

Kleine geladene Heterocyclen

Von D. R. Crist und N. J. Leonard[*]

Die Darstellung stabiler Aziridiniumsalze und ihre wichtigen Reaktionen werden in diesem Aufsatz beschrieben. Die stabileren Azetidiniumsalze, deren Verhalten dem der Aziridiniumsalze gleicht, sind ebenfalls untersucht worden. Durch polare und dipolare Cycloadditionen entstehen heterocyclische Ringsysteme. Diese Ringerweiterungen können als $\textcircled{3}^+ + 2 \rightarrow \textcircled{5}^+$, $\textcircled{3}^+ + 3 \rightarrow \textcircled{6}^+$ und $\textcircled{4}^+ + 3 \rightarrow \textcircled{7}^+$ -Prozesse aufgefaßt werden.

1. Einleitung

Kleine Ringsysteme sind nicht nur aus theoretischen Gründen, sondern auch wegen ihrer industriellen und biologischen Verwendung wichtig. Das gilt besonders für Aziridin-Derivate, die als Alkylierungsmittel^[1], chemische Mutagene^[2], zur chemischen Sterilisierung von Insekten^[3], als Modellverbindungen für pharmakologische Untersuchungen^[4] und bei Polymerisa-

tionen^[5] benutzt werden. Überdies sind dank neuer synthetischer Methoden und der Verhinderung von Zersetzungsreaktionen jetzt auch stabile Aziridiniumsalze leichter zugänglich^[6]. In diesem Aufsatz sollen nur die Darstellung und die Reaktionen von stabilen drei- und viergliedrigen, positiv geladenen Heterocyclen behandelt werden. Nicht diskutiert werden Cyclopropylkationen^[7], säure-katalysierte Reaktionen von Äthylenoxiden^[8] und -sulfiden^[9], die über nicht-isolierbare kationische Zwischenstufen verlaufen und α - und β -Lactame, die in ihren stabilen Formen ungeladen sind^[10,11].

Die Aziridinium- und Azetidiniumsalze sind wegen der größeren Basizität des Stickstoffs stabiler als ihre Sauerstoff- und Schwefelanalogen. Triebkraft fast aller Reaktionen dieser Verbindungen ist die große Spannungsenergie kleiner Ringsysteme^[12]: Durch Ringöffnung oder -erweiterung entstehen stabilere

[*] Dr. D. R. Crist und Prof. N. J. Leonard
Department of Chemistry and Chemical Engineering,
University of Illinois
Urbana, Illinois 61801 (USA)

[1] a) J. S. Fruton, W. H. Stein u. M. Bergmann, J. org. Chemistry 11, 559 (1946); b) J. S. Fruton, W. H. Stein, M. A. Stahmann u. C. Golumbic, ibid. 11, 571 (1946); c) C. Golumbic, J. S. Fruton u. M. Bergmann, ibid. 11, 581 (1946); d) E. Pfeil u. U. Harder, Angew. Chem. 79, 188 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 178 (1967); e) H. Stamm, Chem. Ber. 99, 2556 (1966).

[2] Überblick siehe a) A. Loveless: Genetic and Allied Effects of Alkylating Agents. The Pennsylvania University Press, University Park 1966; b) J. H. Wagner, M. M. Nawar, C. F. Konzak u. R. A. Nilan, Mutat. Res. 5, 57 (1968); c) N. P. Dubinin et al., Doklady Akad. Nauk SSSR 175, 1147 (1967); d) A. B. Maslov u. N. D. Stepanova, Genetika 1967, 27.

[3] Siehe z.B. a) W. A. Skinner, M. Cory, T. E. Shellenberger u. J. I. DeGraw, J. med. Chem. 10, 120 (1967); b) M. M. Crystall, J. econ. Entomol. 61, 134 (1968); c) W. H. Luckmann, G. Gangrade u. D. B. Broersma, ibid. 60, 737 (1967).

[4] a) W. C. J. Ross: Biological Alkylating Agents. Butterworth, London 1962; adrenergisches Blockieren siehe b) S. C. Harvey u. M. Nickerson, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 109, 328 (1953); c) F. C. Ferguson Jr., W. C. Wescoe u. P. Theodore, ibid. 100, 100 (1950); d) B. Belleau, J. med. pharmac. Chem. 1, 327, 343 (1959); Antiadrenalin-, Antihistamin-Aktivität siehe e) J. D. P. Graham, Brit. J. Pharmacol. 12, 489 (1957); f) N. B. Chapman u. D. J. Triggall, J. chem. Soc. (London) 1963, 1385, und frühere Arbeiten; Krebs-Chemotherapie siehe z.B. g) A. E. Munson et al., Cancer Chemotherapy Rep. 51, 253 (1967); h) L. A. Cates, J. med. Chem. 10, 924 (1967); i) K. C. Tsou, S. B. Damile, R. W. Cricklow,

R. G. Ravdin u. H. W. Blunt, J. pharmac. Sci. 56, 484 (1967); j) E. F. Monteiro, P. Fontana, M. Toloza u. A. C. Leite, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 161, 1168 (1967).

[5] P. E. Fanta in A. Weissberger: Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings. Interscience, New York 1964, Bd. 19, Teil 1, S. 557.

[6] N. J. Leonard, Record chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.) 26, 211 (1966).

[7] A. W. Krebs, Angew. Chem. 77, 10 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 10 (1965).

[8] A. Rosowsky, siehe [5], dort S. 1.

[9] D. D. Reynolds u. D. L. Fields, siehe [5], dort S. 576.

[10] I. Lengyel u. J. C. Sheehan, Angew. Chem. 80, 27 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 25 (1968).

[11] J. A. Moore, siehe [5], dort Teil 2, S. 917.

[12] Eine Heterocyclen berücksichtigende Diskussion der Ringspannung siehe J. D. Cox, Tetrahedron 18, 1337 (1962); 19, 1175 (1963).

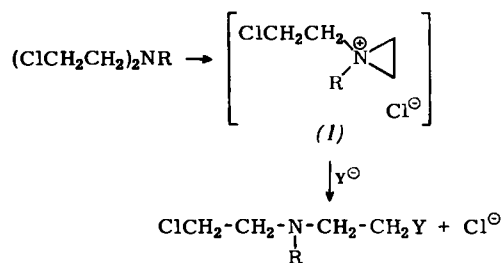
Produkte. In Gegenwart von nucleophilen Reagentien tritt primär eine (ebenfalls nucleophile) Aminogruppe auf, wodurch zahlreiche Sekundärreaktionen möglich werden.

Die Salze unterscheiden sich in ihrer Darstellung und in ihrer Stabilität: Das Aziridiniumion wird zwar wegen eines Entropieeffekts leichter gebildet, ist aber wesentlich reaktionsfreudiger als seine Homologen.

2. Aziridiniums Salze

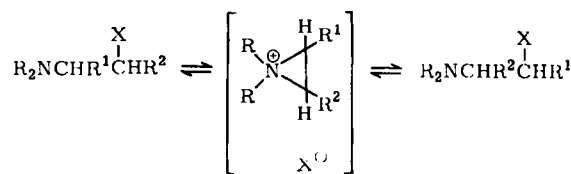
2.1. Aziridiniums Salze als reaktive Zwischenstufen

Um die biologische Wirkung, die ungewöhnliche Reaktivität und die Umlagerungsreaktionen von β -Halogen-äthylaminen zu erklären, hat man oft die Existenz von intermediären Aziridiniumionen postuliert, und in einigen Fällen gelang es auch, die entsprechenden Salze zu isolieren. Beispielsweise erhielt man aus gealterten Lösungen von Methyl-bis(2-chlor-äthyl)amin (Stickstoff-Lost) [13] und anderen β -Halogen-äthylaminen [14] Pikrylsulfonate, die eine der des Ausgangsmaterials vergleichbare biologische Aktivität hatten. Als physiologisch aktive Komponenten wurden Aziridiniumionen wie (1) postuliert – in Übereinstimmung mit reaktionskinetischen Untersuchungen [15].

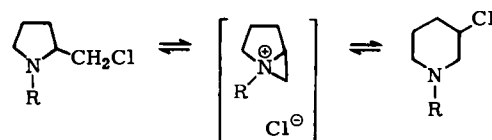


In Gegenwart verschiedener nucleophiler Reagentien entstehen die Chloridionen mit einer von Art und Konzentration des zugesetzten nucleophilen Ions unabhängigen Geschwindigkeit. Eine vollständige kinetische Analyse, bei der alle Reaktionsprodukte berücksichtigt werden, erfordert (1) als wesentliche Zwischenstufe. Das Anwachsen der Aziridiniumionen-Konzentration und eine darauffolgende Dimerisierung sind NMR-spektroskopisch direkt beobachtet worden [16].

