

Reaktionen mit Aziridinen, 41¹⁾

Hoch regioselektive (anomale) Ringöffnung von 1-Benzoyl-2,2-dimethylaziridin durch einfache Nitril-Anionen

Petros Assithianakis und Helmut Stamm*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 11. Dezember 1986

Reactions with Aziridines, 41¹⁾. — Highly Regioselective (Abnormal) Ring Opening of 1-Benzoyl-2,2-dimethylaziridine by Simple Nitrile Anions

The anions **3a–e** of the acetonitriles **2a–e** cleave the aziridine ring of 1-benzoyl-2,2-dimethylaziridine (**1**) at the tertiary C-atom (abnormal opening) and provide in this way good yields of the 4-(benzoylamino)-3,3-dimethylbutyronitriles **5a–e** and of the 2-(benzoylimino)pyrrolidine **7a**, respectively. Positional isomers could not be detected.

Veranlaßt durch einen Befund von Klötzer²⁾ haben wir, um einen vorherrschenden formalen nucleophilen Angriff am tertiären C-Atom (= anomale nucleophile Ringöffnung) eines 1-Acyl-2,2-dimethylaziridins zu erklären, einen SET-Mechanismus vorgeschlagen^{3,4)}. Klötzer hatte aus 2,2-Dimethyl-1-aziridincarbonsäure-ethyl-ester und Diphenylacetonitril/Natriumamid ein Iminopyrrolidin vom Typ **7⁵⁾** (CO₂Et an Stelle von COPh) erhalten sowie ein Folgeprodukt. In einer vorläufigen Mitteilung³⁾ über den SET-Mechanismus haben wir bereits kurz über die anomale Öffnung von **1** durch einige andere α -Nitril-Anionen berichtet.

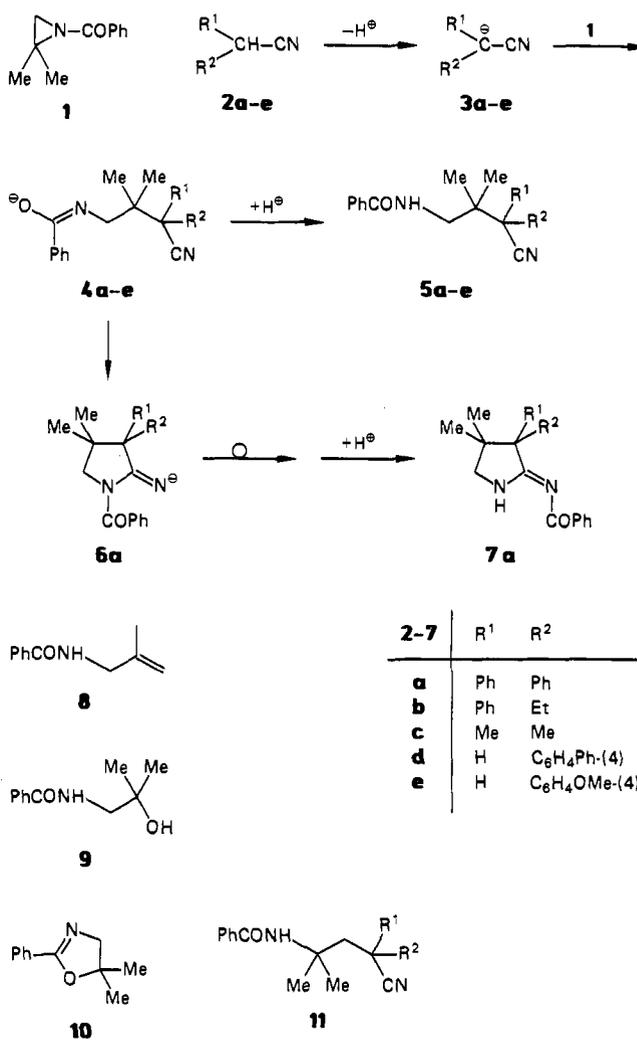
Die Reaktion von **1** mit **3a–e** (Tab. 1) verläuft hochgradig regioselektiv unter anomaler Ringöffnung. Ein Produkt normaler Ringöffnung konnte in keinem Falle entdeckt werden, obwohl bei den symmetrisch substituierten Nitrilen **2a** und **2c** die starken (6H) ¹H-NMR-Methylsingulets und auch die Methylsingulets in den „normalen Produkten“ vom Typ **11** gut zu erkennen sein sollten.

