus der Reaktionslösung konnte durch Kristallisation aus Aether-Hexan 73 mg (64 %) Diazo-acetophenon 17, Smp. 46°, gewonnen werden (Umkristallisation aus Aether-Hexan: 66 mg (58 %), Smp. 47°). Als Diazo-acetophenon identifiziert durch Mischprobe mit authentischem Material.

4. Thermischer Zerfall der Hydrazone aus Benzaldehyd und 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen in Dialin⁶⁾

Schema 38



a) Darstellung der Hydrazone 20a und 20b: 530 mg (5 mMol) Benzaldehyd (frisch destilliert) wurden in ca. 30 ml Aether gelöst, 500 mg (5,8 mMol) 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridin (15a bzw. 15b) sowie ein Tropfen Eisessig zugegeben und 1 Std. bei RT stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit ca. 15 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer abgesaugt und der Rückstand bei 0,05 Torr/65-70° im Kugelrohr destilliert. (Beim Destillieren bei 11 Torr/125°

tritt leichte Zersetzung ein: das Produkt verfärbt sich rötlich und das IR.-Spektrum zeigt eine schwache Diazo-Bande bei 2060 cm^{-1}). Ausbeute: 622 - 711 mg (72 - 82 %) praktisch farbloses Oel.

Zur Analyse wurde eine geringfügige Verunreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid-Essigester = 1 : 1) abgetrennt und das entsprechende Hydrazon erneut destilliert.

trans-Hydrazon 20a: λ_{max} 257,5 nm (37 000) ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3055^W, 2980^m (Schulter), 2963^S, 2926^m (mit Schulter bei 2900), 2890^m, 1620^W, 1606^W, 1573^W, 1492^W, 1448^S, 1380^m, 1040^m, 840^W, cm^{-1} (CHCl_3). δ (100 MHz) = 1,07-1,53 (m/6H), 1,82-2,39 (m/2H), 7,27-7,8 (m/5H), 8,41 (s/1H) ppm (CDCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$	Ber.	C 75,82	H 8,10	N 16,08 %
	Gef.	C 75,89	H 8,04	N 16,22 %

cis-Hydrazon 20b: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ u.a. bei 3060^W, 2963^S, 2930^m, 2875^W, 1613^W, 1573^W, 1490^W breit, 1448^m, etc., cm^{-1} (CHCl_3). δ (100 MHz) = 1,08-1,48 (duplettoides m/6H), 2,06-2,46 (m/2H), 7,20-7,77 (m/5H), 8,43 (s/1H), ppm (CDCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$	Ber.	C 75,82	H 8,10	N 16,08 %
	Gef.	C 75,86	H 8,07	N 16,31 %

Im Massenspektrum ergaben die Hydrazone 20a und 20b auch unter schonenden Aufnahmebedingungen keine reproduzierbaren Spektren.

b) Pyrolyse des cis-Hydrazons 20b: 2,0 g (11,5 mMol) cis-Hydrazon 20b wurden in 32 g (0,246 Mol) Dialin 1 Std. auf 150° erwärmt. Die sich dabei bildenden Gase wurden über eine auf -78° gekühlte Vorlage in eine kalibrierte Gasbürette geleitet, wodurch am entstehenden Stickstoff der Reaktionsablauf verfolgt werden konnte. (Halbwertszeit der Stickstoffentwicklung ca. 10 Min.) Aus der Kühlfalle wurden 528 mg (82 %) Buten isoliert, das gemäss gaschromatographischer Analyse (20 % Dimethylsulfolan, 0° , vgl. 3b)) aus 99 % cis- und 1 % trans-2-Buten bestand.

Das überschüssige Dialin wurde durch Destillation über eine VIGREUX-Kolonne weitgehend entfernt und der Rückstand an der 40-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Aether-Hexan = 1 : 1 eluierte 2,4 g Dialin-haltiges Cyclopropan-derivat 21 (isoliert 1,484 g (59 %) durch Kugelrohr-Destillation bei 0,12 Torr/ 145°) sowie (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aether-Hexan) 375 mg

(13 %) Diazo-Addukt 22 und 150 mg (5 %) Diazo-Addukt 23.

Cyclopropanderivat 21: $\tilde{\nu}_{\max}$. u.a. bei 3060^m, 3003^m, 2928^s, 2858^m, 1602^s, 1577^w, 1490^s, 1453^m, 1443^m, etc., cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 1,5-2,8$ (m/7H), 6,9-7,4 (m/9H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 220 (M⁺/35), 142(9), 130(12), 129(100), 128(35), 115(11), 91(24).

C ₁₇ H ₁₆	Ber.	C 92,68	H 7,32 %
	Gef.	C 92,70	H 7,41 %

Diazo-Addukt 22: Smp. 105^o, $\tilde{\nu}_{\max}$. u.a. bei 3060^w, 2995^m, 2937^m, 2845^w, 1603^w, 1554^w, 1491^m, 1453^m, 1437^w, etc., cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 1,75-2,9$ (m/4H), 3,09-3,43 (m/1H), 5,03-5,54 (m/2H), 6,83-7,67 (m/9H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 248(M⁺/1), 220(35), 142(9), 130(12), 129(100), 128(35), 115(11), 91(24).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂	Ber.	C 82,22	H 6,50	N 11,28 %
	Gef.	C 82,33	H 6,51	N 11,37 %

Diazo-Addukt 23: Smp. 130^o, $\tilde{\nu}_{\max}$. u.a. bei 3060^w, 2995^m, 2930^m, 2845^w, 1603^w, 1558^w, 1491^m, 1452^m, 1437^w, etc., cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 1,86-2,77$ (m/3H), 3,04-3,41 (m/1H), 3,57-3,96 (m/1H), 4,7-5,13 (m/1H), 5,54-5,83 (m/1H), 6,17-6,42 (m/1H), 6,53-7,33 (m/8H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 248(M⁺/7), 220(35), 142(9), 130(13), 129(100), 128(34), 116(9), 115(12), 91(25).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂	Ber.	C 82,22	H 6,50	N 11,28 %
	Gef.	C 82,26	H 6,48	N 11,44 %

c) Pyrolyse des trans-Hydrazons 20a: Analog dem unter 4b) beschriebenen Verfahren wurden 2,0 g (11,5 mMol) trans-Hydrazon 20a bei 150^o in Dialin fragmentiert.

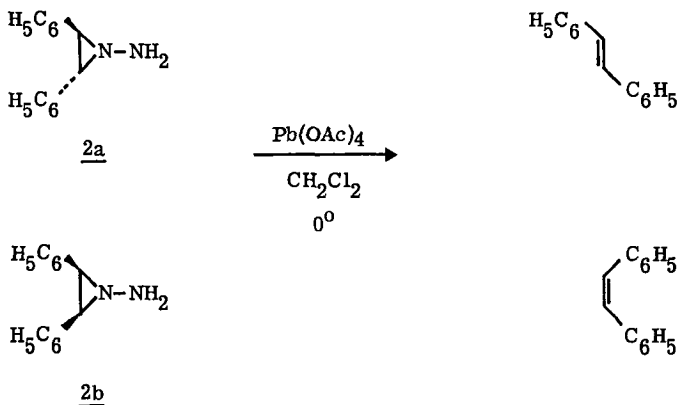
Aus der Kühlfalle erhielt man 499 mg (77 %) Buten, gemäss gaschromatographischer Analyse: 99 % trans- und 1 % cis-2-Buten. Halbwertszeit der Stickstoffentwicklung: ca. 10 Min. (gegenüber der Pyrolyse des cis-Hydrazons 20b ist im Rahmen der Genauigkeit der Methode (ca. ± 10 %) kein Unterschied festzustellen).

Aus der Reaktionslösung wurden 1,378 g (55 %) Cyclopropan-Derivat 21, sowie 356 mg (12 %) Diazo-Addukt 22, Smp. 108^o, isoliert. Mit den unter 4b) charakterisierten Verbindungen identifiziert durch DC-R_f-Wert, Mischprobe und IR.-Spektrum.

C OXYDATION DER DIASTEREOMEREN 2,3-DIPHENYL-1-AMINO-AZIRIDINE

1. Oxydation mit Bleitetraacetat

Schema 39



a) trans-Amino-aziridin **2a**: 315 mg (1,5 mMol) trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin **2a** wurden in 20 ml Methylenchlorid (dest. über P_2O_5) gelöst, auf 0° gekühlt und während 3 Min. mit 520 mg (ca. 1 mMol) Bleitetraacetat (FLUKA "purum", 85-90%, mit Essigsäure angefeuchtet) versetzt (intensive Gasbildung). Anschliessend wurde in Aether aufgenommen, zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer abgesaugt und 3 Min. bei 0,05 Torr/RT getrocknet; 267 mg kristallisierter Rückstand (weisse Blättchen), Smp. $117-120^\circ$. Im Dünnschichtchromatogramm (Methylenchlorid/UV-Licht) bis auf einen schwach sichtbaren Fleck am Start (vermutlich nicht oxydiertes Amino-aziridin) mit trans-Stilben identisch. Filtration durch 5 g Kieselgel mit Methylenchlorid ergab nach Absaugen einen Rückstand von 228 mg (85 %) weisse Blättchen, Smp. $123-125^\circ$, nach Mischprobe und IR.-Spektrum: trans-Stilben. Gaschromatographische Analyse: (10 % Apiezon L, 182° , 70 ml He/Min.) 99% trans- und ca. 1% cis-Stilben.

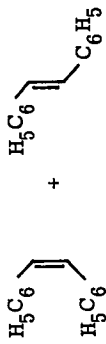
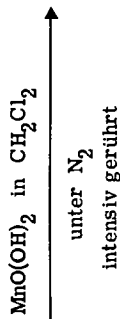
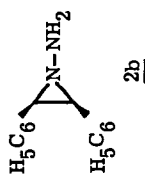
b) cis-Amino-aziridin 2b: Die unter völlig identischen Bedingungen durchgeführte Oxydation des cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridins 2b (vgl. 1 a)) ergab nach Absaugen der Aetherlösung 265 mg (98%) farbloses Oel. Gemäss IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm [(Methylenchlorid/UV-Licht) DC-einheitlich bis auf einen schwach sichtbaren Fleck am Start (vermutlich nicht oxydiertes Amino-aziridin)] cis-Stilben. Gaschromatographische Analyse: 97,5% cis- und 2,5% trans-Stilben.

Erfahrung aus anderen Versuchen: Eine unter praktisch denselben Bedingungen durchgeführte Oxydation von cis-Amino-aziridin 2b bei RT führte zu einem Stilbengemisch, das gemäss gaschromatographischer Analyse aus 95,5% cis- und 4,5% trans-Stilben bestand.

2. Orientierende Versuche zur Oxydation von cis-Amino-aziridin 2b mit Mangandioxid (Schema 40, vgl. [13])

Allgemeines Verfahren: cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2b wurde in Methylenchlorid (dest. über P_2O_5) gelöst und das Mangandioxid (dargestellt nach [42], bei 0,05 Torr/95° mehrere Std. getrocknet, im Mörser fein pulverisiert) unter Stickstoff im allgemeinen auf einmal zugegeben. Bei Umsetzungen bei RT trat dabei momentan intensive Gasentwicklung auf. Der Reaktionsverlauf wurde im DC (Methylenchlorid/UV-Licht) verfolgt. Zur Aufarbeitung wurde entweder auf Eis/Aether gegossen, dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer abgesaugt, oder - bei unvollständiger Oxydation - die Reaktionslösung durch Celite filtriert und das anfallende Stilben mittels Säulenchromatographie (Kieselgel/Methylenchlorid) abgetrennt. Das cis-:trans-Stilben - Verhältnis wurde gaschromatographisch (Apiezon L, 182°) ermittelt.

Schema 40 Uebersicht über orientierende Versuche der Oxydation von cis-Amino-aziridin 2b mit Mangandioxid



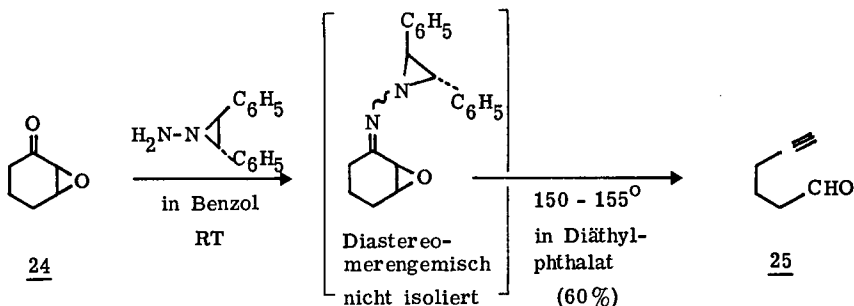
Konzentration von <u>2b</u> in CH_2Cl_2 :	Formelgewichte MnO(OH)_2 pro Moläquivalent Amino-aziridin <u>2b</u>	Temperatur/ Reaktionsdauer	% cis-Stilben	% trans-Stilben
0,05 - molar	10	1 Std./RT	53	47
0,05 - molar unter Zusatz von 1 Moläquivalent cis-Stilben	10	1 Std./RT	74*	26*
0,05 - molar	10	2 Std. / -60° 1/2 Std. -60° → RT	83	17
0,016 - molar	10	3 Std. ~ -65° 2 Std. -65° → RT	79	21
0,016 - molar	ca. 0,7 bei -10° langsam zugegeben	2 Std. / -10° 2 Std. -10° → 0°	31	69

* Daraus folgt: Zugesehtes cis-Stilben bleibt unberührt.