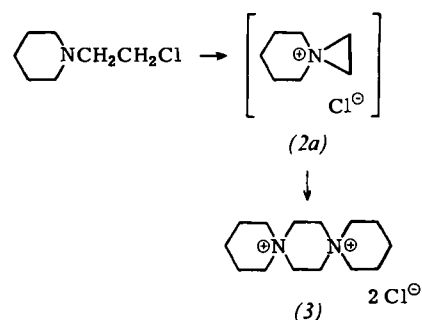
Folgende Umlagerungen sind schon seit längerer Zeit bekannt [17]; bei α -Brom- β -(tert.-amino)ketonen ($\text{R}^2 =$



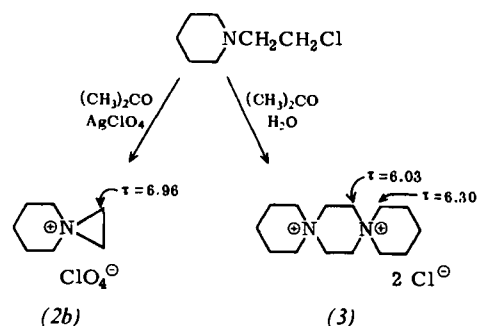
COC_6H_5 [18]) verlaufen sie stereospezifisch [19]. Bei cyclischen Aminen kann die Reaktion zu Ringverengungen [20] oder -verengungen [21] führen.



Die Behauptung, daß (2a) als Salz isoliert werden konnte [22], erscheint fraglich [23], da unter den Reaktionsbedingungen das Piperaziniumsalz (3) bevorzugt gebildet werden sollte.



Den eindeutigen Beweis, daß das dargestellte Produkt dimer war, lieferte die unabhängige Synthese [24] der Salze (2b) und (3) und der Nachweis, daß unter den ursprünglichen Versuchsbedingungen ein nur mit Struktur (3) zu vereinbarendes Produkt entsteht.



Durch eine Verschiebung der Protonen des Aziridiniumrings zu höheren Feldstärken (bezogen auf die spannungsfreie $-\text{N}^+-\text{CH}_2$ -Gruppierung), wie man sie

[13] a) C. Golumbic, J. S. Fruton u. M. Bergmann, J. org. Chemistry 11, 518 (1946); b) J. S. Fruton u. M. Bergmann, ibid. 11, 543 (1946); c) C. Golumbic, M. A. Stahmann u. M. Bergmann, ibid. 11, 550 (1946).

[14] N. B. Chapman u. J. W. James, J. chem. Soc. (London) 1954, 2103.

[15] a) P. D. Bartlett, S. D. Ross u. C. G. Swain, J. Amer. chem. Soc. 69, 2971 (1947); b) P. D. Bartlett, J. W. Davis, S. D. Ross u. C. G. Swain, ibid. 69, 2977 (1946); c) P. D. Bartlett, S. D. Ross u. C. G. Swain, ibid. 71, 1415 (1949).

[16] a) P. L. Levins u. Z. B. Papanastassiou, J. Amer. chem. Soc. 87, 826 (1965); b) G. R. Pettit, J. A. Settepani u. R. A. Hill, Canad. J. Chem. 43, 1792 (1965).

[17] a) J. F. Kerwin, G. E. Ulliot, R. C. Fuson u. C. L. Zirkle, J. Amer. chem. Soc. 69, 2961 (1947); b) W. R. Brode u. M. W. Hill, ibid. 69, 724 (1947); c) E. M. Schultz u. J. M. Sprague, ibid. 70, 48 (1948); d) A. C. Cope et al., ibid. 71, 554 (1949); e) S. D. Ross, ibid. 69, 2982 (1947).

[18] N. H. Cromwell u. D. J. Cram, J. Amer. chem. Soc. 65, 301 (1943).

[19] P. L. Southwick, A. K. Colter, R. J. Owellen u. Y.-C. Lee, J. Amer. chem. Soc. 84, 4299 (1962).

[20] R. C. Fuson u. C. L. Zirkle, J. Amer. chem. Soc. 70, 2760 (1948).

[21] R. H. Reitsemann, J. Amer. chem. Soc. 71, 2041 (1949).

[22] W. Marckwald u. O. Frobenius, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3544 (1901).

[23] H. Bestian in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1958, Bd. 11/2, S. 234.

[24] N. J. Leonard u. J. V. Paukstelis, J. org. Chemistry 30, 821 (1965).

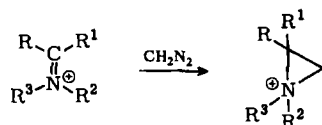
auch bei Cyclopropanprotonen findet, kann das Aziridinium-System im NMR-Spektrum gut nachgewiesen werden. Das erste authentische Aziridinumsalz ist wahrscheinlich das von *Golumbic, Fruton* und *Bergmann*^[13a] isolierte Pikrylsulfonat. Weitere Untersuchungen scheiterten jedoch in diesem und anderen Fällen an der geringen Löslichkeit der Salze^[25].

2.2. Synthese der stabilen Aziridinumsalze

Der Erfolg neuerer Methoden zur Isolierung von Aziridinumsalzen hängt weitgehend von der sorgfältigen Auswahl des Lösungsmittels und des nucleophilen Reagens ab. Wenn keine spektralen Daten oder Molekulargewichtsbestimmungen vorliegen – oder auch bei reaktionsträgen Verbindungen – ist das Produkt wahrscheinlich dimer.

2.2.1. Reaktion von Diazomethan mit Iminiums Salzen

Allgemein werden stabile Aziridinumsalze durch Reaktion von Diazomethan mit einem Iminiumperchlorat oder -tetrafluorborat^[*] in Methanol, Äther, Acetonitril, Aceton oder – vorzugsweise – in Methylchlorid bei 0 °C^[26] dargestellt.



Zahlreiche Beispiele zeigen, daß die *N*-Alkyl- und *C*-Alkyl- oder -Aryl-Substituenten innerhalb weiter Grenzen variiert werden können^[27]. In einigen Fällen führt jedoch die geringe Stabilität der Reaktionsprodukte zu Folgereaktionen, wie z. B. der thermischen Umlagerung von *N,N*-Dibenzylaziridinumsalzen^[28] oder der Dimerisierung des Produktes, wenn *R* = H und *R*¹ = Aryl ist^[29]. Andere Diazoalkane reagieren ebenfalls mit Iminiums Salzen, wodurch höher substituierte Produkte entstehen^[26]. Diese präparative Methode wurde an Verbindung (4) entdeckt^[29] und ist auf bi- und tricyclische Systeme, z. B. auf die endocyclischen Iminiums Salze (5) bzw. (6), ausgedehnt worden^[30].

[25] a) *N. B. Chapman, J. W. James, J. D. P. Graham u. G. P. Lewis*, Chem. and Ind. 1952, 805; b) *W. E. Hanby, G. S. Hartley, E. O. Powell u. H. N. Rydon*, J. chem. Soc. (London) 1947, 519.

[*] Wenn nicht anders vermerkt, ist das Gegenion bei allen hier diskutierten Aziridinumsalzen entweder Perchlorat oder Tetrafluorborat.

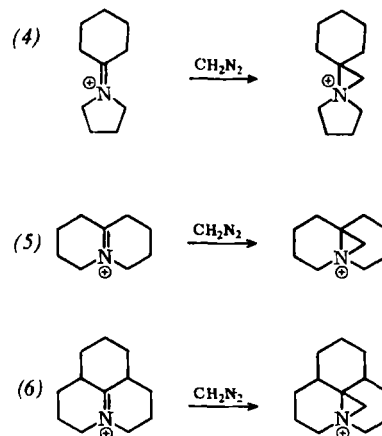
[26] *N. J. Leonard u. K. Jann*, J. Amer. chem. Soc. 82, 6418 (1960); 84, 4806 (1962).

[27] *N. J. Leonard, J. V. Paukstelis u. L. E. Brady*, J. org. Chemistry 29, 3383 (1964). Einfache Aziridinumsalze bilden sich nicht, wenn *R*¹ eine Halogen-, tert. Amino- oder Alkoxygruppe ist [29, 77].

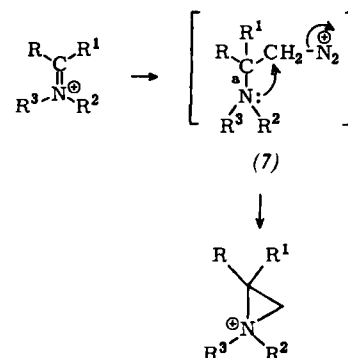
[28] *N. J. Leonard, P. C. Kelley, J. E. Mulvaney, B. Müller u. A. G. Cook*, noch unveröffentlicht.

[29] *J. A. Klainer*, Ph.D. Thesis, University of Illinois, 1968.

