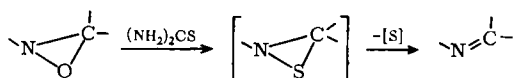


Desoxygenierung von Oxaziranen mit schwefelhaltigen Nucleophilen

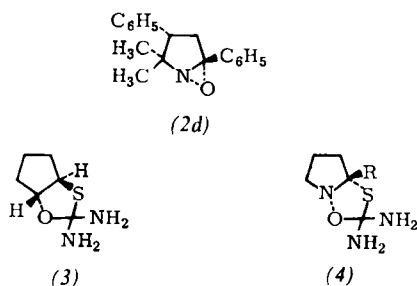
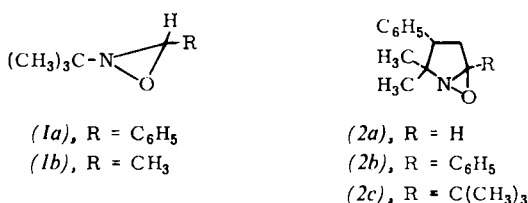
Von David St. Clair Black und Keith G. Watson^[*]

Thioharnstoff, Kaliumthiocyanat, Kaliumäthylxanthogenat und Kaliumselenocyanat reagieren bekanntlich mit Oxiranen. Die ersten drei Reagentien bilden Thiirane^[1-3], während das letzte Reagens^[4] die Oxirane zunächst in instabile Selenirane umwandelt, die unter Abspaltung von Selen in Alkene übergehen.

Wir fanden nun, daß Oxazirane nicht nur von Kaliumselenocyanat, sondern auch von den oben genannten schwefelhaltigen Nucleophilen desoxygeniert werden. Die Reaktionen führen unter milden Bedingungen praktisch quantitativ zu den Iminen. Die Reagentien sind etwa gleich wirksam; Thioharnstoff ist aber am bequemsten anzuwenden.



Durch sechsstündiges Erhitzen von Thioharnstoff und 2-tert.-Butyl-3-phenyloxaziran (*1a*)^[5] in Äthanol unter Rückfluß entsteht *N*-Benzyliden-tert.-butylamin^[5] in praktisch quantitativer Ausbeute; daneben ist kristalliner Schwefel in 30-proz. Ausbeute zu isolieren. Diese Ergebnisse legen nahe, daß die Reaktion analog der Umwandlung von Oxiranen in Thiirane verläuft, d.h. über ein Thiaziran, aus dem spontan Schwefel eliminiert wird. Thiazirane wurden kürzlich^[6,7] als reaktive Zwischenstufen bei der photochemischen Umlagerung von Thiazolen^[6] und Isothiazolen^[7,8] vorgeschlagen, sind aber noch nicht dargestellt worden.



Die Reaktion von Oxaziranen mit schwefelhaltigen Nucleophilen wird von stereochemischen Faktoren beeinflusst. Beispielsweise wird 2-tert.-Butyl-3-methyloxazi-

ran (*1b*)^[9] von Thioharnstoff bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Std. nicht angegriffen; unter schärferen Bedingungen bildet sich Teer. Mehrere bicyclische Oxazirane werden dagegen glatt in die Imine umgewandelt. Im Gegensatz zu (*1b*) läßt sich 2,2-Dimethyl-3-phenyl-6-oxa-1-azabicyclo[3.1.0]hexan (*2a*)^[10] durch achtstündige Reaktion bei Raumtemperatur vollständig desoxygenieren. Die stärker gehinderten Oxazirane (*2b*)^[10] und (*2c*)^[9] benötigten dafür 5 Std. bei 80°C, während (*2d*)^[10] erst nach 28 Std. bei 80°C vollständig in das Imin umgewandelt worden war.

Im allgemeinen reagieren bicyclische und monocyclische Oxazirane ähnlich mit den schwefelhaltigen Nucleophilen, was bei Oxiranen nicht immer der Fall ist. 6-Oxabicyclo[3.1.0]hexan ist gegenüber Thioharnstoff oder Kaliumthiocyanat besonders resistent^[12]. Dieses Ergebnis ist mit der Bildung eines ungünstigen^[11] *trans*-verknüpften bicyclischen Intermediärproduktes wie z.B. (*3*) im Einklang, das nach dem postulierten Reaktionsverlauf auftreten muß^[2,3]. Bei bicyclischen Oxaziranen kann dagegen dank der Inversion der Konfiguration am Stickstoff immer ein *cis*-verknüpfter Bicyclus wie z.B. (*4*) entstehen, selbst wenn die Inversion langsam ist^[12].