D EPOXYKETON \rightarrow ALKINON - FRAGMENTIERUNGEN MIT 2,3-DIPHENYL-1-AMINO-AZIRIDINEN⁷⁾

1. Darstellung von 5-Hexinal 25⁹⁾

Schema 41



5,60 g (50 mMol) α, β -Epoxy-cyclohexanon 24 [32] wurden in 120 ml Benzol gelöst und bei RT mit 10,82 g (51,5 mMol) trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a versetzt. Die zuerst klare Lösung wurde nach kurzem Stehen bei RT trüb und gelblich. Nach 2 Std. wurde das Benzol bei einer Badtemperatur von ca. 30° im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (15,4 g) wies im IR.-Spektrum weder im OH-/NH-Bereich noch im Carbonyl-Bereich Banden auf und wurde direkt weiterverwendet. Die Fragmentierung wurde durchgeführt in einem 100 ml-Zweihals-Schliffkolben mit kurzem Destillieraufsatz, Liebigkühler, Vorlage und Kühlfalle (Trockeneis-Isopropanol). Unter Argon und unter ständigem Rühren wurde das Hydrazone - gelöst in 20 ml Diäthylphthalat⁸⁾ - im Laufe von zwei Std. bei 11 Torr in den auf 150-155° vorgeheizten Kolben getropft. Sofort setzte heftige Zersetzung ein und das gebildete Hexinal 25 destillierte langsam in die mit Eiswasser gekühlte Vorlage (das bei der Fragmentierung entstehende trans-Stilben (Sdp.: 306-307°)

7) Experimente ausgeführt von Frau Dr. Dorothee Felix

8) Diäthyl-phthalat (FLUKA "pract.", destilliert bei 1 Torr/126-129°) dient als hochsiedendes, inertes Lösungsmittel des Hydrazons.

destilliert nicht in die Vorlage). Zur Beendigung der Fragmentierung erhitzte man kurz auf 160-165° und brach die Reaktion ab, als keine Stickstoffentwicklung mehr beobachtet werden konnte. Das Destillat ging bei der Redestillation im VIGREUX-Kolben ohne Vor- und Nachlauf bei 61-62°/30 Torr über und ergab 2,470 g 5-Hexinal 25 ($n_D^{20} = 1,4447$), das im analytischen GC (10% DEGS, 80°) 3-4% eines nicht identifizierten Nebenproduktes höherer Retentionszeit aufwies. Aus der Kühlfalle wurden nach Destillation weitere 575 mg Flüssigkeit vom selben Siedepunkt isoliert, diese bestand zu 90% aus 5-Hexinal 25 und zum Rest hauptsächlich aus zwei Nebenprodukten wesentlich kürzerer Retentionszeit (vermutlich Lösungsmittel). Daraus ergibt sich eine analytische Gesamtausbeute von 60%.

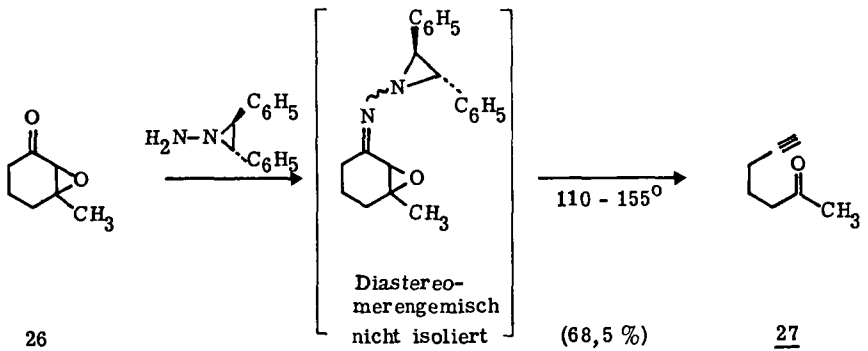
Zur Charakterisierung und Analyse gelangte eine Probe, die durch präparative Gaschromatographie an 20% DEGS bei 130° gereinigt worden war und weniger als 1% Nebenprodukte enthielt: Sdp. 61-62°/30 Torr, $n_D^{20} = 1,4442$, $d_4^{20} = 0,875$.

C_6H_8O	Ber.	C 74,97	H 8,39 %
	Gef.	C 74,85	H 8,49 %

Das Produkt war im IR-, UV-, NMR.- und Massen-Spektrum identisch mit dem in der Dissertation von U. Horn [2] beschriebenen Präparat.

2. Darstellung von 6-Heptinon-(2) 27⁹⁾

Schema 42



5,04 g (40 mMol) 3-Methyl- α , β -epoxy-cyclohexanon 26 [32], [43] wurden in 160 ml Benzol gelöst, bei RT mit 8,64 g (41,2 mMol) trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a versetzt und 2 Std. stehen gelassen. Die zu Beginn klare Lösung wurde rasch gelblich und trüb. Anschliessend wurde das Benzol im Rotationsverdampfer bei ca. 30° Badtemperatur abgesaugt. Das rohe Hydrazon (13,2g) wies im IR.-Spektrum weder im OH-/NH-Bereich noch im Carbonyl-Bereich Banden auf und wurde direkt weiterverwendet. Die Fragmentierung erfolgte im Kugelrohr bei 11 Torr. (Die Fragmentierung kann auch in der unter 1.) beschriebenen Apparatur durchgeführt werden. Die Ausbeute bleibt unverändert.) Bei 110° Badtemperatur setzte langsame Zersetzung ein. Im Laufe von 2 Std. wurde die Badtemperatur auf 155° erhöht, wobei das 6-Heptinon-(2) 27 zusammen mit wenig trans-Stilben in die gut gekühlten Kugeln destilliert. Zur Abtrennung des Stilbens wurde das Destillat noch einmal im Kugelrohr bei 11 Torr/63° destilliert. (In einem analog durchgeführten Ansatz wurde das Destillat durch eine VIGREUX-Kolonne destilliert. Ausbeute und Reinheit des Produktes waren dieselben). Dabei erhielt man 3,01 g (68,5 %) gaschromatographisch (10 % DEGS, 85°) einheitliches 6-Heptinon-(2) 27 [44].

Zur Charakterisierung und Analyse gelangte eine Probe, die ein weiteres Mal unter denselben Bedingungen destilliert worden war.

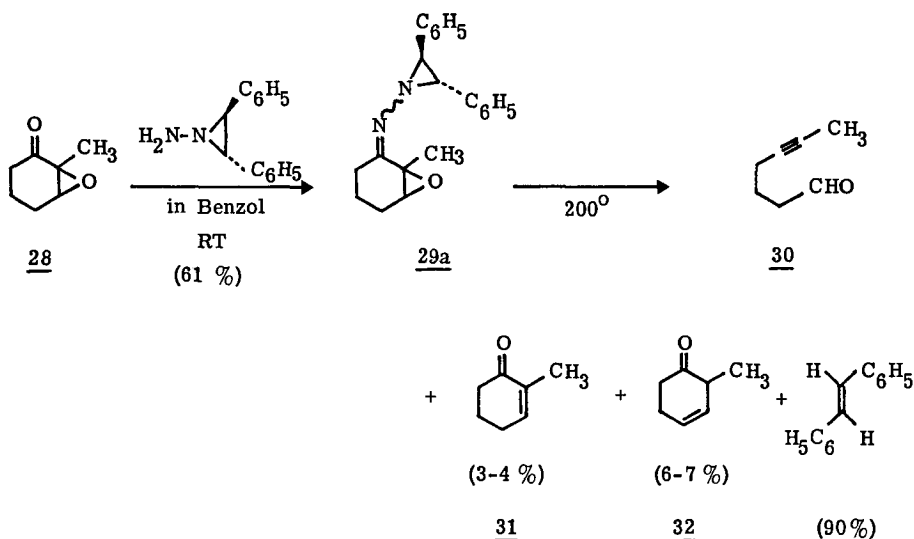
$\lambda_{\max.}$: 247 nm (45), 277 nm (26), (C₇H₅OH). $\tilde{\nu}_{\max.}$: 3925^W, 3412^W, 3293^S, 3000^m, 2943^S (mit Schultern bei 2958^S, 2910^m), 2118^m, 1712^{vs}, 1432^S, 1407^S, 1367^S (mit Schultern bei 1355^S, 1328^m), 1306^m, 1290^m, 1265^m, 1246^m, 1221^m, 1191^m, 1182^m, 1156^S, 1060^W, 1048^W, 1005^W, 946^m, 840^W, 722^m, 638^S breit (mit Schulter bei 593^m), cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). δ = 1,43-2,46 (m/mit scharfem s bei 2,18/total 8H), 2,63 (t/J \sim 7 Hz/2H), ppm (CDCl₃). m/e(%) = 111(M⁺+1/0,4), 110(M⁺/0,6), 109(M⁺-1/2,2), 95(6), 67(8), 58(16), 43(100), 41(13), 39(9). n_D^{20} = 1,4394, d_4^{21} = 0,895.

C ₇ H ₁₀ O	Ber.	C 76,32	H 9,15 %
	Gef.	C 76,27	H 9,16 %

9) Dieser Ansatz wurde von Praktikanten des org.-chem. Laboratoriums der ETH mehrmals erfolgreich reproduziert.

3. 5-Heptinal 30 durch Fragmentierung des Hydrazons aus 1-Methyl-2-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan 28 und trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a

Schema 43



a) Hydrazone 29a: 630 mg (5 mMol) Keton 28 [45] in 50 ml Benzol wurden mit der Lösung von 1,05 g (5 mMol) trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a in 50 ml Benzol vermischt, kurz gerührt und anschliessend das Benzol im Rotationsverdampfer bei 30° Badtemperatur abgesaugt. Nach dreimaligem Absaugen mit je 80 ml Benzol erhielt man 1,709 g Rohprodukt, das noch Spuren von Keton 28 enthält (sehr schwache IR.-Bande bei $\tilde{\nu} = 1706 \text{ cm}^{-1}$). Aus Aether-Pentan kristallisierten bei -20° 840 mg Hydrazone 29a vom Smp. 96-98° und aus der Mutterlauge weitere 132 mg vom Smp. 95-98° (total 61 %).

Zur Analyse gelangte eine Probe, die bei RT während 3 Std. im Hochvakuum getrocknet worden war und einen Smp. von 99-101° aufwies: λ_{max} , 232 nm (17000), schwache Schulter bei ca. 270 nm (~ 3800), ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3090^W, 3065^W, 3006^m (mit Schulter bei 3035^W), 2987^m, 2945^m, 2880^W breit, 2847^W, 1602^m (mit Schulter bei 1620^W), 1496^m, 1452^m (mit Schulter bei 1456^W), 1437^W,

cm^{-1} (CHCl_3). $\delta = 1,0-2,4$ (Signalhaufen, überlagert von zwei s bei 1,34 und 1,36/total 8H), 2,5-2,9 (m/1H), 3,08-3,20(m/1H), 3,4-3,8 (m/2H), 7,1-7,5 (singlettoides m/10H), ppm (100 MHz) (CDCl_3). m/e(%) = 318(M^+ /0,2), 195(5), 194(9), 181(15), 180(100), 179(60), 178(35), 177(5), 165(28), 152(6), 90(3), 89(9), 82(8), 77(5), 76(6), 68(19), 67(6), 66(9), etc.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	Ber.	C 79,21	H 6,90	N 8,80 %
	Gef.	C 78,92	H 6,96	N 9,01 %

Das Hydrazon 29a ist vermutlich ein Diastereomerenmisch. Es ist bei RT nicht stabil, in der Mutterlauge und zum Teil auch in Kristallfraktionen fand man grössere Mengen Stilben, obwohl das verwendete Amino-aziridin 2a stilbenfrei war. Um bei präparativen Ansätzen Verluste zu vermeiden, sollte das rohe Hydrazon 29a direkt fragmentiert werden.

b) Fragmentierung 29a \rightarrow 30: 1,590 g (5 mMol) kristallisiertes Hydrazon 29a (Smp. 96-100 $^\circ$) wurden während 20 Min. im Kugelrohr bei 11 Torr/200 $^\circ$ fragmentiert, anschliessend die zusammen mit Stilben überdestillierte Aldehydfraktion durch erneute Destillation im selben Kugelrohr bei 11 Torr/85 $^\circ$ vom Stilben abgetrennt. Diese kristallisierte Stilbenfraktion (879 mg, 97,5 %) wurde bei 11 Torr/180 $^\circ$ sublimeriert \rightarrow 810 mg (90 %). Dieses Material enthielt nach GC (10 % Apiezon L, 218 $^\circ$) kein cis-Stilben (Nachweisgrenze \sim 0,5 %) und war gemäss IR-, UV- und NMR.-Spektrum sowie GC-Retentionszeit identisch mit authentischem trans-Stilben (FLUKA "puriss."). Die vom Stilben abgetrennte Aldehydfraktion (362 mg) enthielt gemäss gaschromatographischer Analyse (20 % Carbowax 20 M, 150 $^\circ$) 85 % 5-Heptinal 30 (analytische Ausbeute 57 %, Retentionszeit 16,6 Min.), sowie zwei Nebenkomponenten mit Retentionszeiten von 12,8 Min. (9 %) und 18,6 Min. (6 %).

Zur Charakterisierung gelangten Proben, die durch präparative Gaschromatographie gereinigt worden waren. Das dargestellte 5-Heptinal 30 war gemäss IR-, NMR.- und Massenspektrum identisch mit 5-Heptinal, das sowohl aus Keton 28 als auch aus dem Epoxyd des 2-Acetyl-cyclopentens durch Fragmentierung mit 2-Phenyl-1-amino-aziridin 6 erhalten worden war.

Das Nebenprodukt mit der Retentionszeit 18,6 Min. erwies sich nach IR- und Massenspektrum als 2-Methyl-cyclohexen-(2)-on 31 [46].