[30] *N. J. Leonard, K. Jann, J. V. Paukstelis u. C. K. Steinhardt*, J. org. Chemistry 28, 1499 (1963).



Im ersten Schritt des Reaktionsablaufs greift wahrscheinlich Diazomethan^[31] die stark elektrophile C-1-Position^[6] des Iminiums Salzes an. Die zeitliche Reihenfolge der weiteren Schritte ist ungewiß; die Reaktion kann jedoch vereinfacht als Stufenprozeß, analog der Epoxidierung von Ketonen durch Diazomethan^[32], aufgefaßt werden. Dieses folgt vor-



läufig aus der Beobachtung, daß die Reaktion nicht völlig stereospezifisch verläuft.

Durch fraktionierende Kristallisation erhaltene Gemische von *N*-Äthyl-*N*-methylisobutyliden-ammoniumtetrafluorborat, die 65, 35 und 14 % des *cis*-Isomeren enthielten, reagierten mit Diazomethan zu Aziridinumsalzen, die aus 42, 25 bzw. 21 % des *cis*-Isomeren bestanden^[33]. Das aufgrund von stereochemischen Überlegungen und in Übereinstimmung mit dem NMR-Spektrum reine (100 %) *trans*-*N*-Äthylisobutyliden-ammoniumtetrafluorborat ergab 13 % des *cis*-Produkts.

Diese Resultate können durch intermediär auftretende Diazoniumionen (oder daraus entstehende Carboniumionen), die um eine Bindung [a in (7)]

[31] a) *B. Eistert* in *W. Foerst: Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*. Interscience, New York 1948, S. 513ff.; b) *P. K. Kadaba*, Tetrahedron 23, 2453 (1967); c) *N. J. Turro u. W. B. Hammond*, J. Amer. chem. Soc. 88, 3672 (1966); d) *F. Arndt, B. Eistert, R. Gompper u. W. Walter*, Chem. Ber. 94, 2125 (1961).

[32] *C. D. Gutsche*, Org. Reactions 8, 364 (1954).

[33] *K. Zahn*, Ph.D. Thesis, University of Illinois, 1967. Daß aus dem Iminiums Salz, das nur 14 % des *cis*-Isomeren enthält, ein Aziridinumsalz entsteht, an dem das *cis*-Isomere zu 20 % beteiligt ist, kann durch die Annahme, daß die Gleichgewichtskonzentration des *cis*-Rotameren ungefähr 20 % beträgt, erklärt werden. Unabhängig von der Isomerenverteilung im Ausgangsmaterial wird sich durch partielle Äquilibrierung die Konzentration des *cis*-Isomeren im Produkt diesem Wert nähern.

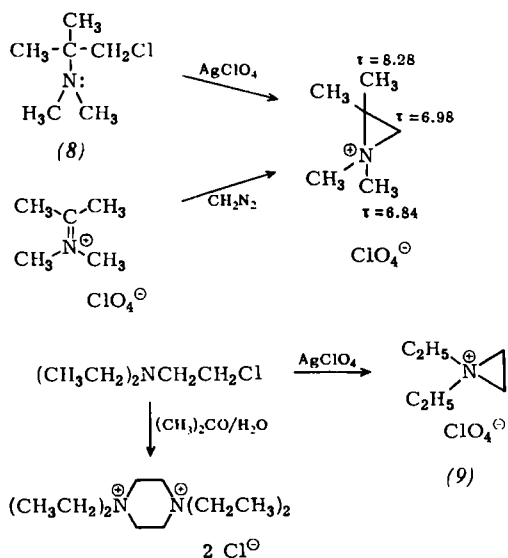
rotieren können, erklärt werden. Da das Isomerenverhältnis des Produkts ungefähr dem des Ausgangsmaterials entspricht, nimmt man an, daß die Cyclisierung der im ersten Reaktionsschritt gebildeten Zwischenstufe (7) schneller verläuft als die Rotation um die Bindung a.

Auch bei den in einigen Fällen beobachteten Ring-erweiterungen [34, 35] treten wahrscheinlich Zwischenstufen wie (7) oder entsprechende Carboniumionen auf; die $C \rightarrow C^+$ -Umlagerung kann also offensichtlich mit dem $N \rightarrow C^+$ -Ringschluß konkurrieren.

Die meisten Iminiumsalze können entweder aus den entsprechenden Enaminen oder direkt aus dem Keton und dem Perchlorat desamins in Gegenwart kleiner Mengen des freienamins dargestellt werden [36].

2.2.2. Umsetzung von β -Halogen-äthyl-aminen mit Silberperchlorat

Diese Synthese gleicht den Reaktionen, für die zum erstenmal Aziridiniumionen als Zwischenstufen postuliert wurden. Man arbeitet jedoch unter Ausschluß von starken nucleophilen Reagentien und so, daß der Verlust des Halogenidions irreversibel ist [24, 37]. Die Methode scheint allgemein anwendbar zu sein. Aus dem Chloramin (8) erhält man mit Silberperchlorat dasselbe Aziridiniumsalz wie durch die Reaktion des Iminiumsalzes mit Diazomethan. Das schon früher in kinetischen Untersuchungen [15c] als reaktive Zwischenstufe postulierte Salz (9) konnte auf diese Weise in 94-proz. Ausbeute isoliert werden.



Das NMR-Spektrum des monomeren Produkts zeigt ein charakteristisches Signal bei 6.93 τ , dagegen absorbiert das beim Aufbewahren in Aceton/Wasser auftretende dimere Piperaziniumsalz bei 6.03 τ . Aus

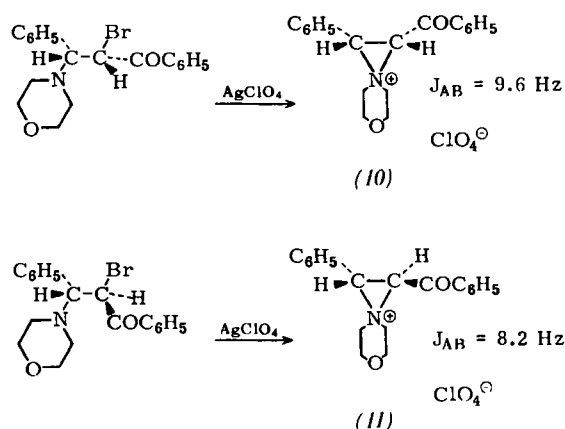
[34] G. Opitz u. A. Griesinger, Liebigs Ann. Chem. 665, 101 (1963).

[35] P. C. Kelley, Ph. D. Thesis, University of Illinois, 1965.

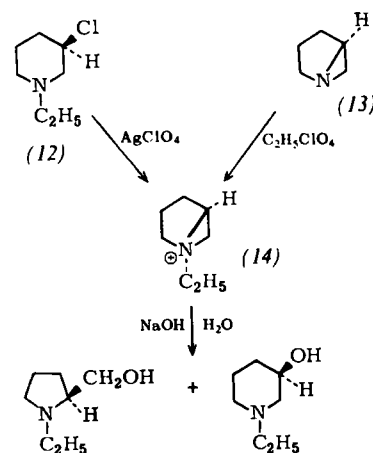
[36] a) N. J. Leonard u. J. V. Paukstelis, J. org. Chemistry 28, 3021 (1963), und dort zitierte Literatur; b) R. M. Scribner, ibid. 30, 3203 (1965).

[37] N. J. Leonard, R. Y. Ning u. R. L. Booth, J. org. Chemistry 30, 4357 (1965).

threo- und erythro- α -Brom- β -(tert.-amino)ketonen entstehen isomere Aziridiniumionen, denen aufgrund der NMR-Spektren die Strukturen (10) bzw. (11) zugeordnet wurden [37]. Die Aziridinium-Zwischenstufen aus diesen Halogenaminen werden also stereospezifisch [19] gebildet.



Eine ähnliche stereospezifische Umlagerung wurde an Chlormethylpyrrolidin- und Chlorpiperidin-Systemen beobachtet [38]. So liefert (12) mit Silberperchlorat das Aziridiniumsalz (14), eine Verbindung, die auch



durch Alkylierung von 1-Aza-bicyclo[3.1.0]hexan (13) erhalten werden kann. Alkalische Hydrolyse von (12) und (14) ergibt Produktgemische gleicher Zusammensetzung. Die Umwandlung von (12) in das Hydroxypiperidin verläuft stereospezifisch ($95 \pm 5\%$ Konfigurationserhaltung), demnach spielen dissoziierte Carboniumionen in der Umlagerung keine Rolle.