Eingegangen am 15. Februar 1971 [Z 367]

- [1] C. C. J. Culvenor, W. Davies u. K. H. Pausacker, J. Chem. Soc. 1946, 1050.
- [2] E. E. van Tamelen, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3444 (1951).
- [3] C. C. J. Culvenor, W. Davies u. W. E. Savidge, J. Chem. Soc. 1952, 4480; C. C. Price u. P. F. Kirk, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2396 (1953); F. G. Bordwell u. H. M. Andersen, *ibid.* 75, 4959 (1953).
- [4] C. C. J. Culvenor, W. Davies u. N. S. Heath, J. Chem. Soc. 1949, 278.
- [5] W. D. Emmons, J. Amer. Chem. Soc. 79, 5739 (1957).
- [6] M. Kojima u. M. Maeda, Chem. Commun. 1970, 386.
- [7] M. Ohashi, A. Iio u. T. Yonezawa, Chem. Commun. 1970, 1148.
- [8] J. P. Cateau, A. Lablanche-Combiere u. A. Pollet, Chem. Commun. 1969, 1018.
- [9] Nach Standardmethoden dargestellt. Einzelheiten werden noch veröffentlicht.
- [10] J. B. Bapat u. D. St. C. Black, Austral. J. Chem. 21, 2507 (1968).
- [11] R. P. Linstead u. E. M. Meade, J. Chem. Soc. 1934, 935; W. E. Grigsby, J. Hind, J. Chanley u. F. H. Westheimer, J. Amer. Chem. Soc. 64, 2606 (1942).
- [12] F. G. Riddell, J. M. Lehn u. J. Wagner, Chem. Commun. 1968, 1403.

Dimethyl-methylen-immonium-jodid^{[1][**]}Von Jakob Schreiber, Hans Maag, Naoto Hashimoto und Albert Eschenmoser^[*]

Die kürzlich in unser Arbeitsprogramm einbezogene Frage nach Reaktivitätsparallelen zwischen der Inversion pyramidal gebundenen Stickstoffs^[2] und der S_N2-Inversion tetrahedrischen Kohlenstoffs^[3] sowie das in einem anderen Zusammenhang akute Problem der Auffindung von

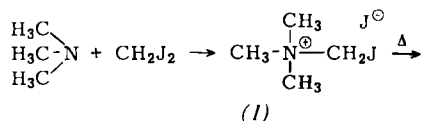
[*] Dr. D. St. C. Black und K. G. Watson
 Department of Chemistry, Monash University
 Clayton, Victoria 3168 (Australien)

[*] Dr. J. Schreiber, Dipl. Ing.-Chem. H. Maag, Dr. N. Hashimoto und Prof. Dr. A. Eschenmoser
 Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule
 CH-8006 Zürich, Universitätsstraße 6/8 (Schweiz)

[**] Ein Teil dieser Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Methoden zur Einführung von Methylgruppen in den Corrinchromophor^[4] haben uns veranlaßt, das Verhalten des Trimethyl-jodmethyl-ammonium-jodids (1)^[5] gegenüber Nucleophilen zu überprüfen. Wir beschreiben hier präparative Teilergebnisse dieser Untersuchungen, nämlich eine einfache und ergiebige Darstellungsweise des Dimethyl-methylen-immonium-jodids (2) sowie ein Beispiel seiner Verwendung als hochreaktives „Mannich-Reagens“^[6].

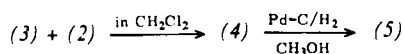
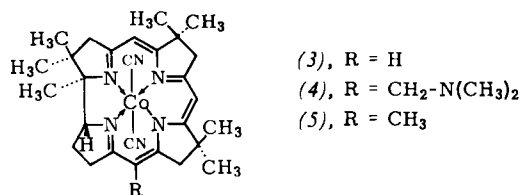
Erhitzt man eine Lösung des aus Trimethylamin und Dijodmethan^[5a, 5b] leicht zugänglichen Ammoniumsalzes (1) in Tetramethylensulfon während 10–15 min auf ca. 150°C, so destilliert Methyljodid ab, und aus der abge-



kühlten Lösung kristallisiert das Immoniumsalz (2) in über 80% Ausbeute. Dieses Salz kann aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert und bei 120°C/ca. 0.05 Torr unzersetzt sublimiert werden. Analytische und spektroskopische Daten (vgl. unten) bestätigen die angenommene Struktur.