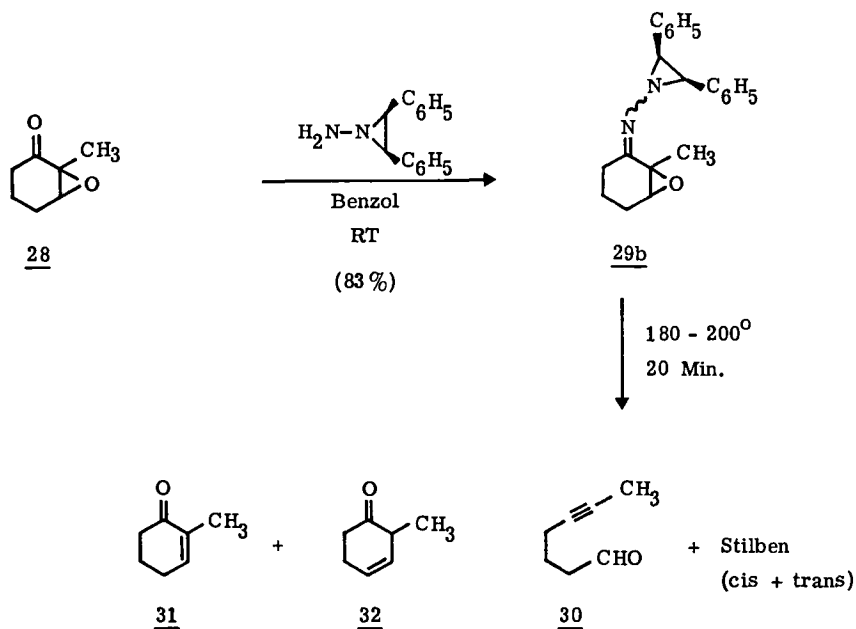
Die Nebenkomponente mit der Retentionszeit 12,8 Min. wies folgende Eigenschaf-

ten auf: $\tilde{\nu}(\text{C=O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3). $\delta = 1,17$ (d/ $J \approx 7 \text{ Hz}/3\text{H}$), 2,33-2,66 (singlettoides m/4H), 2,66-3,1 (m/1H), 5,50-6,13 (m/2H) ppm (CDCl_3).
 $m/e(\%) = 111(\text{M}^+ + 1/2, 9)$, $110(\text{M}^+/46)$, $82(6)$, $69(6)$, 68(100), $67(67)$, $66(5)$, $54(5)$, $53(19)$, $42(5)$, $41(14)$, $40(6)$, $39(15)$, etc.

Bei dieser Verbindung handelt es sich offenbar um 2-Methyl-cyclohexen-(3)-on 32.

4. 5-Heptinal 30 durch Fragmentierung des Hydrazons aus 1-Methyl-2-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan 28 und cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2b

Schema 44



a) Hydrazon 29b: 603 mg (2,87 mMol) cis-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2b wurden in 20 ml Benzol gelöst und bei RT mit 5,7 ml einer 0,5m-Lösung von

Keton 28 (330 mg, 2,85 mMol) [45] in Benzol versetzt. Das Benzol wurde im Rotationsverdampfer bei ca. 30° eingeengt; um alles Wasser zu entfernen wurde noch zweimal mit 15 ml Benzol abgesaugt. Die 902 mg Rohprodukt wurden aus Aether bei - 25° kristallisiert → 713 mg (78 %) Hydrazone 29b (Smp. 114-115°); aus der Mutterlauge wurden durch zweimaliges Umkristallisieren weitere 36 mg vom Smp. 114° gewonnen. (Ausbeute total 749 mg, 83 %). Die analytischen Daten stammen von einer Probe, die nach Smp. und Mischprobe, IR.-Spektrum und DC (Aluminiumoxid F₂₅₄, MERCK, Benzol-Essigester 1:1/J₂) mit dem vorliegenden Produkt identisch war. Smp.: 114-115°. λ_{\max} . 226 nm (16200), Schultern bei 265 und 274 nm (ca. 2500) (C₂H₅OH). $\tilde{\nu}_{\max}$. 3090^w, 3065^w, 3006^m (mit Schulter bei 3025^w), 2987^m, 2940^m, 2880^w breit, 2745^w, 1605^m (mit Schulter bei 1620^w), 1496^m, 1445^m, 1438^w, etc., cm⁻¹ (CHCl₃) δ = 1,3-2,4 (8H/Signalhaufen, überlagert durch ein s bei 1,51), 2,63-2,97 (m/1H), 3,20-3,37 (m/1H), 3,56 (s/2H), 7,0-7,3 (singlettoides m/10H) ppm (100 MHz) (CDCl₃). m/e(%) = 318(M⁺/0,2), 195(17), 194(100), 180(42), 179(30), 165(16), 116(6), 89(7), 82(7), 68(10), 67(5), 66(5), 43(5,5), etc.

C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O	Ber.	C 79,21	H 6,91	N 8,80 %
	Gef.	C 79,25	H 7,00	N 8,85 %

b) Fragmentierung 29b → 30: 500 mg (1,57 mMol) Hydrazone 29b (Smp. 114-115°) wurden in ein Kugelrohr gefüllt, entlüftet und bei 12 Torr in den auf 180° vorgeheizten Ofen eingeschoben. Die Fragmentierung setzte augenblicklich ein. Im Laufe von 20 Min. liess man die Temperatur auf 200° ansteigen, worauf die Reaktion beendet war. Die Aldehydfraktion wurde bei 12 Torr/90-95° in die zweite Kugel destilliert. In einem analog durchgeführten Parallelansatz wurden 460 mg (1,45 mMol) Hydrazone 29b fragmentiert. Die Ergebnisse der beiden Ansätze werden im folgenden zusammengefasst:

	<u>Ansatz 1</u>	<u>Parallelansatz</u>
eingesetztes <u>29b</u>	500 mg	460 mg
Rückstand	110 mg	108 mg
Stilbenfraktion	237 mg	212 mg
Aldehydfraktion	89 mg	69 mg
Kühlfalle	2 mg	21 mg

Die Aldehydfractionen der beiden Ansätze waren im GC (20% Carbowax 20 M,

150^o) identisch und setzten sich zusammen aus ca. 80 % 5-Heptinal 30 und vier weiteren Komponenten. Sie wurden zusammengenommen und durch präparative Gaschromatographie in drei Komponenten steigender Retentionszeit A, B und C aufgetrennt. Komponente A erwies sich als 2-Methyl-cyclohexen-(3)-on 32, identifiziert durch IR.-Spektrum.

Komponente B war gemäss IR., NMR.- und Massen-Spektrum reines 5-Heptinal 30.

Komponente C wurde im IR.- und Massen-Spektrum als 2-Methyl-cyclohexen-(2)-on 31 identifiziert [46].

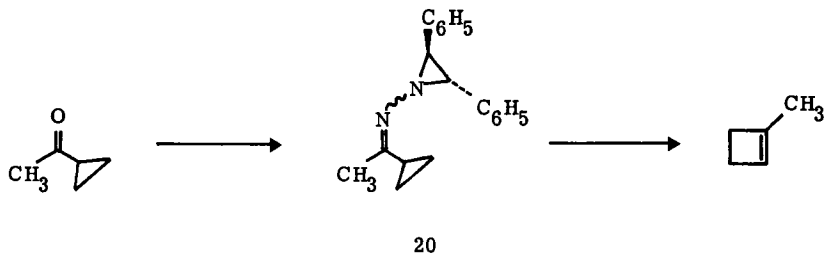
Die Stilbenfraktionen setzten sich zusammen aus 25-29 % trans-Stilben und 71-75 % cis-Stilben (GC: 10 % Apiezon L, 215^o). 180 mg wurden durch präparative Gaschromatographie (30 % Apiezon L, 10 Fuss, 3/8 Zoll, 240^o) aufgetrennt, beide Komponenten bei 0,05 Torr/110^o destilliert, bzw. sublimiert und nach IR., UV.- und NMR.-Spektrum (beim trans-Stilben zusätzlich mit Smp. und Mischprobe) mit den authentischen Proben identifiziert.

c) Fragmentierung des Hydrazons 29b in Gegenwart von cis-Stilben :

318 mg (1 mMol) Hydrazon 29b wurde mit 180 mg (1 mMol) cis-Stilben gemischt, die Apparatur evakuiert und mit Argon gefüllt und das cis-Stilben-Hydrazon-Gemisch wie unter 4.b) beschrieben bei 180-200^o fragmentiert. Die Aldehydfraktion (42 mg) wurde bei 11 Torr/90-95^o von der Stilbenfraktion abdestilliert und nicht weiter untersucht. Die Stilbenfraktion wurde noch einmal bei 0,1 Torr/110-127^o destilliert → 312 mg. Der Rückstand enthielt kein Stilben (IR.-Spektrum). Die Zusammensetzung der Stilbenfraktion wurde im analytischen GC (10 % Apiezon L, 210^o) untersucht. Die Zusammensetzung (Mittel aus drei Bestimmungen) betrug 7 % trans-Stilben, 93 % cis-Stilben. Dieses Ergebnis ist gut vereinbar mit der Annahme, dass das aus der Fragmentierung stammende cis-Stilben zu ca. 20% isomerisiert, zugesetztes cis-Stilben hingegen unberührt bleibt.

E 1-METHYL-CYCLOBUTEN¹⁰⁾

Schema 45

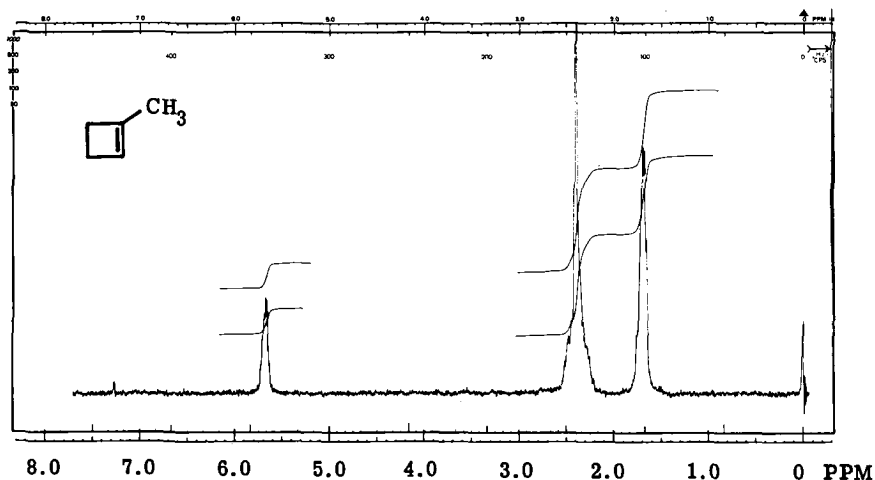


4,41 g (21 mMol) *trans*-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin 2a wurden 0° in 15 ml Methyl-cyclopropyl-keton (FLUKA "purum") gelöst und anschliessend 2 Std. bei 0° und 2 Tage bei RT stehen gelassen. Man saugte bei 11 Torr/60° ab und erhielt 6,32 g rohes Hydrazon 20 (keine C=O-Bande im IR.-Spektrum, gemäss DC (Methylenchlorid-Essigester 4:1) handelt es sich um ein Isomeren-Gemisch) als viskoses, gelbliches Oel, das direkt weiterverwendet wurde. Zur Fragmentierung löste man in 5 ml *cis*-Stilben [39] und tropfte die Lösung während 20 Min. in einen auf 190° erwärmten Rundkolben. Sofort entwickelte sich Stickstoff und trieb das Produkt in die auf -70° gekühlte Vorlage. Das Destillat wurde anschliessend bei einer Badtemperatur von 65° in eine auf -10° gekühlte Vorlage destilliert. Es wurden 740 mg einer Kohlenwasserstoff-Fraktion (Ausbeute bezogen auf eingesetztes Aminoaziridin: 52%) als farblose, sehr flüchtige Flüssigkeit von stechendem Geruch erhalten. Gaschromatographische Analyse (30 % Dimethylsulfolan, RT, 40 ml He/Min, vgl. [26]) ergab einen Gehalt von 95,5 % 1-Methyl-cyclobuten (Retentionszeit 17,1 Min.) neben ca. 4,5 % Isopren (Retentionszeit 22,4 Min., Konstitutionszuordnung durch NMR: $\delta = 1,9$ (singlettoides m/3H), 4,83-5,45 (m/4H), 6,5 (X-Proton eines ABX-System, $J_{AX} \sim 17$ Hz, $J_{BX} \sim 10,5$ Hz/1 H) ppm (CDCl₃).

Zur Analyse des Hauptproduktes gelangte eine Probe aus einem - im übrigen analog - bei 200° durchgeführten Ansatz. (Kohlenwasserstoffausbeute 48 %, Gehalt an Methyl-cyclobuten 91 %). Die Probe wurde durch präparative Gaschromatographie gereinigt. $\tilde{\nu}_{\max}$ 3038^m, 3005^m, 2920^{vs}, 2880^m, 2842^s, 2720^w,

1638^m, 1585^w, 1440^s, 1427 (Schulter), 1374^m, 1278^m, 1188^w, 1170^w, 1087^w, 1030^w, 983^w, 977^w, 951^w, 893^w, 868^m, 853^s cm⁻¹ (CHCl₃). $\delta = 1,69$ (multiplettoides d/J \approx 2Hz/3H), 2,17-2,58 (singlettoides m/4H), 5,58-5,75 (m/1H) ppm (CDCl₃). m/e (%) = 69(M⁺+1/5,5), 68(M⁺/76), 67(100), 66(7), 65(9), 53(64), 51(9), 42(18), 41(30), 40(33), 39(49), 28(15), 27(26). Das NMR.-Spektrum stimmt mit den Angaben von J. Shabtai und E. Gil-Av [33] überein.

Erfahrungen aus anderen Versuchen: Die Reaktion liess sich in vergleichbarer Ausbeute durchführen, indem man das Hydrazone 20 bei 160-180^o in die gut gerührte Schmelze von trans-Stilben (ca. 5-fache Menge) tropfte oder 1,1-Diphenyläthylen als Lösungsmittel benutzte. Dabei wurden aber durchwegs höhere Isopren-Gehalte festgestellt (bis 20 %). Es scheint, dass niedrigere Temperaturen (um 165^o) der Produktspezifität förderlich waren, aber die Ausbeute erniedrigten.