2.2.3. Quarternierung

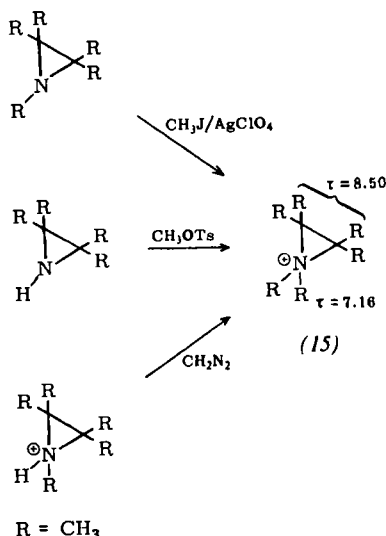
Eine vielversprechende Quarternierungsmethode [24] ist die Verwendung von Alkylhalogeniden in Gegenwart von Silberperchlorat [39]. Selbst das auf diese Weise dargestellte stark gespannte 1-Äthyl-1-azonia-

[38] C. F. Hammer u. S. R. Heller, Chem. Commun. 1966, 919. Die Kenntnis der Stereochemie von (12), (13) und (14) sowie die der Hydrolyseprodukte verdanken wir einer persönlichen Mitteilung von Prof. Hammer.

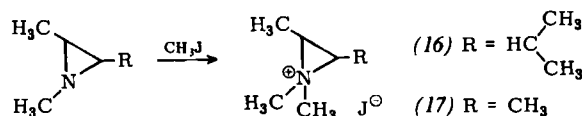
[39] a) H. Burton u. P. F. G. Praill, Chem. and Ind. 1951, 939; b) J. Radell, J. W. Connolly u. A. J. Reymond, J. Amer. chem. Soc. 83, 3958 (1961).

bicyclo[3.1.0]hexansalz (14) widersteht der Ringöffnung, wenn außer Perchlorat keine anderen nucleophilen Reagentien anwesend sind [38].

Hexamethylaziridiniumsalze (15) können ebenfalls nach dieser Methode synthetisiert werden; (15) entsteht auch durch Alkylierung mit Methyltosylat oder durch Einschlebung von Diazomethan in die N-H-Bindung [40,41].



Zu einigen Aziridiniumsalzen gelangte man durch direkte Alkylierung. Dieses Verfahren ist aber voraussichtlich nur dann erfolgreich, wenn wegen sterischer Hinderung Folgereaktionen im Aziridinium-System ausbleiben. Beispielsweise konnte das Jodid (16) kristallin erhalten werden [42], während sich (17) bei der Kristallisation zersetzte [43].

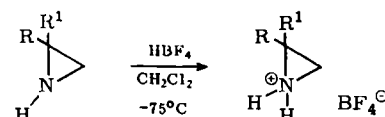


Sterische Effekte sind wahrscheinlich auch für die ungewöhnliche Stabilität der aus den Iminen von Cyclohepten [44], Cycloocten [45], Cyclodecen [45] und Cyclododecen [46] gebildeten Aziridiniumjodide verantwortlich. Die Strukturen einiger dieser Verbindungen sind durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt worden [46,47]. Auf den ersten Schritt der Reaktion zwischen einem Aziridin und einem Alkylhalogenid (Bildung des Aziridiniumsalzes) folgt im allgemeinen Ringöffnung durch das nucleophile Gegenion [22,48]. Alkylierun-

gen bei höherer Temperatur führen gelegentlich zu thermischen Umlagerungen der Reaktionsprodukte; so konnte kürzlich der Hinweis [49] widerlegt werden [50], daß eine einfache Alkylierung durch siedendes Benzylchlorid bewirkt wird.

2.2.4. Protonierung von Aziridinen

Einige die NH-Gruppe enthaltende Aziridiniumsalze sind zwar isoliert worden, jedoch scheint die Stabilität dieser Verbindungen von besonderen Umständen, wie der Unlöslichkeit des Produkts, dem Arbeiten bei tiefer Temperatur, der sterischen Hinderung von Substitutionsreaktionen oder nicht-nucleophilen Gegenionen abzuhängen. So konnten z.B. Hydrochloride [51] und Polynitro- oder Halogenphenolate [52] aus den entsprechenden Lösungsmitteln bei tiefer Temperatur ausgefällt werden. Mit nicht-nucleophilen Säuren wie Pikrin- [53] und Pikrylsulfonsäuren [51c] sowie mit 1,1-Dinitroäthan [54] konnten Salze geringer Löslichkeit erhalten werden. In neuerer Zeit hat sich besonders Tetrafluoroborsäure für derartige Reaktionen bewährt [55]. Diese Methode vermeidet eine



Schwierigkeit bei der Protonierung: die leichte Ringöffnung durch nucleophile Reagentien oder Lösungsmittel [56]. In einigen Fällen konkurrieren S_N1- und S_N2-Reaktionen; welcher Reaktionstyp dominiert, hängt von der Struktur des Ausgangsmaterials und den nucleophilen Reagentien ab [57]. Über ausschließliche *trans*-Addition an ein Steroid-Aziridin ist berichtet worden [58].

[49] a) E. W. Gassenmeier u. C. Schuster, DBP 879 695 (15. 6. 1953), Badische Anilin- und Soda-Fabrik; Chem. Zbl. 1955, 6342; b) US-Pat. 2694 704 (16. 11. 1954); Chem. Abstr. 49, 13 296 (1955).

[50] N. J. Leonard, B. Müller, F. Toda u. P. C. Kelley, unveröffentlicht.

[51] a) G. F. Hennion u. P. E. Butler, J. org. Chemistry 27, 2088 (1962); b) W. A. Skinner, A. P. Martinez, H. F. Gram, L. Goodman u. B. R. Baker, ibid. 26, 148 (1961); c) R. D. Clark u. G. K. Helmkamp, ibid. 29, 1316 (1964).

[52] a) S. J. Kuhn, US-Pat. 3335 130 (8. 8. 1967); Chem. Abstr. 68, 78 114 (1968); b) US-Pat. 3335 132 (8. 8. 1967); Chem. Abstr. 68, 87 131 (1968); mit Phenolen können zusätzliche Reaktionen ablaufen [57d].

[53] L. B. Clapp, E. A. Rick, W. B. Moniz u. V. B. Schatz, J. Amer. chem. Soc. 77, 5116 (1955).

[54] J. S. Belew, C. E. Grabel u. L. B. Clapp, J. Amer. chem. Soc. 77, 1110 (1955).

[55] U. Harder, E. Pfeil u. K. F. Zenner, Chem. Ber. 97, 510 (1964).

[56] a) A. Weissberger u. H. Bach, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 631 (1932); b) J. E. Earley et al., J. Amer. chem. Soc. 80, 3458 (1958).

[57] a) V. B. Schatz u. L. B. Clapp, J. Amer. chem. Soc. 77, 5113 (1955); b) L. B. Clapp, ibid. 70, 184 (1948); c) G. Meguerian u. L. B. Clapp, ibid. 73, 2121 (1951); d) L. B. Clapp, ibid. 73, 2584 (1951); e) Hydrolyse von Äthylidenammoniumverbindungen siehe B. T. Baliga, A. K. Rantamaa u. E. Whalley, J. phys. Chem. 69, 1751 (1965).

[58] A. Hassner u. C. Heathcock, J. org. Chemistry 30, 1748 (1965).

[40] a) E. Müller, H. Huber-Emden u. W. Rundel, Liebigs Ann. Chem. 623, 34 (1959); b) E. Müller, H. Kessler u. B. Zeeh, Fortschr. chem. Forsch. 7, 128 (1966).

[41] N. J. Leonard u. B. Müller, unveröffentlicht.

[42] A. T. Bottini u. R. L. VanEtten, J. org. Chemistry 30, 575 (1965).

[43] G. K. Helmkamp, R. D. Clark u. J. R. Koskinen, J. org. Chemistry 30, 666 (1965).

[44] P. E. Fanta, R. Golden u. H.-J. Hsu, J. chem. Engng. Data 9, 246 (1964).

[45] P. E. Fanta, L. J. Pandya, W. R. Groskopf u. H.-J. Su, J. org. Chemistry 28, 413 (1963).

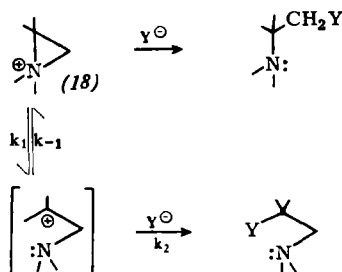
[46] L. M. Trefonas u. J. Couvillion, J. Amer. chem. Soc. 85, 3184 (1963).

[47] a) L. M. Trefonas u. R. Towns, J. heterocyclic Chem. 1, 19 (1964); b) L. M. Trefonas u. R. Majeste, Tetrahedron 19, 929 (1963).

[48] T. Taguchi u. M. Eto, J. Amer. chem. Soc. 80, 4075 (1958).