Tab. 1. Raumtemperatur-Reaktionen von **1** mit den Anionen einfacher Nitrile in THF

Ver-such	mmol 2	mmol Base	1 mmol	THF ml	Zeit d	Produkte und Artefakte von 1 ^{a)} in %
1	2.13 2a	5 Ph ₃ CNa	2.13	60	7	61 7a , 16 9
2	5 2a	5 BuLi	3.75	47	6	52 5a , 27 7a , 14 9
3	3.8 2a	6.25 Ph ₃ CLi	3.8	90	8	71 5a , (4) 8 , 8 9 , 10
4	9.83 2b	10 Ph ₃ CNa	9.83	160	4	59 5b , 5 9
5	10 2b	10 Ph ₃ CNa	10	140	8	81 5b , 4 9 , 3 10
6	5 2c	5 Ph ₃ CNa	5	85	7	41 5c , 20 PhCO ₂ H
7	8 2d	10 Ph ₃ CNa	10	155	6	74 5d
8	5 2e	5 Ph ₃ CNa	5	80	6	65 5e , 20 9

^{a)} Ausbeuten in Klammern sind durch ¹H-NMR-Analyse ermittelt worden.

Wenn überhaupt vorhanden, können solche stellungsisomeren Produkte höchstens 1% des jeweiligen Hauptproduktes ausmachen.



In guter Übereinstimmung mit den Umsetzungen von *N*-Benzoylaziridin⁶⁾ (dem methylfreien Grundkörper von **1**) cyclisieren die anionischen Primärprodukte **4** unter den Versuchsbedingungen nur bei ausreichend starkem Einfluß elektronenziehender Reste R¹ und R², und zwar (ebenfalls in Analogie zu Lit.⁶⁾) am leichtesten, wenn nicht Li⁺ das Gegenion von **4** ist (Versuche 1–3, Tab. 1). Abweichend dagegen von Lit.⁶⁾ und entgegen der allgemeinen Neigung der monosubstituierten Acetonitrile zur Disubstitution⁷⁾ haben wir bei den Umsetzungen von **2d**, **e** keinerlei Disubstitution beobachten können.

Wie Tab. 1 zeigt, ist trotz der langen Reaktionszeiten offenbar immer noch Edukt **1** vorhanden gewesen, erkennbar an den aufarbeitungsbedingten Folgeprodukten **8**, **9**, **10** und Benzoesäure. Da nicht bei jeder Aufarbeitung auf die Isolierung von **8–10** geachtet wurde, können **8–10** auch in den nicht nachgewiesenen Fällungen entstanden und wegen hoher Polarität auf der Chromatographiesäule zurückgeblieben sein. Trotz der unvollständigen Umsetzungen von **1** läßt ein Vergleich von Produktausbeuten, Reaktionszeiten und Konzentrationsverhältnissen mit denen von Lit.⁶ für **1** keine langsamere Reaktion als mit dem Grundkörper erkennen.

Wir danken für die Förderung dieser Arbeit durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und durch den *Fonds der Chemischen Industrie*.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektrometer H-X 90 der Firma Bruker, bei **5c** WM 250 der Firma Bruker. — Chromatographie über Kieselgel (0.063–0.2 mm) der Firmen Merck oder Macherey & Nagel. — Alle Umsetzungen wurden unter trockenem und sauerstofffreiem Stickstoff in hydroxylfreiem THF unter Rühren durchgeführt. Weitere apparative und experimentelle Details siehe Lit.⁶.

Allgemeine Methode: Die THF-Lösungen der metallierten Nitrile wurden nach Lit.⁶ hergestellt: in Versuch 2 mit Butyllithium-Hexan-Lösung bei -78°C , sonst durch Zutropfen der Nitrile (gelöst in 8–30 ml THF) unter Eiskühlung zur THF-Lösung von Tritylnatrium bzw. Trityllithium. In den Versuchen 1, 3 und 7 richtete sich die Nitrilmenge nach dem Farbumschlag der roten Tritylmetall-Lösungen. Die letzteren wurden wie beschrieben⁶ aus äquivalenten Mengen Triphenylmethan und Butyllithium bzw. aus äquivalenten Mengen Triphenylmethan, Naphthalin und Natrium-Dispersion (50proz. in Hartparaffin) hergestellt. Zur Lösung des metallierten Nitrils wurde eine Lösung von **1** in 10–30 ml THF unter Rühren zugetropft. Nach der in Tab. 1 angegebenen Zeit wurde im Rotationsverdampfer das THF verjagt (50°C Badtemp.). Der Rückstand wurde mit Wasser und Dichlormethan geschüttelt. Die organische Phase wurde noch einmal mit Wasser gewaschen und eingedampft. Die weitere Aufarbeitung ist für jeden Versuch unten angegeben.