Im Gegensatz zum Jodmethylderivat (1)^[7] ist kristallisiertes Tetramethyl-ammonium-jodid thermostabil (< 350°C); in Tetramethylensulfon gelöst spaltet es auch bei 200°C nicht merklich Methyljodid ab. Wir interpretieren die Zersetzung (1) → (2) als (möglicherweise synchron ablaufende) (n → σ/σ → π)-Fragmentierung [vgl. (1a)] und fassen diesen Reaktionstyp als Variante der bekannten (n → π/σ → π)-Fragmentierung^[8] auf.

Der Reaktionsverlauf (1) → (2) deutet am Beispiel des Trimethylamins auf die Möglichkeit einer neuen Entmethylierungsmethode für tertiäre N-Methylamine hin; hierfür wäre, wie Vorversuche zeigen, zur Fragmentierungsstufe anstelle des Jodid-Ions ein reaktiveres Nucleophil, z.B. Thiophenolat^[9], einzusetzen. Die Verwendung des Salzes (2) als Reagens für Reaktionen vom Typ der Mannich-Kondensation^[6, 10] wird durch Bildung von (4) aus (3) illustriert.



20-stündiges Rühren einer Lösung von *rac*-Dicyanokobalt(III)-1,2,2,7,7,12,12-heptamethyl-corrin (3)^[11] in Dichlormethan bei Raumtemperatur in Gegenwart von überschüssigem (ungelöstem) Dimethyl-methylen-immonium-jodid (2) liefert als Resultat einer einheitlich verlaufenden, elektrophilen Substitution das kristalline 15-

Dimethylaminomethyl-Derivat (4) in 85% Reinausbeute. Die Konstitutionszuordnung für dieses Reaktionsprodukt beruht auf dessen charakteristischen NMR-, IR-, MS- und UV/VIS-spektroskopischen Daten und ist durch hydrogenolytische Überführung von (4) in das früheren Arbeiten^[4] bekannte 15-Methylcorrin-Derivat (5) gesichert. Die Reaktionsfolge (3) → (5) bedeutet eine einfache Methode der Methylierung von (sterisch ungehinderten!) Mesostellungen des Corrin-systems.

Arbeitsvorschrift^[5a, 5b]

Ein Gemisch von 20 g Trimethylamin, 120 g Dijodmethan, 20 ml Dioxan und 150 ml wasserfreiem Äthanol wird 100 Std. im Dunkeln in einem verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man nutsch das Kristallisat ab, wäscht zuerst mit Äthanol, dann mit Äther und trocknet 1 Std. bei 70°C im Hochvakuum. Man erhält 98 g (1) (89%), farblose Kristalle, Fp^[7] ca. 190°C (Zers.) / ca. 240°C (Zers.); das Produkt zeigt nach Umkristallisation aus Äthylenglykol das gleiche Schmelzverhalten.

Eine Aufschlammung von 40.0 g (1) in 120 ml Tetramethylensulfon (einmal über festem KOH, dann über CaH₂ destilliert) wird in einen gut getrockneten Vierhalskolben mit Rührer, Thermometer und N₂-Durchleitung (Ableitung an Kühlfalle angeschlossen) gegeben. Man spült mit Stickstoff und taucht das Reaktionsgemisch unter Rühren und bei schwachem N₂-Strom in ein auf 160°C erhitztes Ölbad. Die Kristalle gehen rasch in Lösung (T ≈ 130°C), Methyljodid entweicht mit dem N₂-Strom in die Kühlfalle^[12], und nach ca. 12 min (T ≈ 150°C) ist die Zersetzung beendet. Beim Abkühlen im Kaltwasserbad kristallisiert das Salz (2) direkt aus der gelben Reaktionslösung. Man nutsch unter Feuchtigkeitsabschluß (N₂) ab, wäscht das dabei fast farblos werdende Kristallisat fünfmal mit je ca. 50 ml Tetrachlorkohlenstoff und trocknet bei 50°C im Hochvakuum: 18.4 g (2) (81%), Zers.-Pkt. ca. 240°C; sublimiert rückstandsfrei bei 120°C / 5 · 10⁻³ Torr; farblose Kristalle; $\tilde{\nu}(\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+)=3115/1682\text{ cm}^{-1}$ (in Nujol)^[13]. NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid: zwei schwach verbreiterte Singulets bei $\delta=8.18$ und 3.67 ppm im Intensitätsverhältnis 1:3^[14].