2.3. Reaktionen der stabilen Aziridiniumsalze

Im Formelschema 1 sind die wichtigsten Reaktionen der Aziridiniumsalze (Solvolyse, nucleophile Substitution, dipolare Addition, thermische Umlagerung) zusammengefaßt. Diese Reaktionen können einigermaßen willkürlich entweder als nucleophile Substitutionen oder als Aminocarboniumionen-Prozesse aufgefaßt werden. Ob letztere nach einem S_N1 -Mechanismus ablaufen, hängt vom Verhältnis k_{-1} zu k_2 [Y^\ominus] ab.

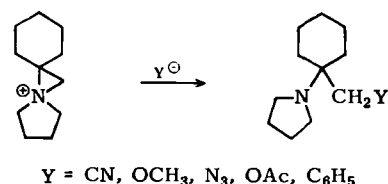


Schema 1

Obwohl die Untersuchungen darüber noch nicht abgeschlossen sind, ist es vorteilhaft, die Produktverteilung nach diesem Formalismus zu diskutieren. Auf jeden Fall entsteht aus einem reaktionsfreudigen elektrophilen ein gutes nucleophiles Reagens (die NR_2 -Gruppe).

2.3.1. Substitutionsreaktionen

Die Bildung von Bunte-Salzen^[59] aus Aziridiniumionen und Thiosulfat – eine Reaktion, die zur quantitativen Analyse benutzt werden kann^[60] – ist schon lange bekannt^[13a]. Andere nucleophile Reagentien öffnen den Aziridinring durch einen S_N2 -artigen Angriff auf das am wenigsten gehinderte Kohlenstoffatom^[61].



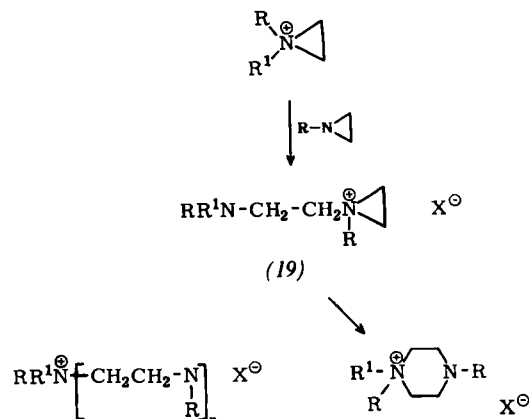
Hiermit vergleichbar sind die Dimerisierungs- und Polymerisierungsreaktionen der Aziridiniumionen, die katalytisch durch Kationen beeinflusst werden, sowie durch Lösungsmittel, anwesende nucleophile Reagentien und durch die Substitution des Aziridinium-Systems^[62]. Beispielsweise kann (19) auf zwei Wegen weiterreagieren: Die Umsetzung mit überschüssigem Aziridin führt zu Polymeren, während durch den Angriff von X^\ominus zuerst der Ring geöffnet und das offenkettige Produkt dann zum Dimeren cyclisiert wird. Durch Auswahl der Lösungsmittel und des Anions kann man entweder quantitative Ausbeute an Polymeren oder an cyclischen Dimeren erzielen.

[59] H. Distler, *Angew. Chem.* 79, 520 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* 6, 544 (1967).

[60] a) F. C. Schaefer, J. T. Geoghegan u. D. W. Kaiser, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5918 (1955); b) E. Allen u. W. Seaman, *Analytic. Chem.* 27, 540 (1955).

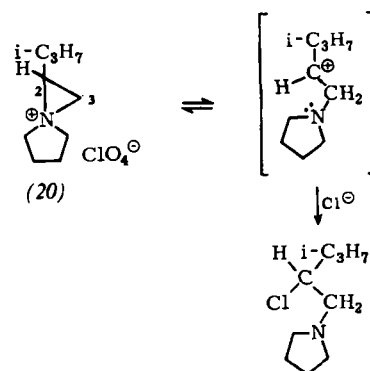
[61] N. J. Leonard, J. E. Mulvaney u. E. F. Kiefer, unveröffentlicht.

[62] C. R. Dick, *J. org. Chemistry* 32, 72 (1967).

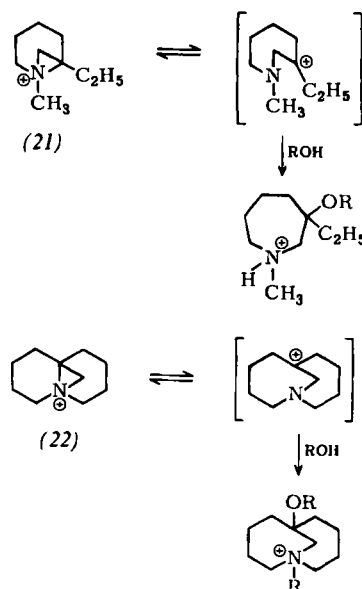


2.3.2. Aminocarboniumionen-Reaktionen

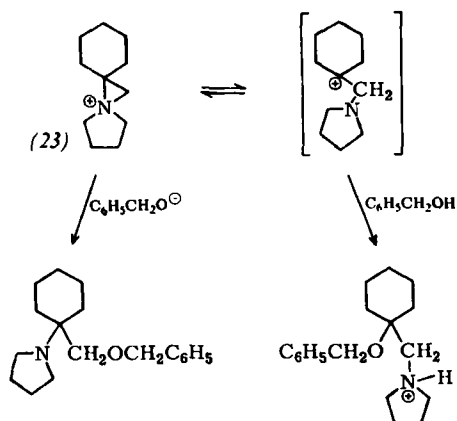
Daß bei den Reaktionen der Aziridiniumsalze Aminocarboniumionen eine Rolle spielen können, zeigt der Angriff von Cl^\ominus an C-2 von (20)^[24]. Offensichtlich verläuft die Reaktion über das stabilere von zwei möglichen Carboniumionen. In einem S_N2 -artigen Prozeß wäre am weniger gehinderten C-Atom 3 nucleophil substituiert worden. Auch die bei der Solvolyse in neutralen Medien entstehenden Produkte leiten sich von Aminocarboniumionen ab^[26].



Wenn die ursprüngliche Aziridinium-C-N⁺-Bindung, wie in (21), endocyclisch ist, kann ein Aminocarboniumion mit dem Lösungsmittel unter Ringerweiterung reagieren^[30]; bei bicyclischen Systemen wie (22) findet eine doppelte Ringerweiterung statt.

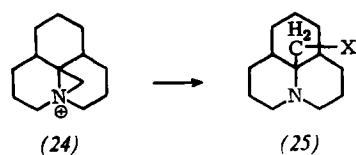
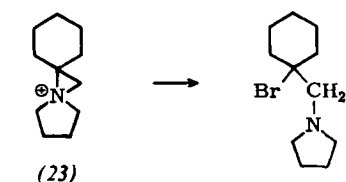


Wie bei typischen S_N1 - und S_N2 -Reaktionen konkurrieren auch hier die beiden Reaktionstypen miteinander. Durch Änderung der Reaktionsbedingungen oder des Ausgangsmaterials kann eine ursprünglich bevorzugte Reaktion verhindert werden. Beispielsweise reagiert (23) bei der Solvolyse in neutralen Medien



über ein Aminocarboniumion; in Gegenwart von Alkanolat läuft ein S_N2 -Prozeß ab [63].

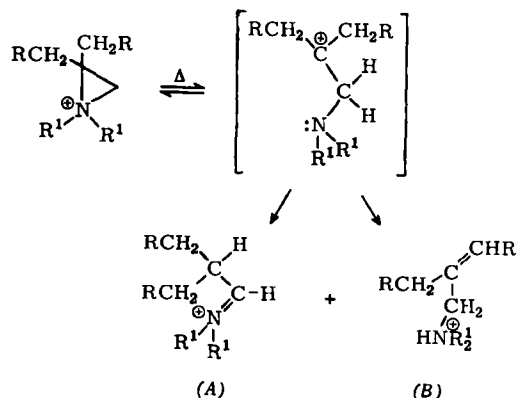
Wie die Struktur des Ausgangsmaterials den Reaktionsverlauf beeinflusst, demonstrieren die Perchlorate von (23) und (24) [30]. Unter identischen Reaktionsbedingungen (Lithiumbromid/Acetonitril) tritt bei (23) ein Aminocarboniumion auf, während aus (24) durch nucleophile Substitution die Verbindung (25) ($X = Br$) entsteht. Der S_N2 -Prozeß ist im letzteren Fall energetisch günstiger, da zur Erzeugung des tertiären Carboniums am Brückenkopf ein Einebnen und Aufweiten des recht starren tetracyclischen Ringsystems erforderlich wäre. So liefert (24) auch bei der Methanolyse den Äther (25) ($X = OCH_3$).