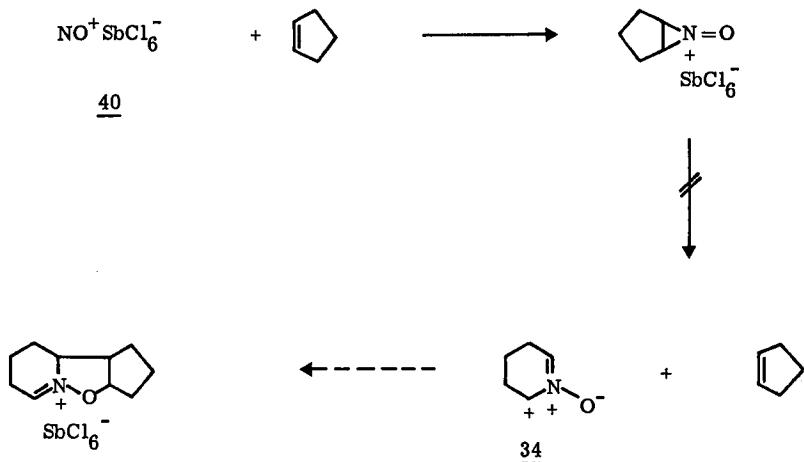


Figur 11

10) Mitbearbeitet von Armin Müller.

ANHANG: UMSETZUNG VON NITROSONIUM - HEXACHLOROANTIMONAT
MIT CYCLOPENTEN

Schema 46

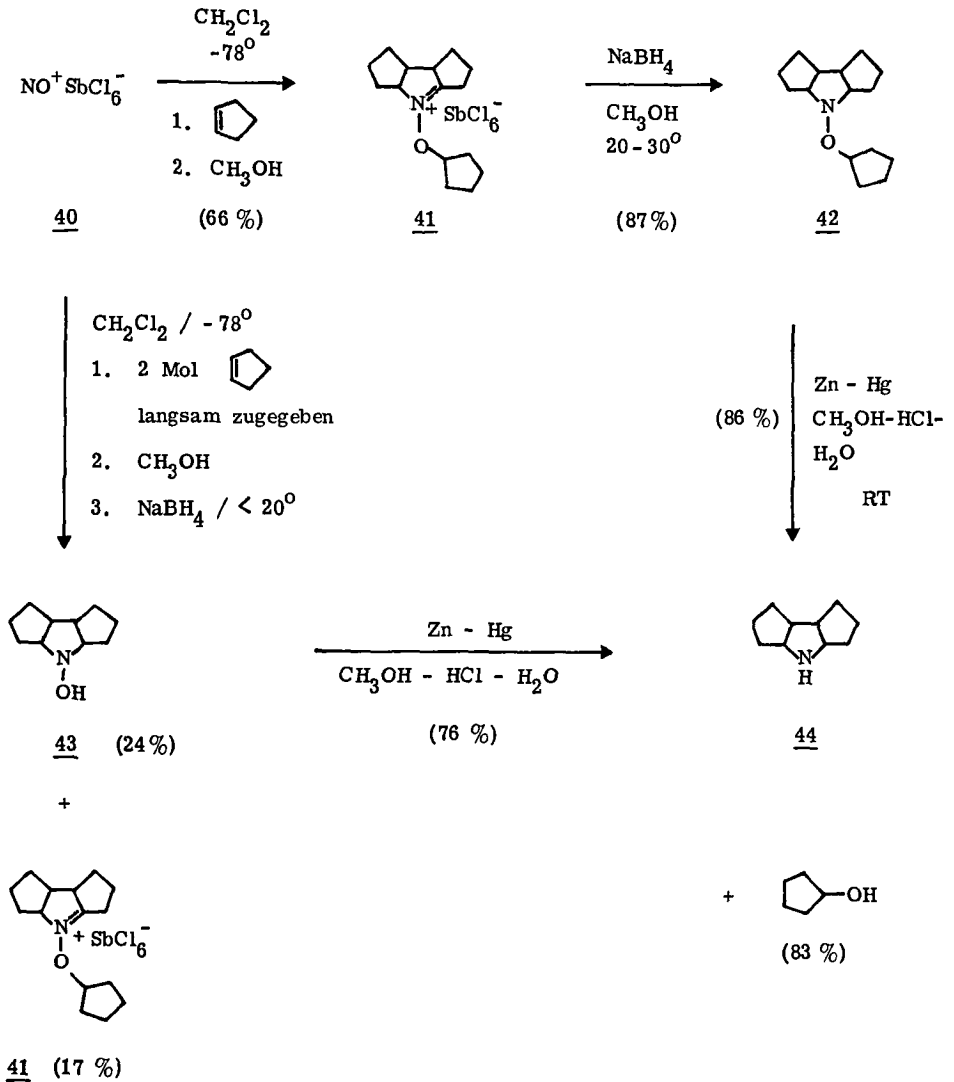


Ein kationisiertes Nitron - zum Beispiel der Struktur 34 - sollte selbst mit nicht aktivierten Doppelbindungen eine 1,3-dipolare Cycloaddition eingehen. Das demzufolge gegenüber ähnlichen Reaktionen beträchtlich zunehmende präparative Interesse an Umwandlungen dieser Art veranlasste uns zur Suche nach solchen Systemen. Eine Realisierungsmöglichkeit für einen derartigen Reaktionsverlauf schien in der Umsetzung von Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 mit Cyclopenten gegeben (Schema 46).

Indessen wurde bald ersichtlich, dass die Reaktion einen anderen Verlauf nahm.

Eine Aufschlammung von Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 in Methylenchlorid wurde bei -78° mit einem grossen Ueberschuss Cyclopenten versetzt, wodurch eine klare, farblose Lösung entstand. Da dieses Reaktionsgemisch beim Erwärmen auf Raumtemperatur völlig unspezifisch zerfällt, konnte die Struktur der dabei gebildeten Produkte nicht aufgeklärt werden. Versuche, die Primärprodukte

Schema 47



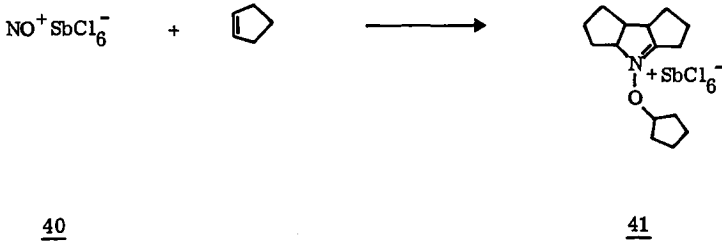
durch basische oder saure Hydrolyse in weniger empfindliche Derivate zu überführen, blieben ohne Erfolg. Bis 66% Immoniumsalz 41 (Schema 47) erhält man hingegen, wenn man dem Reaktionsgemisch bei -78° Methanol zusetzt und 15 Stunden rührt. Das Salz ist nicht stabil, lässt sich jedoch mit einiger Sorgfalt aus Tetrahydrofuran-Methanol-Gemischen umkristallisieren und wird dabei in schön ausgebildeten, farblosen Würfeln erhalten. Das in Kaliumbromid aufgenommene IR.-Spektrum des feinkristallinen Rohproduktes ist mit demjenigen der umkristallisierten Substanz völlig identisch, was als Hinweis für die Einheitlichkeit der Verbindung gewertet werden darf. Nicht völlig geklärt ist die Rolle des Methanols in dieser Umsetzung. Nachdem gezeigt werden konnte (durch direkte Reduktion der Reaktionsgemische), dass Produkte und Ausbeuten sich nicht wesentlich ändern, wenn man das Methanol nach einer Stunde bei -78° , oder erst am Ende einer gleichmässigen Aufwärm-Periode von -78° bis -5° während 15 Stunden zugeibt, ist man eher geneigt zu vermuten, dass das Methanol an der Reaktion nicht teilnimmt, sondern lediglich das Produkt 41 zur Kristallisation veranlasst. Erwartungsgemäss lassen sich vom Immoniumsalz 41 keine reproduzierbaren Massenspektren erhalten. Das Ergebnis der Elementaranalyse ist mit der Summenformel $C_{15}H_{24}NOSbCl_6$ sehr gut vereinbar und die IR.-Bande bei 1693 cm^{-1} deutet auf eine Immonium-Struktur hin. Die wesentlichste Information zur Struktur von 41 liefert die Reduktion mit Natriumborhydrid, die mit 87% Ausbeute 7-Cyclopentyloxy-7-azatricyclo[6.3.0.0^{2,6}]-undekan 42 ergibt. Direkte Reduktion des aus der Umsetzung von $NO^+SbCl_6^-$ mit Cyclopenten erhaltenen Reaktionsgemisches liefert nach chromatographischer Auftrennung neben 70% 42 ca. 10% Hydroxylamin 43. Das Produktverhältnis 42 : 43 ist von der angewandten Cyclopenten-Menge abhängig: Wenn man bei -78° $NO^+SbCl_6^-$, während 8 Stunden gleichmässig mit knapp zwei Moläquivalenten Cyclopenten versetzt, anschliessend Methanol zugeibt und weitere 14 Stunden rührt, erhält man durch Abfiltrieren 17% Immoniumsalz 41 und durch Reduktion des Filtrates 24% Hydroxylamin 43.

Reduktive Spaltung von 42 mit amalgamiertem Zink in methanolischer Salzsäure bei Raumtemperatur führt in über 80% Ausbeute zu Amin 44 und Cyclopentanol. Das Ergebnis ist beweisend für das Vorliegen eines N-substituierten Cyclopentyl-oxy-Substituenten.

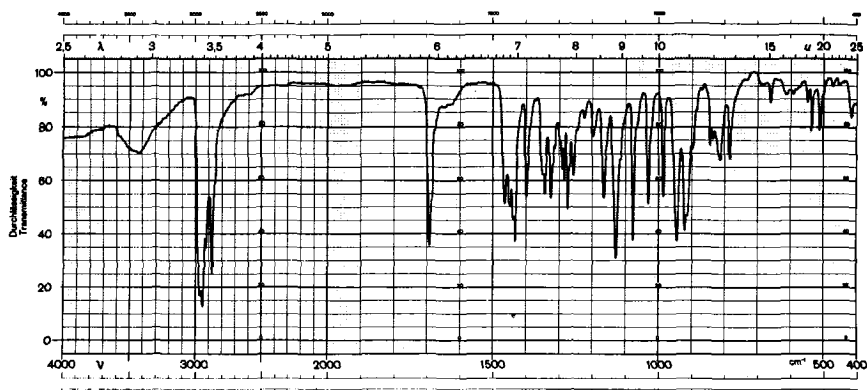
Unter denselben Bedingungen gelingt die Ueberführung des Hydroxylamins 43 ins Amin 44. Das auf diese Weise erhaltene Produkt ist gemäss IR.-, NMR.- und

Massen-Spektrum völlig identisch mit dem aus der Reaktionsfolge 41 → 42 → 44 gewonnenen Produkt und legt somit die Annahme derselben Stereochemie des tricyclischen Ringsystems der Verbindungen 42 und 43 nahe.

1. Umsetzung von Cyclopenten mit Nitrosonium-hexachloroantimonat 40



In einem trockenen Zylindergefäß mit mechanischem Rührer wurden unter Stickstoff (über BTS-Katalysator nachgereinigt) 22,557 g (62 mMol) Nitrosyl-hexachloro-antimonat 40 [47] in 200 ml Methylenchlorid (dest. über P₂O₅) vorgelegt, auf -78° gekühlt und während 2 Std. unter Rühren eine Lösung von 82 ml (0,95 Mol) Cyclopenten (FLUKA "puriss") in 82 ml Methylenchlorid (dest. über P₂O₅) zuge tropft und anschliessend 1 Std. unter denselben Bedingungen gerührt. Man gab innert 2 Std. 150 ml abs. Methanol zu, rührte weitere 14 Std. bei -78°, filtrierte ab und trocknete das leicht gelbliche Kristallisat bei RT 30 Min. im Wasserstrahlvakuum und 6 Std. bei 0,05 Torr. Man erhielt 23,32 g (66 %) Immoniumsalz 41. $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 2970^s, 2950^s, 2925^m, 2880^m, 1693^m (mit Schulter bei 1687), 1465^m, 1450^m, 1438^m, 1433^m, 1400^m, 1352^m, 1343^m, 1326^m (mit Schulter bei 1320), 1312^w, 1293^w, 1286^m, 1274^m (mit Schulter bei 1270), 1258^m, 1225^{vw}, 1198^w, 1166^m, 1128^m (mit Schulter bei 1117), 1078^m, 1032^m, 987^m, 946^m, 922^m, 916^m, 900^w, 888^{vw}, 872^{vw}, 845^w, 836^w, 813^w, 785^w, 662^{vw}, 617^{vw} breit, 593^{vw} breit, 550^{vw}, 537^w, 512^w (mit Schulter bei 500), 473^{vw} cm⁻¹ (KBr). (Vergleiche Figur 11).



Figur 11

Die Elementaranalyse stammt aus einem praktisch analog durchgeführten Voransatz, dessen Produkt ein identisches IR.-Spektrum (KBr) aufwies.

$C_{15}H_{24}NOSbCl_6$	Ber.	C 31,67	H 4,25	N 2,46	Cl 37,40 %
	Gef.	C 31,69	H 4,27	N 2,54	Cl 37,27 %

41 kann bei maximal 35° aus Tetrahydrofuran-abs. Methanol umkristallisiert werden. Dabei tritt keine Veränderung im IR.-Spektrum ein. Es konnten keine reproduzierbaren Massenspektren erhalten werden.

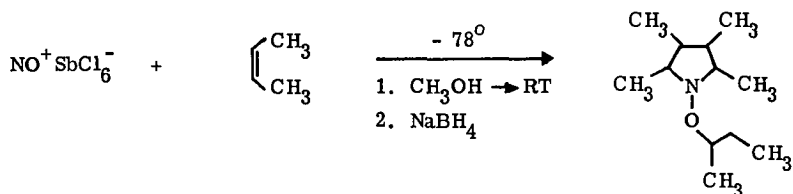
Haltbarkeit: In Aceton, Tetrahydrofuran etc. gelöst, zerfällt 41 bei RT innert einigen Min. gemäss Dünnschichtchromatogramm völlig unspezifisch. In kristalliner Form ist das Immoniumsalz 41 bei 0° mindestens einige Tage (bei -20° vermutlich Monate) ohne Veränderung haltbar.