Eingegangen am 1. März 1971 [Z 369]

[1] Über synthetische Methoden. 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: M. Roth, P. Dubs, E. Götschi u. A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 54, 710 (1971).

[2] K. Müller u. A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 52, 1823 (1969).

[3] L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl u. A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 53, 2053 (1970).

[4] A. Eschenmoser, *Quart. Rev.* 24, 366 (1970); E. L. Winnacker, *Dissertation*, ETH Zürich 1968.

[5] a) A.-W. Hofmann, *C. R. Acad. Sci. Paris* 49, 880 (1859); b) E. Schmidt u. F. M. Littscheid, *Liebigs Ann. Chem.* 337, 37, 67 (1904); c) G. Wittig u. M. H. Wetterling, *ibid.* 557, 193 (1947).

[6] Das Jodid des Dimethyl-methylen-immonium-Ions war unseres Wissens bisher nicht bekannt, jedoch sind andere Salze dieses Ions beschrieben worden. Über Darstellung und Eigenschaften vgl. die umfassenden Arbeiten von H. Böhme et al. über Dialkyl-halogenmethylamine: H. Böhme, E. Mundlos u. O.-E. Herboth, *Chem. Ber.* 90, 2003 (1957); H. Böhme u. K. Hartke, *ibid.* 93, 1305 (1960); 96, 604 (1963); H. Böhme u. P. Wagner, *ibid.* 102, 2651 (1969); F. Knoll u. U. Krumm, *ibid.* 104, 31 (1971), sowie die beiden folgenden Arbeiten: A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H. P. Husson, J. de Rostolan u. P. Potier, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 5622 (1968); H. Volz u. H. H. Kiltz, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1917.

[7] Trimethyl-jodmethyl-ammonium-jodid schmilzt unter Zersetzung zwischen 180 und 190°C, wobei die Schmelze anschließend wieder kristallisiert und sich dann ab 240°C unter Schwarzfärbung zersetzt. Beim intermediären Kristallisat handelt es sich um das Salz (2) (IR-Spektrum und chemisches Verhalten).

[8] A. Eschenmoser u. A. Frey, *Helv. Chim. Acta* 35, 1660 (1952); C. A. Grob u. W. Baumann, *ibid.* 38, 594 (1955); C. A. Grob u. P. Schiess, *Angew. Chem.* 79, 1 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 1 (1967).

[9] M. Shamma, N. C. Deno u. J. F. Remar, *Tetrahedron Lett.* 1966, 1375.

[10] H. Hellmann u. G. Opitz, *Angew. Chem.* 68, 265 (1956); H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert u. O.-E. Herboth, *Chem. Ber.* 90, 2008 (1957).

[11] I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker u. A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 863 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 864 (1967).

[12] Das bei -70°C aufgefangene Methyljodid war nach Destillation ($K_p = 42^\circ\text{C}$; 12.8 g = 73%) gaschromatographisch einheitlich.

[13] Die IR-Spektren (KBr) des Produkts vor und nach Sublimation waren identisch. C, H, N-Bestimmungen vor und nach Sublimation ergaben korrekte Werte.

[14] Neben dem Pentadeuterio-DMSO-Signal bei 2.54 ppm schwache Kontaminationssignale um 2.7 und 4.5 ppm (Σ ca. 0.4 H).

Höhere Aminosäuren durch Alkylieren von α -metallierten Isocyan-essig- oder -propionsäureestern^[1]

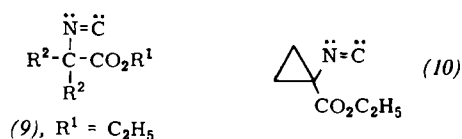
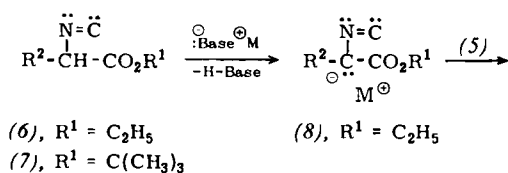
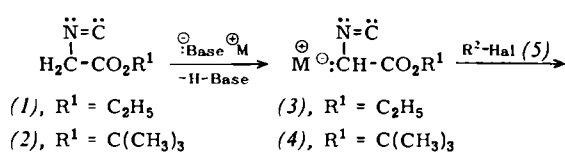
Von Ulrich Schöllkopf, Dieter Hoppe und Reinhard Jentsch^[*]

Wie zahlreiche Studien zur Alkylierung von *N*-Acylmalonestern erkennen lassen^[2,3], kommt dem Aufbau höherer Aminosäuren durch Alkylieren einfach zugänglicher maskierter niedriger α -Aminosäuren beträchtliche präparative Bedeutung zu^[3]. Wir haben nun gefunden, daß sich einfache α -Isocyan-alkansäureester über ihre in α -Stellung anionisierten Derivate zu höheren α -Isocyan-alkansäureestern alkylieren lassen, welche zu Aminosäuren hydrolysierbar sind.