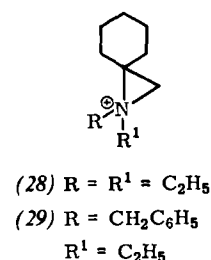
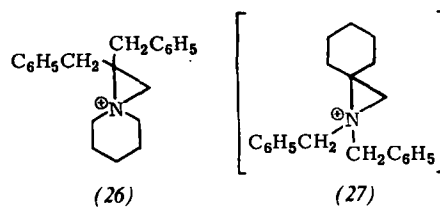
2.3.3. Thermische Umlagerungen

Aziridiniumsalze, deren Ring die $-CH_2-CR_2-$ -Gruppierung enthält, erfahren in der Schmelze und in inerten Lösungsmitteln thermische Umlagerungen, durch die Iminiumsalze oder Gemische aus Iminium- und Alkenyl-ammoniumsalzen entstehen [6, 28]. Bestimmend für die thermische Stabilität und die Produktverteilung ist die Struktur des Aziridiniumsalzes.

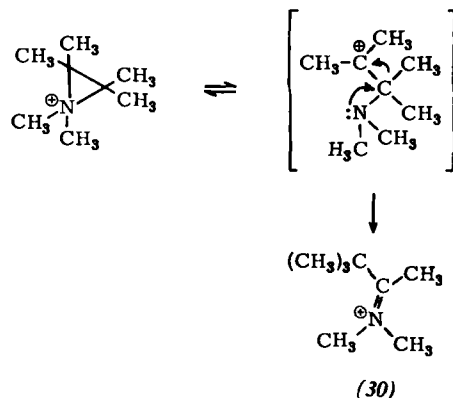
[63] N. J. Leonard, E. F. Kiefer u. L. E. Brady, J. org. Chemistry 28, 2850 (1963).



Auf welche Weise sterische und elektronische Faktoren diese Umlagerungen beeinflussen, wird derzeit bearbeitet. Beim jetzigen Stand schließen wir aus dem Vergleich der Stabilität der sterisch ähnlichen Salze (26) und (27) auf ein Überwiegen der elektronischen Faktoren. Während es nicht gelingt, die instabile Verbindung (27) zu isolieren, ist (26) unterhalb seines Schmelzpunkts ($139^\circ C$) beständig. Umsetzung des von (27) abgeleiteten Iminiumsalzes mit Diazomethan führt ausschließlich zu umgelagerten Produkten [28]. Wird die Zahl der Benzylsubstituenten



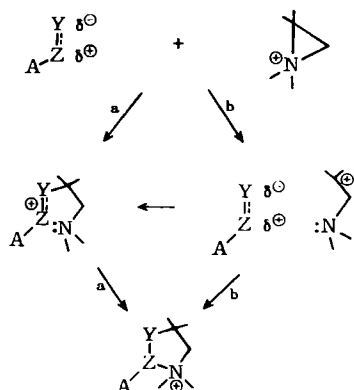
am Aziridinring vergrößert [(28) \rightarrow (29) \rightarrow (27)], so ändert sich das (B)/(A)-Verhältnis (25/75 \rightarrow 51/49 \rightarrow 82/18) [35]. Möglicherweise wird im ersten Reaktionsschritt dieser Umlagerung das stabilere Aminocarboniumion gebildet, aus dem dann durch Wasserstoffverschiebung die Produkte entstehen.



Der Reaktionsablauf der Umlagerung von Hexamethylaziridinumperchlorat zu (30) ist wahrscheinlich ähnlich. Die Wanderung der Methylgruppe im vorgeschlagenen Zwischenzustand kann als Wagner-Meerwein-Umlagerung aufgefaßt werden [28].

2.3.4. Polare und dipolare Additionen

Aziridiniumionen können als Aminocarboniumionen mit polaren und dipolaren Verbindungen Additionen eingehen (Schema 2).



Schema 2

Diese Reaktionen, bei denen aus einem positiv geladenen Dreiring ein ebenfalls geladener Fünfring gebildet wird, können symbolisch durch Gleichung $③^+ + 2 \rightarrow ⑤^+$ wiedergegeben werden [27]. Diese Beschreibung entspricht der Huisgenschen Definition der Cycloaddition [64]: Cycloadditionen lassen sich nach der Zahl der neugebildeten σ -Bindungen klassifizieren. Eine weitere Unterteilung ergibt sich aus der Zahl der Ringglieder, die die einzelnen Komponenten beisteuern. Eine elektronentheoretische Beschreibung der Addition sollte vergleichbar mit den Berechnungen für Trimethylen⁺ und verwandte 1,3-Dipole [65] sein. Das schwierige Problem, ob die Reaktion schrittweise (Weg a) oder simultan (Weg b) verläuft, wird derzeit für 1,3-dipolare Cycloadditionen untersucht [66]. Durch das Studium der Kinetik und der Stereospezifität der in Schema 2 dargestellten Cycloadditionen sollte der Reaktionsablauf aufgeklärt werden können [67]. Trotz dieser Unklarheiten werden in den folgenden Diskussionen wegen der Übersichtlichkeit und der Möglichkeit, Solvolyse und thermische Umlagerung gleichzeitig erklären zu können, Aminocarboniumionen als reaktive Zwischenstufen angenommen.

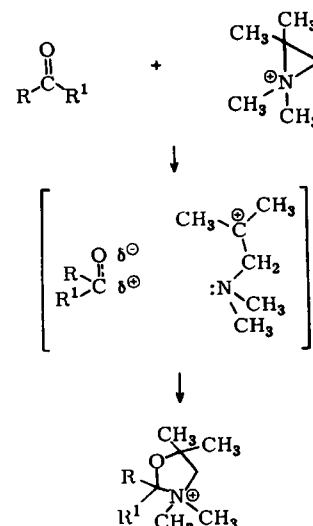
Die ersten $③^+ + 2 \rightarrow ⑤^+$ -Ringerweiterungen wurden an Aldehyden [63] und Ketonen [27] beobachtet. Die Strukturen der entstandenen Oxazolidiniumsalze zeigten, daß das elektronegativer Atom das stabilere Carboniumion attackiert hatte.

[64] R. Huisgen, *Angew. Chem.* 80, 329 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 321 (1968).

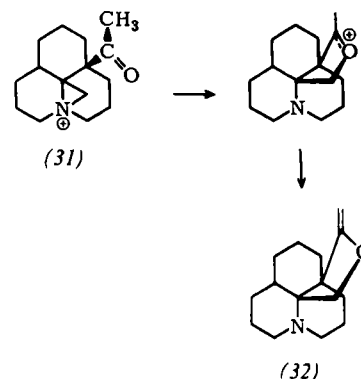
[65] R. Hoffmann, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 1475 (1968).

[66] a) R. A. Firestone, *J. org. Chemistry* 33, 2285 (1968); b) R. Huisgen, *ibid.* 33, 2291 (1968).

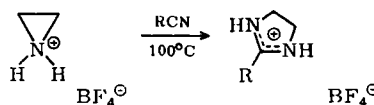
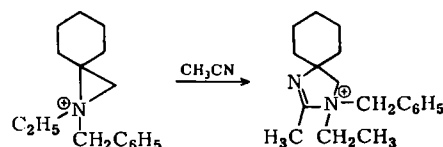
[67] Diese Definition der Cycloaddition [64] berücksichtigt sowohl simultane als auch schrittweise Prozesse. Die hier diskutierten Aziridiniumsalze werden als polare Spezies aufgefaßt, da sie – selbst wenn der Ring geöffnet ist – eine volle positive Ladung tragen. Bei „polaren Additionen“ kann der Reaktionspartner ohne Trennung der formalen Ladungen beschrieben werden. Die Ladungen der addierenden Spezies sind dagegen bei „dipolaren Additionen“ – unabhängig von der formalen Schreibweise – voneinander getrennt.



Daß Aziridiniumsalze allgemein nach diesem Schema Additionen eingehen, wurde durch Umsetzung mehrerer Aziridiniumperchlorate mit aromatischen Aldehyden, Aryl- und Alkylketonen sowie mit Cycloalkanonen demonstriert. Wenn die 1,2-Addition aus sterischen Gründen unmöglich ist (31), kann die Carbonylgruppe auch als schwaches Nucleophil reagieren [(31) \rightarrow (32)] [68,69].