Erfahrungen aus anderen Ansätzen der Umsetzung von Nitrosonium-hexachloro-antimonat 40 mit Cyclopenten: a) In einigen Vorversuchen wurde kein Methanol zugegeben. Man liess die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmen, engte im Rotationsverdampfer ohne Erwärmung ein und versuchte, durch saure (1n-HCl), bzw. basische (1n-NaOH) Hydrolyse stabile Produkte zu erhalten, was indessen misslang. Es wurden in relativ geringer Ausbeute (~ 25 %) Chlor-haltige, bei RT instabile Oele gefasst. b) Wenn man Nitrosonium-hexachloro-antimonat 40

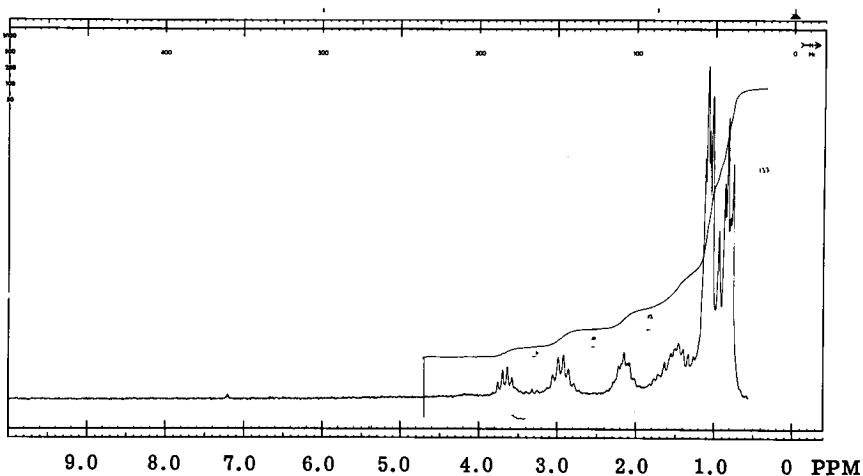
mit Cyclopenten umgesetzt, während 15 Std. unter Rühren von -70° auf -5° erwärmen lässt (wobei die Reaktionslösung homogen bleibt), erst dann Methanol zugeibt und anschliessend mit Natriumborhydrid reduziert, ändert sich weder die Ausbeute noch das Produktverhältnis wesentlich (vgl. "Erfahrungen" unter 2)).

c) Die Umsetzung lässt sich auch in Sulfolan-Methylenchlorid-Gemischen durchführen.

Schema 48



Orientierende Versuche der Umsetzung von Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 mit anderen Olefinen: Mit cis-2-Buten (Schema 48): Gemäss der oben (vgl. 1)) angegebenen Vorschrift wurde 8,66 g (23 mMol) Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 in Methylenchlorid bei -78° mit einer auf ca. -15° gekühlten Lösung von 10 ml (6,0 g, 0,107 Mol) cis-2-Buten (FLUKA "puriss.") in ca. 10 ml Methylenchlorid umgesetzt. Nach einer Stunde wurde 10 ml abs. Methanol zugetropft und anschliessend über Nacht bei -78° gerührt. Die homogene Reaktionslösung wurde nach Zugabe von Methanol mit Natriumborhydrid reduziert, mit Aether extrahiert (vgl. 2)) und das so erhaltene Rohprodukt (2,41 g) an 56 g Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid-Essigester 1:1 eluierten total 1,51 g (33 %) DC-einheitliche Chr.-Fraktionen, die im Kugelrohr bei 0,02 Torr/ca. 65° destilliert 1,10 g leicht gelbliches Öl folgender Eigenschaften ergaben: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 2975^s, 2940^m, 2880^m, 1460^m, 1450^m (Schulter), 1384^m, 1376^m, 1342^w, 1159^w, 1136^w, 1107^w, 1058^{vw}, 1030^w, 995^w, 985^w breit, 965^w (Schulter), 904^w, cm^{-1} (CHCl_3). NMR.-Spektrum (100 MHz) vgl. Figur 12. m/e(%) = Spuren bei 233 und 235 (vermutlich monochloriertes Produkt), sowie bei 218. 199(M^+ /10), 170(7), 143(25), 129(9), 128(100), 87(9), 83(11), 70(38), 69(12), 57(9), 56(12), 55(23), 43(11), 42(12), 41(27), 29(21).



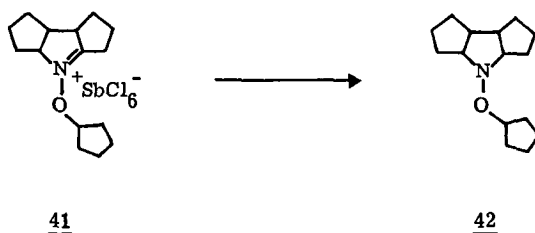
Figur 12

Elementaranalyse	Ber. $C_{12}H_{25}NO$	C 72,30	H 12,64 %	
	Gef.	C 71,01	H 12,34 %	Cl 3,47 %

Diese Befunde stehen mit dem in Schema 48 skizzierten Reaktionsverlauf in Einklang, zeigen aber, dass zu etwa 15% ein mono-chloriertes Nebenprodukt auftritt.

Einen andersartigen Verlauf nimmt die Umsetzung von Nitrosonium-hexachlorantimonat 40 mit Cyclohexen. Direkte Reduktion der Reaktionslösung (vgl. "Erfahrungen" unter 2)) mit Natriumborhydrid führt mit ca. 70% Ausbeute zu einem nicht identifizierten Öl der Masse 393. (Bruttoformel gemäss Massenspektrum vermutlich $C_{24}H_{40}NOCl$.)

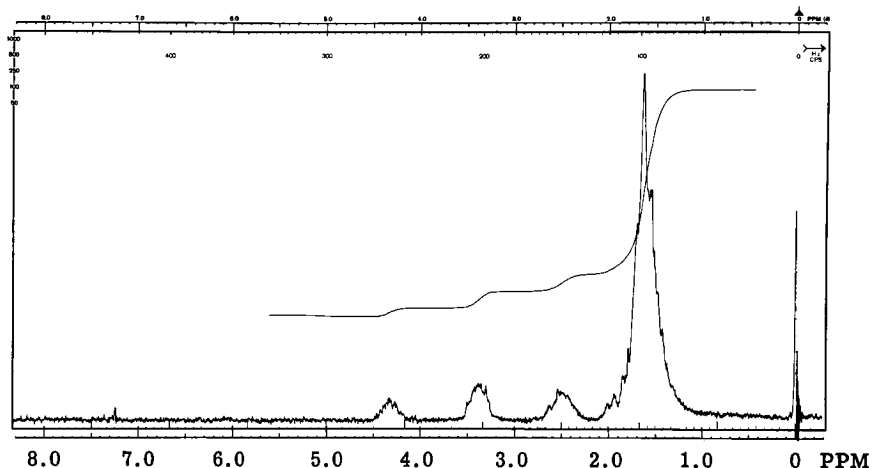
2. Reduktion 41 → 42



Zu 11,35 g (20 mMol) Immoniumsalm 41 in 400 ml abs. Methanol wurden unter Röhren während 1 Std. 20 g (0,53 Mol) Natrium-borhydrid (FLUKA "purum") in kleinen Portionen zugegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch tief schwarz färbte. Durch Kühlung mit einem Eisbad wurde die Reaktionstemperatur zwischen 20 und 30⁰ gehalten. Die Lösung wurde durch Celite filtriert und im Rotationsverdampfer bei ca. 40⁰ Badtemperatur auf ca. einen Drittel eingengt, in rund 400 ml Aether aufgenommen, mit drei 200 ml-Portionen Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum bei RT abgesaugt. Das Rohprodukt (4,72 g braun-gelbes Oel) wurde an 220g Kieselgel (Elutionsmittel: Methylenchlorid-Essigester 1 : 1) chromatographiert und anschließend im Kugelrohr bei 0,03 Torr/120⁰ destilliert. Man erhielt 4,085 g (87 %) 7-Cyclopentyl-7-azatricyclo[6.3.0.0^{2,6}]-undecan 42 als dünn-schicht-einheitliches, farbloses Oel: $\tilde{\nu}_{\max}$ 2955^S, 2874^S, 1465^m, 1448^m, 1437^m, 1346^m (mit Schulter bei 1355), 1317^m, 1295^w, 1270^w breit, 1245^w, 1205^w breit, 1173^m (mit Schulter bei 1360), 1066^m breit, 1000^m, 923^w, 907^m, 897^m, 846^w, 815^w, 662^{vw} cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). δ = 1,08-2,17 (m/20H), 2,17-2,72 (m/b/2H), 3,18-3,54(m/b/2H), 4,1-4,5 (m/b/1H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 236 (M⁺+1/1,2), 235 (M⁺/6), 168(13), 167(98/235 → 167: m* = 118, 8), 139(13), 138 (100/167 → 138: m* = 114, 1), 99(6), 79(7,5), 67(25), 55(10), 41(25).

$C_{15}H_{25}NO$	Ber.	C 76,54	H 10,71	N 5,95 %
	Gef.	C 76,63	H 10,83	N 5,93 %

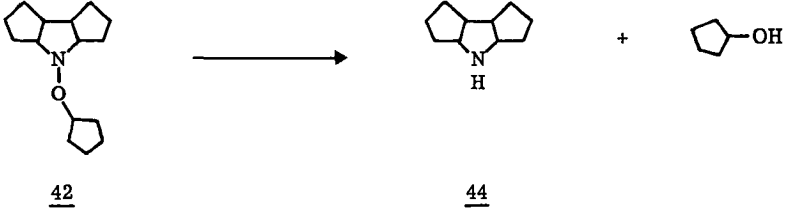
Die Elementaranalyse liefert nur dann reproduzierbare Werte, wenn die Probe vor der Verbrennung mit Cobaltoxid überschichtet wird. (Mitteilung von Herrn W. Manser, org.-chem. Mikrolabor, ETH).



Figur 13 NMR.-Spektrum 42

Erfahrungen aus anderen Ansätzen: In einigen Vorversuchen wurde das Immoniumsalz 41 nicht isoliert, sondern das aus der Umsetzung von Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 mit Cyclopenten erhaltene Reaktionsgemisch (vgl. 1)) nach Zugabe von weiterem Methanol direkt mit Natriumborhydrid reduziert. Dabei wurde nach chromatographischer Auftrennung (Kieselgel, Methylenchlorid-Essigester 1:1) in ca. 70% Ausbeute 42, sowie ca. 10% Hydroxylamin 43 isoliert.

3. Reduktion von 42 mit Zink-Salzsäure: Bildung von 7-Azatri-
cyclo[6.3.0.0]^{2.6}-undekan 44 und Cyclopentanol



2,35 g (10 mMol) 7-Cyclopentyl-7-azatri-cyclo[6.3.0.0]^{2.6}-undekan 42 wurden in 100 ml Methanol und 60 ml 2n-Salzsäure gelöst und mit 10 g (153 mMol) amalgamierten Zinkspänen (Vorschrift vgl. [48]) 36 Std. bei RT gerührt. Man filtrierte durch Watte und zog mit Aether auf Neutralteile aus. Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Absaugen des Lösungsmittels bei 150 Torr/RT und Kugelrohr-Destillation bei 125 Torr/125^o ergab 485 mg (57 %) Cyclopentanol. (Identifiziert durch GC-Retentionszeit, IR.- und Massenspektrum).

Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von 2n-Natronlauge auf pH > 10 gebracht und mit Aether extrahiert. Die Aetherphase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer abgesaugt und der Rückstand bei 0,05 Torr/60^o im Kugelrohr destilliert. Man erhielt 1,47 g einer farblosen Flüssigkeit, die gemäss gaschromatographischer (20-% SE 30, 171^o) Analyse aus 88 % 7-Azatri-cyclo[6.3.0.0]^{2.6}-undekan 44 und 12 % Cyclopentanol bestand. Die analytische Ausbeute beträgt für Cyclopentanol 83 %, für das Amin 44 86 %.

Zur Analyse gelangte eine gaschromatographisch gereinigte Probe. pK_{MCS} = 9,31. $\tilde{\nu}_{max}$ 3290^w, 2950^{vs}, 2860^s, 2718^w, 2596^w, 1464^m, 1447^m, 1437^m, 1423^m, 1388^m, 1362^m, 1318^m, 1300^m, 1284^m, 1275^m, 1242^m, 1208^w, 1160^w (mit Schulter bei 1150), 1124^w, 1110^w, 1080^w, 1056^m, 1040^w, 1015^w, 988^w, 938^w (mit Schulter bei 930), 894^m (mit Schulter bei 905), 862^m, 840^m, 825^m, 763^m, 725^m, 645^m cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). δ = 1,25-1,9 (m/mit Singlett bei 1,31 (N-H, verschwindet beim Schütteln der Probe mit D₂O)/total 13H), 2,26-2,75 (m/breit/2H), 3,4-3,8 (m/breit/2H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 151 (M⁺/11,5),

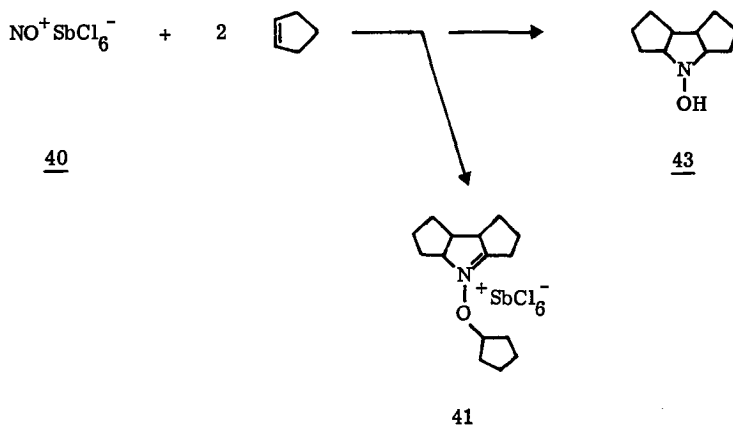
123(13), 122(100/151→122: m* = 98,6), 108(4), 94(10), 80(13,5), 67(10), 56(9,5), 41(10).