Versuch 1: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan lieferte nach einer Kohlenwasserstoff-Fraktion 840 mg (61%) **7a**. Elution mit Ethylacetat gab 65 mg (16%) **9**.

2-(Benzoylimino)-4,4-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (7a): Schmp. 177°C . — IR (KBr): 3225 cm^{-1} (NH), 1617 (C=N—C=O), 1585 (Amidin I), 1560 (Amidin II). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.12\text{ s}$ (Me, Me), 3.71 s (NCH₂), 7.17 – 7.58 m (Ph, Ph, sowie *m*-H und *p*-H von Benzoyl), 8.15 – 8.26 m (*o*-H von Benzoyl).

C₂₅H₂₄N₂O (368.6) Ber. C 81.46 H 5.56 N 7.63
Gef. C 80.99 H 5.57 N 7.63

N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)benzamid (9): Schmp. 104°C (Lit.⁷) 105.5 – 107°C , Lit.⁸) 104 – 104.5°C . — IR (KBr): 3440 cm^{-1} (OH), 3400 (NH), 3330 (NH), 1635 (Amid I), 1530 (Amid II). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.28\text{ s}$ (Me, Me), 2.40 s sehr br. (OH), 3.47 d ($J = 6.0\text{ Hz}$; CH₂), 6.73 s br. (NH), 7.30 – 7.53 m (*m*-H und *p*-H von Ph), 7.74 – 7.85 m (*o*-H von Ph).

Versuch 2: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan lieferte nach einer Vorfraktion 350 mg (27%) **7a** und dann 680 mg (52%) **5a**. Elution mit Ethylacetat gab 97 mg (14%) **9**. **5a** war identisch mit dem unter Vers. 3 beschriebenen Produkt.

Versuch 3: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan lieferte nach einer Kohlenwasserstoff-Fraktion 180 mg einer Mi-

schung aus (lt. ¹H-NMR-Analyse) 155 mg **5a** und 25 mg (4%) **8** (identifiziert durch Vergleich mit authentischem Material⁴). Elution mit Ethylacetat ergab 1.03 g verunreinigtes **5a** und dann 95 mg (8%) **9**. Umkristallisieren des verunreinigten **5a** aus Benzol lieferte 840 mg reines **5a**, zusammen also 995 mg (71%). Die Mutterlauge enthielt lt. DC- und ¹H-NMR-Vergleich mit authentischem Material **8** und **10**.

4-(Benzoylamino)-3,3-dimethyl-2,2-diphenylbutyronitril (5a): Schmp. 175°C . — IR (KBr): 3340 cm^{-1} (NH), 2250 (CN), 1665 (Amid I), 1536 (Amid II). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.35\text{ s}$ (Me, Me), 3.83 d ($J = 6.8\text{ Hz}$; CH₂), 6.29 t br. ($J = 7\text{ Hz}$; NH), 7.25 – 7.43 m (Ph, Ph, sowie *m*-H und *p*-H von COPh), 7.48 – 7.67 m (*o*-H von COPh).

C₂₅H₂₄N₂O (368.6) Ber. C 81.40 H 6.56 N 7.63
Gef. C 81.26 H 6.49 N 7.53

Versuch 4: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan lieferte nach einer Kohlenwasserstoff-Fraktion 1.85 g (59%) **5b**. Elution mit Aceton ergab 105 mg (5%) **9**.

4-(Benzoylamino)-2-ethyl-3,3-dimethyl-2-phenylbutyronitril (5b): Schmp. 141°C . — IR (KBr): 3250 cm^{-1} (NH), 2230 (CN), 1632 (Amid I), 1540 (Amid II). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.92\text{ t}$ ($J = 7.3\text{ Hz}$; Me von Et), 1.09 s (Me), 1.20 s (Me), 2.23 mc (C—CH₂—C), 3.52 d ($J = 6.0\text{ Hz}$; NCH₂), 5.90 t br. ($J = 6\text{ Hz}$; NH), 7.26 – 7.64 m (Ph, COPh).

C₂₁H₂₄N₂O (319.4) Ber. C 78.96 H 7.57 N 8.77
Gef. C 78.87 H 7.53 N 8.75

Versuch 5: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan/Ethylacetat (15:1) lieferte nach einer Kohlenwasserstoff-Fraktion 2.58 g (81%) **5b** und dann 60 mg (3%) **10**⁹. Elution mit Aceton ergab 70 mg (4%) **9**.

Versuch 6: Der Rückstand wurde zweimal mit Petrolether ausgewaschen und dann aus Tetrachlormethan umkristallisiert, wodurch 460 mg (41%) **5c** erhalten wurden. Die wäßrige Phase der „Allgemeinen Methode“ lieferte nach Ansäuern durch Ausschütteln mit Dichlormethan 120 mg (20%) Benzoesäure.