Imidazoliumsalze werden durch Addition von Nitrilen mit substituierten [70] oder unsubstituierten [71] Aziridiniumionen gebildet. Alkoxysubstituenten am Azi-



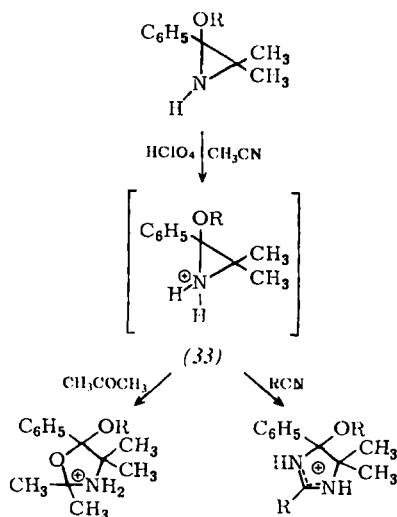
[68] a) G. Baddeley, E. K. Baylis, B. G. Heaton u. J. W. Rasburn, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 451; b) H. Wiener u. R. A. Sneen, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2181 (1963); c) B. Capon, M. J. Perkins u. C. W. Rees: *Organic Reaction Mechanisms*. Wiley & Sons, London 1965, S. 55.

[69] C. K. Steinhardt, Ph.D. Thesis, University of Illinois, 1963.

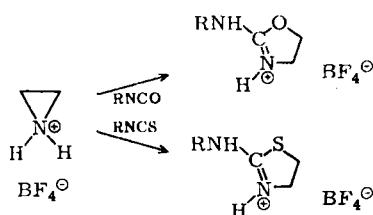
[70] N. J. Leonard u. L. E. Brady, *J. org. Chemistry* 30, 817 (1965).

[71] E. Pfeil u. U. Harder, *Angew. Chem.* 77, 505 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 518 (1965).

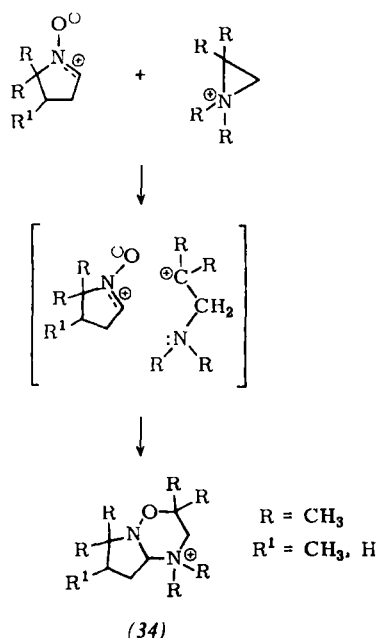
ridiniumring stören dabei nicht; so reagiert das durch Protonierung erzeugte Kation (33) mit Nitrilen und Ketonen ebenfalls unter Ringerweiterung [72]. Oxirane verhalten sich unter den gleichen Bedingungen analog, was schon früher bei Anwesenheit von Zinnchlorid beobachtet worden war [73].



Auch Isocyanate und Isothiocyanate werden an Aziridiniumtetrafluoroborate nach Art des $3^+ + 2^- \rightarrow 5^+$ -Prozesses addiert [74].



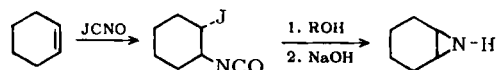
Und schließlich sei noch die 1,3-dipolare Addition von Aziridiniumperchloraten und Nitronen erwähnt [75]. Als Folge eines $3^+ + 3^- \rightarrow 6^+$ -Prozesses entsteht hier das neue heterocyclische System (34).



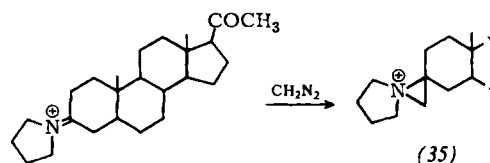
[72] N. J. Leonard u. B. Zwanenburg, J. Amer. chem. Soc. 89, 4456 (1967).

2.4. Verwendung von Aziridiniumsalzen in der Synthese

Da in diesem Zusammenhang die leichte Zugänglichkeit der Aziridiniumsalze von Bedeutung ist, kann folgende — von Olefinen ausgehende — Aziridiniumsynthese noch wichtig sein [76]:



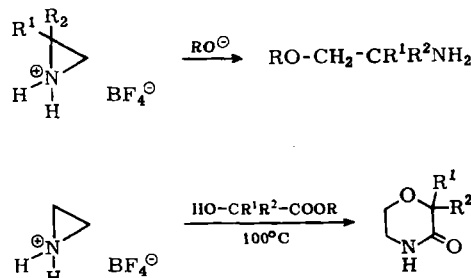
Durch solvolytische Ringerweiterung oder durch 1,2-polare oder 1,3-dipolare Additionen erhält man komplexe heterocyclische Ringsysteme in hohen Ausbeuten. Diese Synthesen von Heterocyclen durch $3^+ + 2^- \rightarrow 5^+$ - und $3^+ + 3^- \rightarrow 6^+$ -Additionen gleichen den Synthesen von carbocyclischen Ringsystemen durch die Diels-Alder-Reaktion. Da sich Diazomethan an Iminiumsalze bei niedriger Temperatur sehr schnell anlagert, werden die bei Anwesenheit von Carbonylgruppen möglichen Nebenreaktionen vermieden. So wurde z. B. das Aziridiniumsalz eines Steroids (35) in 70-proz. Ausbeute erhalten [77].



Die Reaktionsfolge über Enamine, Iminium- und Aziridiniumsalze ist auch bei Alkaloidsynthesen mit großem Erfolg angewendet worden. Ein Beispiel ist die Synthese von β -Benzomorphan, bei der der Aziridiniumring durch das nucleophile Hydridion geöffnet wird [78].



Aminoäther können aus Aziridiniumsalzen mit Alkanolationen dargestellt werden [55]. Oxalactame wurden auf ähnliche Weise durch Alkylierung von Hydroxyestern und anschließende Cyclisierung synthetisiert [14]. Wegen Nebenreaktionen (Bildung linearer



[73] T. I. Temnikova u. T. E. Zhesko, Ž. obšč. Chim. 33, 3436 (1965).

[74] E. Pfeil u. K. Milzner, Angew. Chem. 78, 677 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 667 (1966).

[75] N. J. Leonard, D. A. Durand u. F. Uchimaru, J. org. Chemistry 32, 3607 (1967).

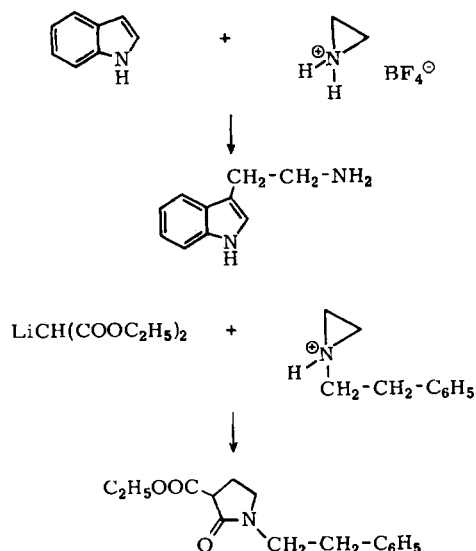
[76] A. Hassner, M. E. Lorber u. C. Heathcock, J. org. Chemistry 32, 540 (1967).

[77] J. V. Paukstelis, Ph.D. Thesis, University of Illinois, 1965.

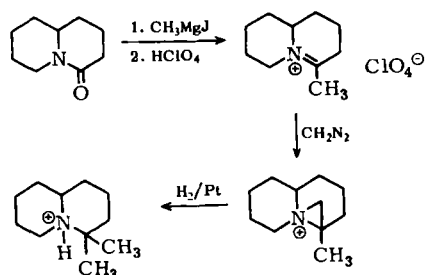
[78] E. M. Fry, J. org. Chemistry 30, 2058 (1965).

Polyamide) sind die Ausbeuten jedoch ziemlich gering (27–34 %).

Durch Alkylierung mit Aziridiniumsalzen konnte z. B. Indol in Tryptamin und 2-Methylindol mit 80- bis 90-proz. Ausbeute in 2-Methyltryptamin überführt werden [1d]. Da Diäthyl-lithiomalonat mit *N*-Phenäthylaziridin nur in Gegenwart von überschüssigem Malonester reagiert, wird wahrscheinlich auch hier intermediär ein Aziridiniumion gebildet [1e].



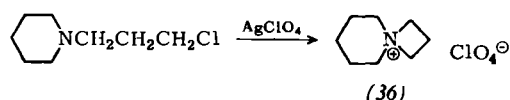
Bei der Hydrierung von Aziridiniumsalzen wird die C–N⁺-Bindung gespalten [26]. Auf diese Weise können in α -Stellung zum Stickstoffatom stehende geminale Dimethylgruppen erzeugt werden [79].



3. Azetidinumsalze

Über Azetidinumsalze ist wenig bekannt; sie sind ziemlich stabil, ihre Darstellung bereitet jedoch häufig Schwierigkeiten. Anscheinend ist auch hier ihre biologische Aktivität geringer als die der Aziridiniumsalze [80]. Die meisten Synthesen und Reaktionen der Azetidinumsalze entsprechen denjenigen ihrer Aziridiniumanalogen.