$C_{10}H_{17}N$	Ber.	C 79,40	H 11,34	N 9,26 %
	Gef.	C 79,46	H 11,34	N 9,17 %

Nahezu cyclopentanolfreies Amin 44 bei gleichbleibender Ausbeute erhält man, wenn man das Rohprodukt vor der Destillation mit 2n-Salzsäure ein weiteres Mal ins Ammoniumsalz überführt, basisch stellt und erneut extrahiert.

Die Reduktion 42 → 44 gelingt auch unter Verwendung von Natrium-Aethanol in flüssigem Ammoniak. Die dabei erzielte Ausbeute an Amin 44 betrug 61%. Das entstehende Cyclopentanol (isoliert ca. 30%) wurde nach IR.-Spektrum und GC-Retentionszeit mit authentischem Material (FLUKA "puriss") identifiziert.

4. Umsetzung von Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 mit zwei Mol Cyclopenten: 7-Hydroxy-7-azatricyclo[6.3.0.0]2.6-undekan 43



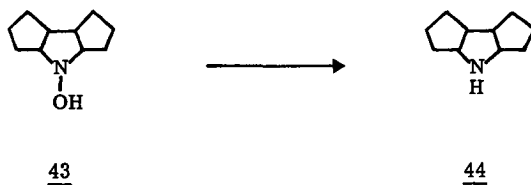
11,53g (31,5 mMol) Nitrosonium-hexachloroantimonat 40 wurden unter Stickstoff (über BTS-Katalysator nachgereinigt) bei -78° in 150 ml Methylenchlorid (dest.

über P_2O_5) aufgeschlämmt und unter Rühren während 8 Std. 3,85 g (56,5 mMol) Cyclopenten (FLUKA "puriss") in 50 ml Methylenchlorid (dest. P_2O_5) gleichmäßig zugetropf, wobei 40 in Lösung ging. Anschliessend wurde 100 ml abs. Methanol während 10 Min. zugegeben und unter den selben Bedingungen weitere 14 Std. gerührt, wobei sich ein weisser Niederschlag bildete. Man filtrierte ab und erhielt 3,08 g (5,4 mMol/17 %) Immoniumsalm 41. Dem Filtrat wurde 200 ml abs. Methanol zugesetzt, und die Reaktionslösung bei einer Temperatur von 10 - 20° durch Zugabe von 20 g (0,53 Mol) Natrium-borhydrid (FLUKA "purum") reduziert. Nach 1 Std. Rühren bei RT wurde durch Celite filtriert und im Rotationsverdampfer bei ca. 35° Badtemperatur auf rund 100 ml eingengt. Anschliessend wurde in 300 ml Aether aufgenommen, fünfmal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer bei RT abgesaugt und der Rückstand an 50 g Kieselgel (Elutionsmittel: Methylenchlorid-Essigester = 1 : 1) chromatographiert. Das Chr.-Rohprodukt wurde zweimal bei 0,02 Torr/50° an einen kalten Finger sublimiert. Man erhielt 1,253 mg (24 %) Hydroxylamin 43 in Form fester, farbloser Kristalle vom Smp. 58°. $\tilde{\nu}_{max}$. 3585^w, 3230^w breit, 3005^m, 2955^s, 2868^m, 1463^w, 1438^w (mit Schulter bei 1445), 1390^{vw}, 1356^w, 1315^w, 1296^w, 1140^{vw}, 1074^w, 1040^{vw}, 978^w, 954^{vw}, 895^w (mit Schulter bei 905), 872^w cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 1,0-2,2 (m/12H), 2,2-2,8 (m/breit/2H), 3,2-3,58 (m/breit/2H), 5,8-6,5 (sehr breit/1H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 167(M⁺/20), 150(5), 139(12), 138(100/167 → 138: m* = 114), 96(5), 67(17), 41(7,5), 28(34).

C ₁₀ H ₁₇ NO	Ber.	C 71,81	H 10,25	N 8,38 %
	Gef.	C 71,33	H 10,11	N 7,89

Das Hydroxylamin 43 ist bei 0° nur einige Tage ohne Veränderung haltbar (vermutlich hygroskopisch und Sauerstoff-empfindlich).

5. Ueberführung des Hydroxyl-amins 43 in Amin 44 durch Reduktion
mit Zink-Salzsäure



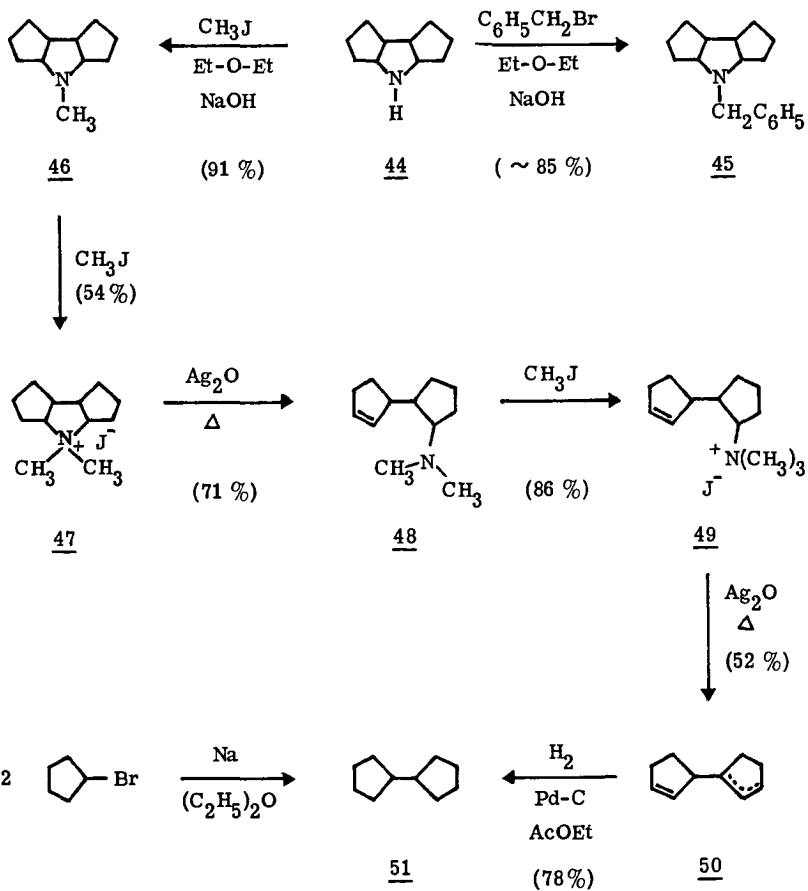
501 mg (3 mMol) Hydroxylamin 43 wurden in 20 ml Methanol und 20 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst und mit 5 g (76 mMol) amalgamierten Zinkspänen (Vorschrift vgl. [48]) 3 Tage bei RT gerührt. Extraktion des Reaktionsgemisches bei pH > 10 mit Aether ergab 400 mg eines bräunlichen Oels, dessen Destillation im Kugelrohr bei 11 Torr/130^o 343 mg (76 %) Amin 44 lieferte.

$C_{10}H_{17}N$	Ber.	C 79,40	H 11,34	N 9,12 %
	Gef.	C 79,48	H 11,58	N 9,12 %

Als Amin 44 weiter identifiziert durch IR.-, NMR.- und Massenspektrum. (Daten völlig identisch mit denen des aus der Reaktionsfolge 41 → 42 → 44 gewonnenen Produktes).

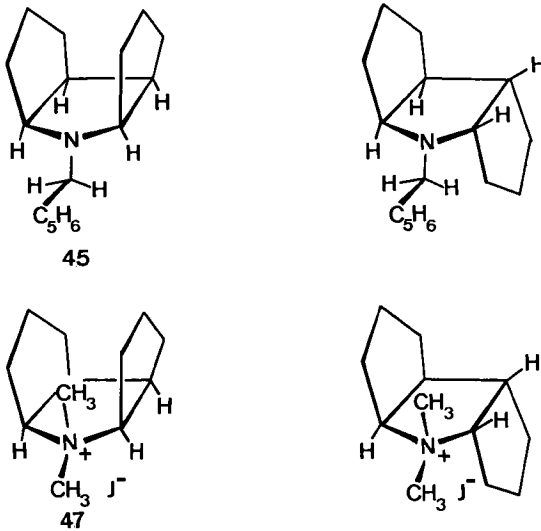
Abbau von 7-Azatricyclo[6.3.0.0]^{2.6}-undekan 44 zu Cyclopentyl-cyclopentan 51

Schema 49



Die Konstitution von 7-Azabicyclo[6.3.0.0^{2.6}]-undekan 44 wurde durch Abbau zu Cyclopentyl-cyclopentan 51 (Schema 49) bewiesen.

Zur Dreiring-Stereochemie und der Frage nach der isomeren Einheitlichkeit der hier beschriebenen Verbindungen konnten interessante Hinweise beigebracht werden. Die gaschromatographische und dünnschichtchromatographische Untersuchung der Amine 44, 45 und 46 hat keine Anzeichen für das Vorliegen allfälliger Stereoisomeren-Gemische ergeben. Zusammen mit den oben (vgl. Seite 88, sowie Schema 47) erwähnten Kriterien über die Einheitlichkeit des Immoniumsalzes 41 und der Kenntnis der Ueberführungsmöglichkeit des Hydroxyl-amins 43 ins Amin 44 darf geschlossen werden, dass die hier beschriebenen Verbindungen in nur einer Art der Ringverknüpfung vorliegen. Die NMR.-Spektren des Benzyl-

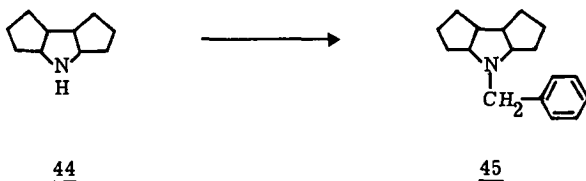


Figur 14

amins 45 und des tricyclischen Dimethyl-ammonium-jodids 47 vermögen Aufschluss über die Symmetrie des Ringsystems zu geben (Figur 14). Die Benzyl-Protonen des Benzyl-amins 45 erscheinen sowohl in Chloroform wie in Pyridin als scharfes Singlett, sind also magnetisch äquivalent. Beim Dimethyl-ammonium-

jodid 47 ergeben die am Ammonium-Stickstoff gebundenen Methylgruppen Singletts verschiedener chemischer Verschiebung. Das Spektrum erweist sich im Bereich zwischen 25° und 90° als weitgehend temperaturunabhängig und schliesst somit die Annahme eines konstitutionell definierten Ionenpaares weitgehend aus. Die beiden NMR.-Spektren induzieren die Annahme einer Konfiguration mit einer senkrecht zum mittleren Ring verlaufenden Symmetrieebene. Wenn man auf Grund der Vorstellungen über die Art der Entstehung der Verbindung 41 (bzw. 43) eine trans-syn-trans - Verknüpfung ausschliesst, muss dem Ringsystem eine cis-syn-cis - Konfiguration zugeschrieben werden.

6. 7-Benzyl-7-azatricyclo[6.3.0.0^{2,6}]-undekan 45

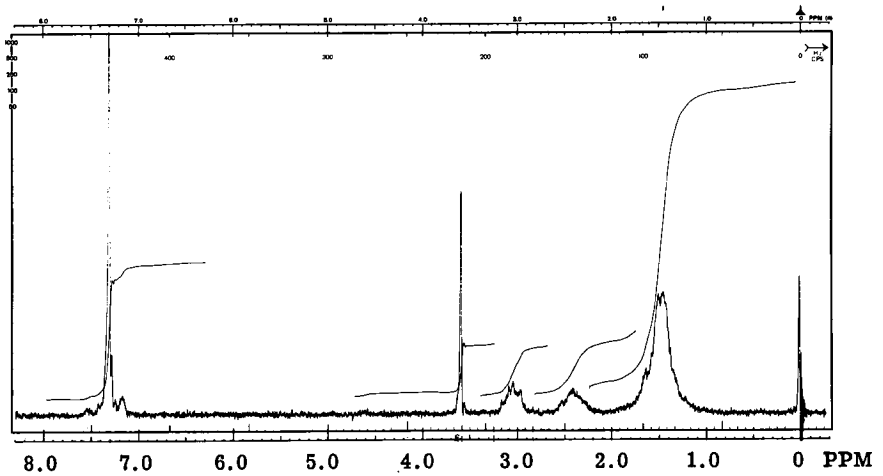


1,51 g (10 mMol) Amin 44 wurden in 20 ml Aether gelöst, 2,16 g (12,6 mMol) Benzylbromid in 10 ml Aether zugegeben, die Lösung mit 10 ml 2n-Natronlauge unterschichtet und 4 Std. bei RT intensiv gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die Aetherphase einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dreimal mit je 20 ml 2n-Salzsäure ausgezogen. Dieser wässrige Säureauszug wurde durch Zugabe von Natronlauge auf ein pH ~ 12 gebracht und mehrmals mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen wurden zweimal mit konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer abgesaugt. (Rohprodukt 2,17 g, 90 %). 1,79 g dieses Rohproduktes wurden an 50 g Kieselgel chromatographiert. Methylenechlorid-Essigsäure 1 : 1 eluierten total 1,68 g (DC-einheitliche Chr.-Fraktionen), die im Kugelrohr bei 0,02 Torr/ 130° destilliert, 1,63 g Benzylamin 45 (farblose Flüssigkeit) folgender Eigenschaften ergaben: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 3085^w, 3060^m, 3027^m, 2940^s breit, 2860^s, 2808^s, 2745^m, 2590^w, 1940^w, 1865^w breit, 1800^w, 1602^w, 1585^w,

1492^m, 1460^m, 1450^m (mit Schulter bei 1440), 1377^m, 1340^m, etc., cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). $\delta = 1,10-1,93$ (m/12H), 2,17-2,67 (m/breit/2H), 2,83-3,22 (m/breit/2H), 3,58 (s/3H), 7,22 (s/5H) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 241(M⁺/28), 213(19), 212(100), 241→213: m* = 186,5), 92(8), 91(84), 67(9), 65(10,5), 41(11,5). pK_{MCS} = 7,10 (Aequivalentgewicht: Gef. 240, Ber. 241).