4-(Benzoylamino)-2,2,3,3-tetramethylbutyronitril (5c): Schmp. 183°C . — IR (KBr): 3240 cm^{-1} (NH), 2240 (CN), 1640 (Amid I), 1555 (Amid II). — ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): $\delta = 1.11\text{ s}$ (2-Me, 2-Me), 1.41 s (3-Me, 3-Me), 3.57 d ($J = 6.5\text{ Hz}$; NCH₂), 6.44 t br. ($J = 6\text{ Hz}$; NH), 7.41 – 7.52 m (*m*-H und *p*-H von COPh), 7.80 – 7.84 m (*o*-H von COPh).

C₁₅H₂₀N₂O (244.3) Ber. C 73.70 H 8.25 N 11.51
Gef. C 73.41 H 8.21 N 11.41

Versuch 7: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan lieferte nach einer Kohlenwasserstoff-Fraktion 2.18 g (74%) **5d**.

4-(Benzoylamino)-2-(4-biphenyl)-3,3-dimethylbutyronitril (5d): Schmp. 170°C . — IR (KBr): 3255 cm^{-1} (NH), 2240 (CN), 1640 (Amid I), 1545 (Amid II). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.14\text{ s}$ (Me), 1.21 s (Me), 3.47 dd ($^3J = 6.4\text{ Hz}$, $^2J = 14.0\text{ Hz}$; NCH₂), 3.80 s (NC—CH), 6.14 t br. ($J = 6\text{ Hz}$; NH), 7.25 – 7.69 m (Biphenyl), COPh).

C₂₅H₂₄N₂O (368.6) Ber. C 81.46 H 5.56 N 7.63
Gef. C 81.55 H 5.65 N 7.34

Versuch 8: Chromatographie (3 cm \times 60 cm) mit Dichlormethan lieferte nach einer Kohlenwasserstoff-Fraktion 1.05 g (65%) **5e**. Elution mit Ethylacetat ergab 196 mg (20%) **9**.

4-(Benzoylamino)-2-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethylbutyronitril (5e): Schmp. 128°C . — IR (KBr): 3315 cm^{-1} (NH), 2245 (CN), 1638 (Amid I), 1535 (Amid II). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.06\text{ s}$ (Me),

1.14 s (Me), 3.54 dd ($^3J = 6.1$ Hz, $^2J = 14.2$ Hz; NCH₃), 3.71 s (NC-CH), 3.81 s (OMe), 6.27 t br. ($J = 6$ Hz; NH), 6.91 mc (OC₆H₄: H *ortho* zum O), 7.26 mc (symmetrisch zu mc bei 6.91 ppm; OC₆H₄: H *meta* zum O), 7.30–7.46 m (*m*-H und *p*-H von C₆H₅), 7.62–7.72 (*o*-H von C₆H₅).

C₂₀H₂₂N₂O₂ (322.4) Ber. C 74.51 H 6.88 N 8.69
Gef. C 74.23 H 6.89 N 8.59

CAS-Registry-Nummern

1: 21384-58-7 / 2a: 86-29-3 / 2b: 769-68-6 / 2c: 78-82-0 / 2d: 31603-77-7 / 2e: 104-47-2 / 5a: 107098-97-5 / 5b: 85809-15-0 / 5c: 107098-98-6 / 5d: 85809-14-9 / 5e: 107098-99-7 / 7a: 107098-96-4 / 8: 709-25-1 / 9: 33561-46-5 / 10: 33561-48-7

- ¹⁾ 40. Mitteilung: P. Assithianakis, A. Onistschenko, H. Stamm, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, im Druck.
- ²⁾ W. Klötzer, *Monatsh. Chem.* **101** (1970) 1841.
- ³⁾ H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz, R. Weiß, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 5021.
- ⁴⁾ H. Stamm, P. Assithianakis, R. Weiß, G. Bentz, B. Buchholz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 753.
- ⁵⁾ W. Klötzer hatte eine tautomere Struktur angegeben, die aber zu berichtigen ist: siehe Lit.⁶⁾
- ⁶⁾ A. Woderer, P. Assithianakis, D. Speth, H. Stamm, *Chem. Ber.* **117** (1984) 3348.
- ⁷⁾ H. Stamm, J. Budny, *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 368.
- ⁸⁾ J. C. Sheehan, G. Laubach, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 4378.
- ⁹⁾ P. E. Fanta, A. S. Deutsch, *J. Org. Chem.* **23** (1958) 72.

[320/86]