Mit Isocyan-essigsäureäthylester (1) und 2 Äquivalenten Alkylierungsmittel (5) erhält man in Gegenwart von Basen wie Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid (in Tetrahydrofuran oder Äther/DMSO) die dialkylierten Isocyan-essigsäureester (9) (vgl. Tabelle). Als Kuriosität sei erwähnt, daß sowohl 1,2-Dibromäthan als auch 1-Chlor-2-tosyloxyäthan mit (1) unter Ringschluß zu 1-Isocyan-1-äthoxycarbonyl-cyclopropan (10) reagieren.

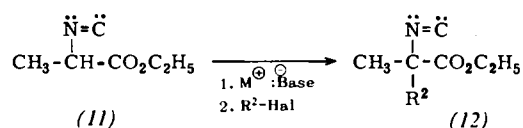
[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dr. D. Hoppe und cand. chem. R. Jentsch Organisch-chemisches Institut der Universität 34 Göttingen, Windausweg 2

Entscheidende Zwischenstufen sind die metallierten Isocyanester (3) [oder (4)] und (8). Die intermediär auftretenden Monoalkylierungsprodukte (6) konnten bisher



noch nicht in präparativ befriedigender Ausbeute gefaßt werden, da sie sehr rasch über (8) zu (9) weiterreagieren. Monoalkylierte Produkte vom Typ (7) erhält man dagegen aus (2) über (4).

Soweit bisher untersucht, gelingt die Kettenverlängerung auch glatt bei α -substituierten Isocyan-essigsäureäthylestern wie etwa beim α -Isocyan-propionsäureäthylester (11), von dem aus α -Methyl- α -isocyan-alkansäureester (12) erhältlich sind (vgl. Tabelle).



Durch Schütteln mit Äther/Salzsäure bei Raumtemperatur sind die α -Isocyan-alkansäureester in *N*-Formyl-aminosäureester überführbar, die ihrerseits durch Erwärmen mit wäßriger Salzsäure in Aminosäuren oder durch Stehenlassen mit Chlorwasserstoff in Äthanol in Aminosäureester-hydrochloride umzuwandeln sind. Die letzteren sind auch unmittelbar aus den Isocyanverbindungen zu erhalten. *N*-Formyl-aminosäuren entstehen, wenn man die Isocyan-ester etwa 30 min in äthanolischer Kalilauge erwärmt und ansäuert.

Tabelle. Dargestellte α -Isocyan-alkansäureester vom Typ (7), (9), (10) und (12).

Ester	Ausgangsstoffe und Bedingungen		Produkt			
	$\text{R}^2-\text{Hal} (5)$	Bed. [a]	Typ	R^2	Ausb. (%)	K_p ($^\circ\text{C}/\text{Torr}$)
(1)	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{J}$	A	(9)	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	50	84–86/0.6
(1)	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{Br}$	B	(9)	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	71	84–86/0.6
(1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(9)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	64	150–153/0.05
(2)	CH_3J	A	(7)	CH_3	43	73–75/10
(2)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(7)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	76	105–110/10
(2)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{J}$	A	(7)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	35	108–110/12
(2)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{J}$	A	(7)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$	60	55–58/0.1
(2)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(7)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	30	110–112/0.1
(1)	$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$	B	(10)		58	90–93/15
(1)	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTos}$	B	(10)		30	90–93/15
(11)	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{J}$	A	(12)	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	59	68–69/1.5
(11)	$\text{n-C}_6\text{H}_{13}-\text{Br}$	A	(12)	$\text{n-C}_6\text{H}_{13}$	62	82–85/0.8
(11)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(12)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	79	100–105/0.05
(11)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2-\text{Cl}$	B	(12)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2$	70	135/0.02

[a] Bedingungen: A: Kalium-tert.-butanolat in THF; B: NaH in Äther/DMSO.