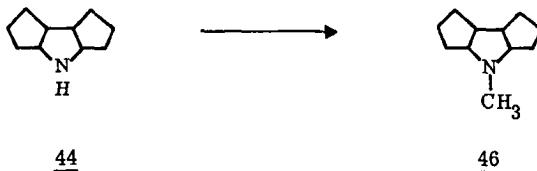
C ₁₇ H ₂₃ N	Ber.	C 84,59	H 9,61	N 5,80 %
	Gef.	C 84,54	H 9,59	N 5,84 %

Hinweis zur Stereochemie: In Pyridin-d₅ erscheinen die Benzylprotonen ebenfalls als scharfes Singlett bei 3,67 ppm, die beiden Protonen sind demnach magnetisch äquivalent.



Figur 15 NMR.-Spektrum 45 (in Pyridin-d₅)

7. 7-Methyl-7-azatricyclo[6.3.0.0^{2.6}]-undekan 46¹¹⁾

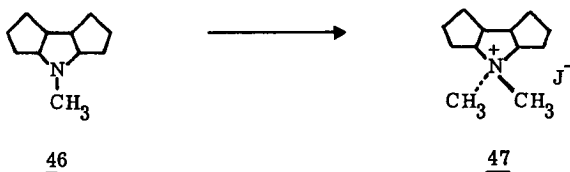


3,77 g (25 mMol) Amin 44 wurden in 20 ml Aether gelöst, 3 ml (ca. 6,8 g, 70 mMol) Methyljodid (FLUKA "puriss, p. a.") in 10 ml Aether zugegeben, die Lösung mit 20 ml 2n-Natronlauge unterschichtet und 4 Std. bei RT intensiv gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase abgetrennt, die Aetherphase einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und dreimal mit 20 ml 2n-Salzsäure ausgezogen. Dieser Säureauszug wurde durch Zugabe von Natronlauge auf pH ~ 12 gebracht und mehrmals mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen wurden zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer abgesaugt und im Kugelrohr bei 11 Torr/120° destilliert. Man erhielt 3,734 g (91 %) Methylamin 46, farblose Flüssigkeit folgender Eigenschaften: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$, 2940^{VS}, 2865^S, 2850^S, 2835^S, 2800^S, 2780^S, 2755^m, 2700^w, 2640^w, 2590^w, 1460^S, 1437^m, 1418^m, 1354^S, 1320^m, 1302^m, etc., cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). δ = 1,19-2,0 (m/12 H), 2,12 (scharfes s/3H), 2,1-2,9 (m/breit/4H) ppm (CDCl₃). m/e (%) = 165(M⁺/10,5), 137(14), 136(100, 165→136: m* = 112,2), 122(4,5), 108(11), 94(14), 70(5), 68(5), 67(6), 57(4), 42(11), 41(7). pK_{MCS} = 8,13 (Aequivalentgewicht: gef. 171, ber. 165), titriert mit 0,1-n-HCl.

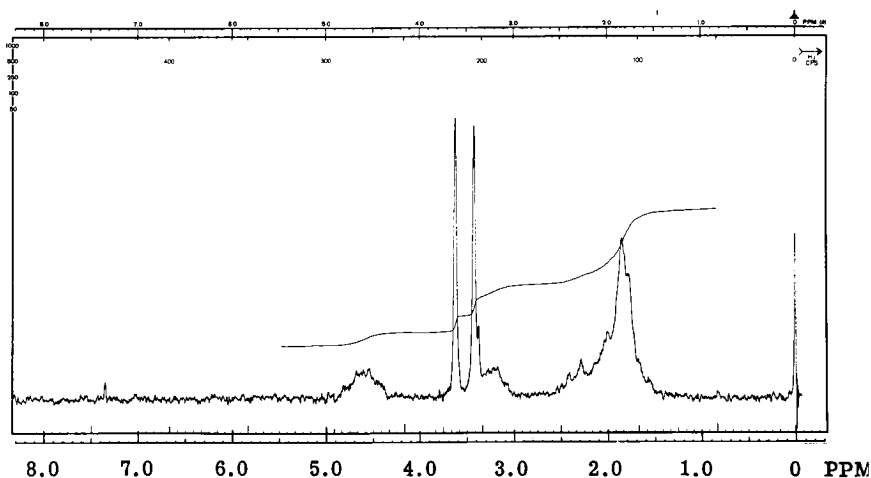
C ₁₁ H ₁₉ N	Ber.	C 79,94	H 11,59	N 8,48 %
	Gef.	C 80,04	H 11,61	N 8,56 %

11) Die Reaktionsfolge 45 bis 51 dient vorab der Ermittlung der Konstitution des tricyclischen Amins 44 und zur Beibringung von Hinweisen zur Stereochemie dieses Ringsystems. Die Reaktionsbedingungen der einzelnen Stufen wurden nicht optimiert.

8. Umsetzung von Methyl-amin 46 mit Methyljodid: Bildung von Methyl-ammonium-jodid 47



1,65 g (10 mMol) 7-Methyl-7-azatricyclo[6.3.0.0^{2,6}]undecan 46 wurden in 10 ml Aether gelöst und mit 10 ml Methyljodid (FLUKA "puriss." p.a.) 40 Std. rückflusiert, wobei sich ein gelblicher Niederschlag bildete. Man filtrierte ab und kristallisierte aus Chloroform-Aether. Nach 4 Std. Trocknen bei 0,02 Torr/RT erhielt man 1,653 g (54 %, in zwei weiteren, analog durchgeführten Ansätzen wurden Ausbeuten von 63 % und 64 % erzielt) fein-kristallines, weisses Dimethylammonium-jodid 47: $\tilde{\nu}_{\max}$. 2950^s, 2882^m, 2433^w breit, 1478^m, 1453^m, 1412^w, 1385^w, 1305^w, 1250^m breit, 1034^w, 1047^w, 1019^w, 1009^w, 995^w, 972^w (mit

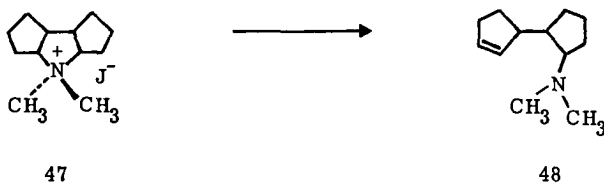


Figur 16

Schulter bei 980), 939^W, 917^W, cm⁻¹ (CHCl₃). δ = 1,26-2,58 (m/12 H), 2,96-3,75 (m/ mit zwei Singletts praktisch gleicher Intensität bei 3,42 und 3,63, sowie ein Signal geringer Intensität bei 3,37 (vermutlich N⁺-H),/total 8 H), 4,33-4,92 (m/2H) ppm (CDCl₃), vgl. Figur 16. Bei der Aufnahme des NMR.-Spektrums in CDCl₃ ist die Differenz der chemischen Verschiebung der beiden N⁺-CH₃-Singletts (12 Hz) im Bereich von 25-90^o praktisch temperaturunabhängig. (Bei der Aufnahme in D₂O beträgt sie 7 Hz).

C ₁₂ H ₂₂ NJ	Ber.	C 46,91	H 7,22	N 4,56	J 41,31 %
	Gef.	C 46,87	H 7,24	N 4,56	J 41,24 %

9. Hofmann - Abbau 47→48



1,535 g (5 mMol) Dimethyl-ammonium-jodid 47 wurden in 35 ml Wasser gelöst und mit 6 g Silberoxid¹²⁾ eine Std. bei 75^o gerührt. Anschliessend wurde durch eine Nutsche filtriert, dreimal mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat im Rotationsverdampfer bei 35^o Badtemperatur abgesaugt und der Rückstand im Kugelrohr bei 11 Torr/150^o destilliert. Das Destillat wurde in Aether aufgenommen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und durch Absaugen im Wasserstrahl-Vakuum bei RT vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 640 mg (71 %) 3-[2'-Dimethylamino-cyclopentyl]-cyclopenten-(1) 48 als farbloses Oel mit einem gaschromatographisch bestimmten Gehalt von 97,5 %. (30 % SE 30). Zur Analyse und Charakterisierung gelangte eine gaschromatographisch gereinigte Probe:

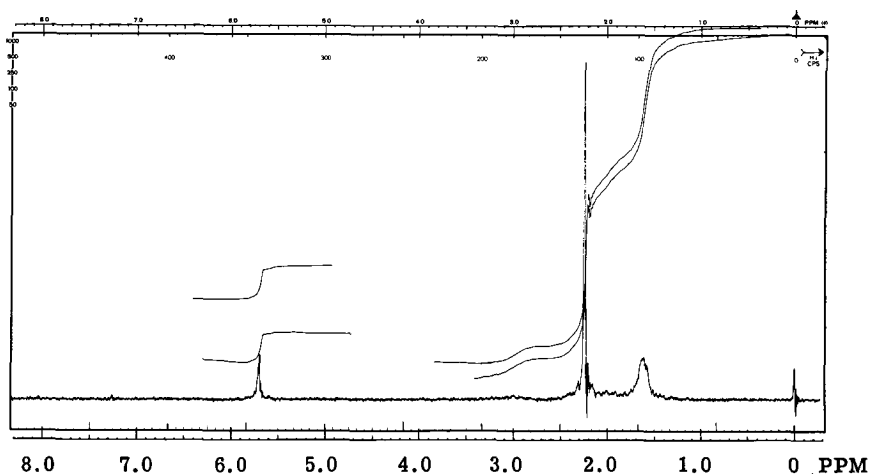
12) Feuchtes Silberoxid, dargestellt nach Houben-Weyl, Band V/lc, Seite 172.

$\tilde{\nu}_{\max}$. 3048^m, 2945^s (mit Schulter bei 2980^s), 2900^s, 2865^s, 2850^s, 2815^s, 2765^s (mit Schulter bei 2730^m), 2693^w, 2650^w, 2590^w, 2480^w, 1738^w, 1690^{vw}, 1610^w, 1465^m, 1452^s, 1433^m, 1402^w, 1380^w, 1363^m (Schulter), 1355^m, 1327^m, 1273^m, 1263^m, 1204^m, 1142^m, 1103^m, 1065^m, 1040^m, 1015^m, 993^w, 976^w, 942^w, 897^m, 850^w breit, 715^m breit, cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel). NMR: vgl. Figur 17, δ u.a. 2,23 (scharfes s/6H), 5,66-5,77 (m/2H) ppm (CDCl₃).

m/e(%) = 179(M⁺/35), 136(13), 134(13,5), 110(16), 85(27), 84(100), 71(44), 70(21), 67(14), 58(63), 45(12), 44(12), 42(23), 41(18), 39(11,5).

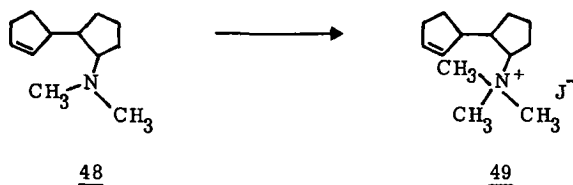
pK_{MCS} = 7,83 (Äquivalentgewicht: Ber. 179, Gef. 179, titriert mit 0,1n-HCl).

C ₁₂ H ₂₁ N	Ber.	C 80,38	H 11,81	N 7,81 %
	Gef.	C 80,30	H 11,81	N 7,57 %



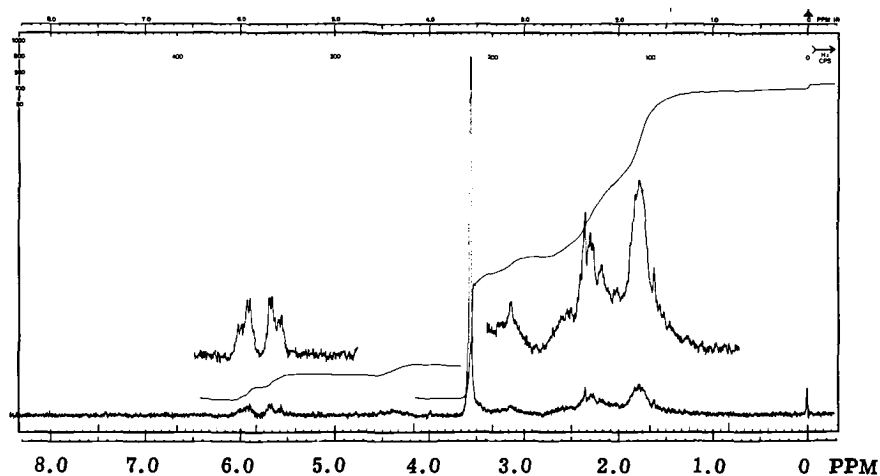
Figur 17

10. Umsetzung des Dimethyl-amins 48 mit Methyljodid: Bildung des Trimethyl-ammonium-jodids 49



358 mg (2 mMol) 3-[2'-Dimethylamino-cyclopentyl]-cyclopenten-(1) 48 wurden in 5 ml Aether gelöst und mit 5 ml Methyljodid (FLUKA "puriss." p.a.) 24 Std. rückflusiert. Anschliessend wurde im Wasserstrahl-Vakuum bei RT abgesaugt, in wenig Methylenchlorid aufgenommen und unter starkem Rühren durch langsame Zugabe von Pentan ausgefällt. Man liess eine Std. bei 0° stehen, filtrierte ab und trocknete 10 Min. bei 11 Torr/RT: 550 mg (86 %) grau-weisses Trimethylammonium-jodid 49.

Zur Analyse gelangt eine Probe, die einmal aus Methylenchlorid-Pentan umkristal-



Figur 18

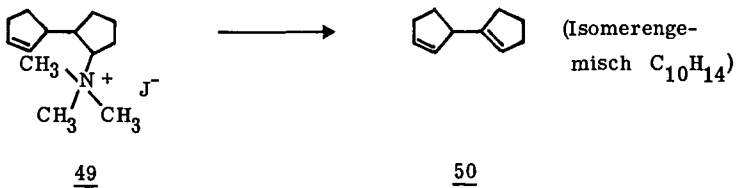
lisiert und 3 Std. bei 0,02 Torr/RT getrocknet worden war. NMR.-Spektrum: u. a. 3,56 (s/9H) ppm (CDCl₃), vgl. Figur 18.

C ₁₃ H ₂₄ NJ	Ber.	C 48,60	H 7,53	N 4,36	J 39,51 %
	Gef.	C 48,23	H 7,48	N 4,16	%

Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Pentan:

Gef.	C 48,42	H 7,56	N 4,20	J 40,00 %
------	---------	--------	--------	-----------

11. Hofmann - Abbau 49 → 50



803 mg (3,5 mMol) Trimethyl-ammonium-jodid 49 wurden in 25 ml Wasser gelöst und mit 5 g Silberoxid¹²⁾ eine Std. bei 75^o gerührt. Anschliessend wurde durch eine Nutsche filtriert, dreimal mit Methanol nachgewaschen, das Filtrat im Rotationsverdampfer bei 25^o Badtemperatur abgesaugt und der Rückstand im Kugelrohr bei 11 Torr/170^o destilliert. Da das so erhaltene Destillat noch Wasser enthielt, wurde in Aether aufgenommen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abgesaugt und bei 11 Torr/ca. 100^o erneut destilliert. Man erhielt 243 mg (52 %) einer farblosen Flüssigkeit mit Cyclopenten-artigem Geruch, die gemäss gaschromatographischer Analyse (30 % SE 30, 181^o) aus einem Gemisch von mindestens drei Komponenten bestand. (In einem analog durchgeführten Vorkurs wurde von diesem Destillat (Ausbeute 70 %) ein Massenspektrum aufgenommen, das mit der Annahme eines Isomerenmisches der Summenformel C₁₀H₁₄ gut vereinbar ist.) Infolge der zu geringen Unterschiede der Retentionszeiten (30 % SE 30, 10 % SE 52, 10 % Apiezon L, 10 % Carbowax) gelang es lediglich, ein in einer Konzentration von etwa 4 % vorliegendes Nebenprodukt abzutrennen.

Zur Charakterisierung und Analyse gelangte eine gaschromatographisch gereinigte Probe des durch mindestens eine Nebenkomponente verunreinigten Hauptproduktes:

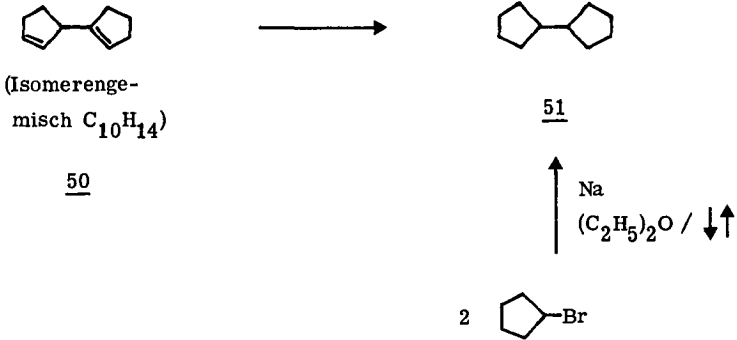
$\tilde{\nu}_{\max}$. 3055^S, 2950^S, 2890^S, 2865^S (Schulter), 2845^S, 2770^W (Schulter), 1643^W, 1610^W, 1455^m, 1440^m (mit Schulter bei 1436^m), 1350^m, 1335^W, 1293^m, 1284^m (mit Schulter bei 1275), 1240^W breit, 1203^W, 1098^W, 1048^m, 1933^m, 1005^m, 946^m, 908^m, 810^m breit, 765^W, 734^S, 662^W cm⁻¹ (ohne Lösungsmittel).

δ = 1,26-2,8 (asym. m), 3,17-3,67 (m/b), 5,24-5,44 (m), 5,5-5,94 (sym. m) ppm (CDCl₃). (Die Integrale lassen sich erwartungsgemäss nicht auf ein einfaches Verhältnis bringen). m/e(%) = 134(M⁺/63), 119(28), 106(44), 105(34), 93(81), 92(33), 91(100), 79(19), 78(20), 77(30), 67(60), 66(39), 65(20), 51(13), 41(41), 39(44).

C ₁₀ H ₁₄	Ber.	C 89,49	H 10,51 %
	Gef.	C 89,64	H 10,50 %

Zur Charakterisierung der Nebenkomponente gelangte eine gaschromatographisch abgetrennte Probe: λ_{\max} . 243 nm (9300) mit Schulter bei 250 nm (9000) (C₂H₅OH). m/e(%) = 135(M+1/8), 134(M⁺/61), 133(12), 119(20), 106(42), 105(31), 93(70), 92(33), 91(100), 79(20), 78(18), 77(26), 67(30), 66(26), 65(20), 51(20), 41(29), 39(41).

12. Hydrierung 50 → 51, Identifizierung mit authentischem
Cyclopentyl-cyclopentan 51



200 mg Palladium auf Aktivkohle (FLUKA "puriss", 10 % Pd) wurden bei RT und Normaldruck während ca. 10 Min. in 5 ml Essigester vorhydriert und 196 mg (1,45 mMol) Dien 50 (Isomerengemisch aus Hofmann-Abbau 49 → 50) zugegeben. In wenigen Min. wurden ca. 70 ml Wasserstoff (~ 3 mMol) aufgenommen. Man filtrierte durch Celite, entfernte das Lösungsmittel durch Absaugen im Wasserstrahl-Vakuum ohne Erwärmung und destillierte den Rückstand bei 11 Torr/100° (Kugelrohr). Man erhielt 158 mg (78 %) Cyclopentyl-cyclopentan 51 als farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch: $\tilde{\nu}_{\max}$ 2945^S (mit Schulter bei 2910^S), 2865^S, 1475^W, 1452^m, 1330^W, 929^W, 895^W, cm^{-1} (ohne Lösungsmittel). $\delta = 0,7-1,96$ (asym. m/mit überlagertem s bei 1,53) ppm (CDCl₃). m/e(%) = 138(M⁺/32), 110(10), 109(16), 96(67), 95(52), 83(15), 82(67), 81(35), 69(43), 68(100), 67(76), 66(10), 55(63), 54(11), 41(46).

$C_{10}H_{18}$	Ber.	C 86,88	H 13,12 %
	Gef.	C 86,63	H 12,84 %

Ein durch Rückflusieren einer ätherischen Cyclopentylbromid-Lösung über Natrium erhaltenes Vergleichspräparat wies identisches IR-, NMR- und Massenspektrum, sowie dieselbe GC-Retentionszeit auf. (30 % Apiezon L, 195°, Retentionszeit 21,5 Min.)

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung der diastereomeren 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridine beschrieben. Für einige N-Phthalimido-aziridine werden präparativ vorteilhafte Zugänge entwickelt und deren Hydrazinolyse zu den entsprechenden N-Amino-aziridinen zu einer leistungsfähigen, allgemein anwendbaren Methode ausgebaut.

Der thermische Zerfall der Hydrazone aus 2,3-Diphenyl- (bzw. 2,3-Dimethyl)-1-amino-aziridinen und Phenylglyoxal verläuft ebenso wie die Oxydation der diastereomeren Diphenyl-amino-aziridine unter Erhaltung der Konfiguration.

Die Eignung der 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridine zur Darstellung von Acetylenaldehyden via α, β -Epoxyketon \rightarrow Alkinonfragmentierung wird an einigen Beispielen illustriert.

Die Pyrolyse des Hydrazons aus Methyl-cyclopropyl-ke-ton und trans-2,3-Diphenyl-1-amino-aziridin stellt einen neuartigen, wenig aufwendigen Zugang zu 1-Methyl-cyclobuten dar.

Im Anhang wird die Umsetzung von Nitrosonium-hexachloroantimonat mit Cyclopenten beschrieben. Die Konstitution der entstehenden Verbindungen wird durch Abbau bewiesen, die Symmetrie ihrer Struktur mittels NMR.-Spektroskopie geeigneter Derivate festgelegt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. König, H. Metzger und K. Seelert, Chem. Ber. 98, 3724 (1965); R. Huisgen, R. Sustmann und K. Bunge, Tetrahedron Letters 1966, 3603.
- [2] U. Horn, Diss. ETH Zürich (1969).
- [3] D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn & A. Eschenmoser, Helv. 51, 1461 (1968).
- [4] S. J. Brois, Tetrahedron Letters 1968, 5997.
- [5] H. Paulsen & D. Stoye, Angew. Chem. 80, 120 (1968).
- [6] Robert K. Müller, Diplomarbeit ETH Zürich (1968).
- [7] R. F. Evans, Chem. & Ind., 1958, 915.
- [8] H. Paulsen & W. Greve, Chem. Ber. 103, 486 (1970).
- [9] J. Schreiber, unveröffentlichte Arbeiten.
- [10] Ch. E. Wilson & H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. 58, 2396 (1936).
- [11] Dorothee Felix, private Mitteilung.
- [12] D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, D. C. Horwell & C. W. Rees, J. chem. Soc [C] 1970, 576.
- [13] L. A. Carpino & R. K. Kirkley, J. Amer. chem. Soc. 92, 1784 (1970).
- [14] R. Joos, Diss. ETH Zürich (1970).
- [15] Robert K. Müller, unveröffentlichte Arbeiten.
- [16] B. Winter, Diplomarbeit ETH Zürich (1970).
- [17] R. B. Woodward & R. Hoffmann, "Die Erhaltung der Orbital-symmetrie", S. 159, Verlag Chemie Weinheim 1970.
- [18] B. M. Trost, Chem. Commun. 1969, 181.
- [19] R. D. Clark & G. K. Helmkamp, J. org. Chemistry 29, 1316 (1964).

- [20] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribo, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro & R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964), *Angew. Chem. Int. Ed.* 3, 490 (1964).
- [21] I. Felner, Diss. ETH (1967).
- [22] J. P. Freeman & W. H. Graham, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 1761 (1967).
- [23] M. J. Boskin & D. B. Denney, *Chem. & Ind.* 1969, 330.
- [24] D. B. Denney & M. J. Boskin, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4736 (1960).
- [25] N. P. Neureiter & F. G. Bordwell, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1209 (1963).
N. P. Neureiter, *ibid.*, 88, 558 (1966).
N. Tokura, T. Nagai & S. Matsumura, *J. org. Chemistry* 31, 349 (1966).
F. G. Bordwell, J. M. Williams, Jr., E. B. Hoyt, Jr. & B. B. Jarvis, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 429 (1968).
- [26] G. E. Hartzell & J. N. Paige, *J. org. Chemistry* 32, 459 (1967).
- [27] Robert K. Müller, Dorothee Felix, J. Schreiber & A. Eschenmoser, *Helv.* 53, 1479 (1970).
- [28] A. Rüttimann, Diplomarbeit ETH Zürich (1969).
- [29] W. Kirmse, "Carbene, Carbenoide und Carbenanaloge", *Chemische Taschenbücher Bd. 7*, Verlag Chemie Weinheim 1969, S. 4.
- [30] L. A. Carpino, *J. org. Chemistry* 35, 3971 (1970).
- [31] H. W. Heine, J. D. Myers & E. T. Peltzer, *Angew. Chem.* 82, 395 (1970).
- [32] Dorothee Felix, unveröffentlichte Arbeiten.
- [33] J. Shabtai & E. Gil-Av, *J. org. Chemistry* 28, 2893 (1963).
- [34] W. Shand, Jr., V. Schomaker & J. R. Fischer, *J. Amer. chem. Soc.* 66, 636 (1944).

- [35] L. Friedman & H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. 81, 5512 (1959).
- [36] W. Kirmse & Hans-Walter Bücking, Liebigs Ann. Chem. 711, 31 (1968).
- [37] W. Simon, Helv. 41, 1835 (1958).
- [38] H. D. K. Drew & H. H. Hatt, J. chem. Soc., 1937, 16.
- [39] R. E. Buckles & N. G. Wheeler, Org. Synth., Coll. Vol. 4, 857. Vgl. [27]
- [40] W. Bradley & R. Robinson, J. chem. Soc., 1928, 1310.
- [41] N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand & W. M. Weaver, J. Amer. chem. Soc. 79, 6562 (1957).
- [42] Otto Bayer in Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" Band VII / Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1954), S. 178.
- [43] W. Treibs, Chem. Ber. 66B, 1483 (1933).
- [44] G. Stork, S. Malhotra, H. Thompson, M. Uchibayashi, J. Amer. chem. Soc. 87, 1148 (1965).
- [45] H. O. House, R. L. Wasson, J. Amer. chem. Soc. 79, 1488 (1957).
- [46] E. W. Warnhoff, D. G. Martin & William S. Johnson, Org. Synth. 37, 8 (1957).
- [47] Georg Brauer, "Handbuch der präparativen anorganischen Chemie", Band 1, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1960), S. 545.
- [48] Organikum, VEB 1964, Seite 403.
- [49] J. B. Hendrickson & W. A. Wolf, J. org. Chemistry 33, 3610 (1968).

LEBENS LAUF

Am 30. Mai 1942 wurde ich als Sohn von Robert Emil Müller, Stadtgutsverwalter und seiner Frau Maria Eleonora, geborene Klaiber in Zürich geboren. Nach dem Besuch von Primar- und zwei Jahren Sekundarschule in Dietikon trat ich ins Kollegium Schwyz ein, wo ich 1962 die Matura Typ C bestand. Im selben Jahr begann ich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule das Studium der Chemie, das ich - zweimal durch Militärdienst unterbrochen - im Herbst 1968 mit dem Diplom als Chemiker abschloss. Seit November 1968 arbeite ich unter der Leitung von Professor Dr. Albert Eschenmoser an der vorliegenden Promotionsarbeit. Ab Oktober 1970 war ich zudem als Praktikumsassistent tätig.

Dezember 1971

Robert Karl Müller