Die erste Beschreibung einer Azetidiniumverbindung stammt von Gabriel [81]. Daß unter den heftigen Bedingungen dieser Synthese keine Dimerisierung ab-



[79] N. J. Leonard u. R. Lambert, unveröffentlicht.

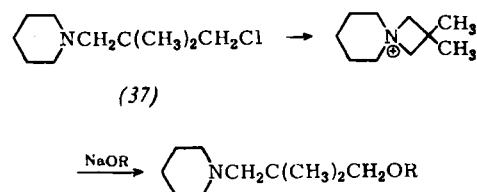
[80] Siehe [5], dort Teil 2, S. 908.

[81] S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2381 (1896).

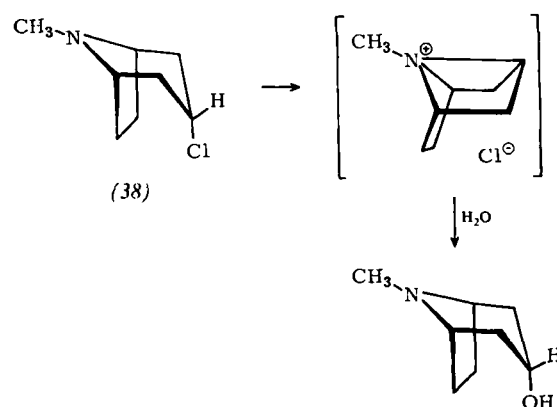
läuft, konnte durch Überführung des Gabrielschen Chlorids in das Perchlorat (36) und durch die unabhängige Synthese [82] von (36) mit Silberperchlorat gezeigt werden.

3.1. Azetidinumsalze als reaktive Zwischenstufen

Das γ -Chloramin (37) wird schneller alkyliert als Neopentylchlorid. Hierfür sind nach Wheatley[†] und Cheney [83] intermediär auftretende Azetidiniumionen verantwortlich.



Azetidiniumionen verursachen wahrscheinlich auch die bei der Solvolyse von Tropanylchlorid (38) beobachtete Konfigurationserhaltung [84]. In Übereinstimmung mit den Grobschen Fragmentierungsregeln [85] zerfällt das epimere Chlorid unter Verlust des Chloratoms.



3.2. Synthese von Azetidinumsalzen

Azetidinumsalze können durch Alkylierung direkt aus 1-Alkylazetidinen dargestellt werden. Die zu dieser Synthese erforderlichen Vorstufen erhält man durch Cyclisierung sekundärer Amine, die über eine geeignete austretende Gruppe in γ -Stellung verfügen müssen, sowie durch Reduktion von β -Lactamen und Malonimiden [11].

Auch die bislang nur auf indirektem Weg [87] zugänglichen 3,3-disubstituierten Azetidinumsalze konnten

[82] N. J. Leonard u. D. A. Durand, J. org. Chemistry 33, 1322 (1968).

[83] W. B. Wheatley u. L. C. Cheney, J. Amer. chem. Soc. 74, 1359 (1952).

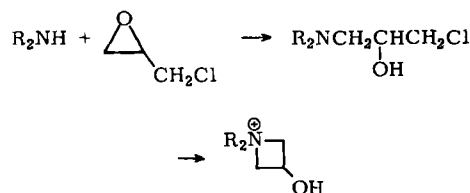
[84] S. Archer, M. R. Bell, T. R. Lewis, J. W. Schulenberg u. M. J. Unser, J. Amer. chem. Soc. 80, 4677 (1958).

[85] a) C. A. Grob, Experientia 13, 126 (1957); b) C. A. Grob: Theoretical Organic Chemistry, Report on the Kekulé-Symposium. Butterworth, London 1958, S. 114.

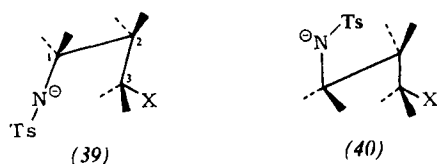
[86] A. G. Anderson u. M. T. Wills, J. org. Chemistry 33, 2123 (1968).

[87] a) E. Testa, L. Fontanella, L. Mariana u. G. F. Christiani, Liebigs Ann. Chem. 633, 56 (1960); b) E. Testa, A. Bonati, G. Pagani u. E. Gatti, ibid. 647, 92 (1961).

vor kurzem durch eine Cyclisierungsreaktion gewonnen werden^[86]. Eine weitere Darstellungsmethode besteht in der direkten Cyclisierung von tertiären Aminen^[111]; so wurde das monomere^[89] 3-Hydroxyazetidiniumchlorid aus sekundärem Amin und Epichlorhydrin synthetisiert^[88].

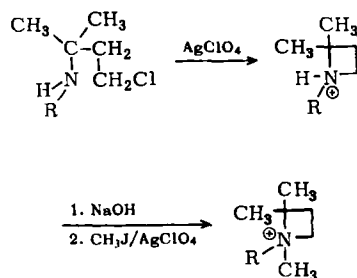


Leider verläuft die Cyclisierung nur sehr langsam, und Nebenreaktionen wie Fragmentierung und Eliminierung können deshalb eine wichtige Rolle spielen. Wie das folgende Beispiel zeigt, werden diese Konkurrenzreaktionen durch die sterischen Anforderungen der Substituenten stark beeinflusst^[90]. Die zur Cyclisierung sowie zur Fragmentierung führenden Konformationen eines Sulfonamidaniums sind in (39) bzw. (40) wiedergegeben. Sind die Substituenten am Stickstoffatom voluminös, dann ist die Konformation (40) von geringerer Bedeutung als bei einfachen Aminen, und die Cyclisierung wird bevorzugt. Durch symmetrische *gem.* Substitution an C-2 oder C-1 in (39) wird die



Cyclisierungsgeschwindigkeit wahrscheinlich kaum verändert, die Stabilität des Reaktionsprodukts sollte jedoch dadurch vergrößert werden^[91]. *threo*-Substituenten sollten sich auf das Verhältnis von Cyclisierung zu Fragmentierung nur wenig auswirken.

Primäre Chloride können durch Silberperchlorat cyclisiert werden^[82]; der erste Reaktionsschritt ist nach eintägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur beendet. Die Ausbeuten sind fast quantitativ, Neben-



[88] a) L. Niemilowicz, *Mh. Chem.* 15, 118 (1894); b) B. Rothstein u. K. Binovic, *C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci.* 236, 1050 (1953).

[89] J. H. Ross, D. Baker u. A. T. Coscia, *J. org. Chemistry* 29, 824 (1964).

[90] W. R. Vaughan, R. S. Klonowski, R. S. McElhinney u. B. R. Millward, *J. org. Chemistry* 26, 138 (1961).

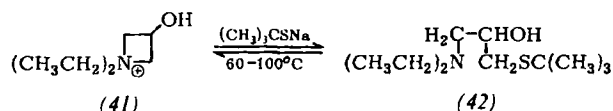
[91] Eine allgemeine Diskussion über den Einfluß *gem.* Methylgruppen siehe a) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal u. G. A. Morrison: *Conformational Analysis*. Wiley, New York 1965, S. 191; b) N. L. Allinger u. V. Zalkow, *J. org. Chemistry* 25, 701 (1960), und dort zitierte Literatur.

produkte werden bei dieser niedrigen Reaktionstemperatur nicht gebildet. Dieselbe Methode ist auch zur Darstellung von Bis-azetidiniumsalzen benutzt worden^[92].

3.3. Reaktionen von Azetidiniumsalzen

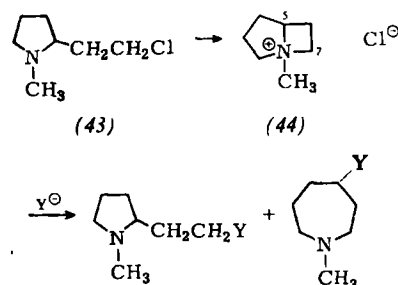
3.3.1. Ringöffnung durch nucleophile Reagentien

Die Umsetzung von monocyclischen Azetidiniumsalzen vom Typ (41) mit nucleophilen Reagentien [(CH₃)₃CSNa, R₂NH, R₃N, KOC₆H₅, KCN] ist von Gaertner untersucht worden^[93]. In allen Fällen tritt die Ringöffnung leicht ein; das Chlorid (41) ist, im Gegensatz zu Aziridiniumperchloraten, siedendem Methanol gegenüber stabil. Man sollte erwarten, daß



die tertiären γ -Amino-Derivate (42) wieder zum Ausgangsmaterial cyclisieren. Das wird auch tatsächlich für eine Verbindung vom Typ (42) [Cl statt SC(CH₃)₃] beobachtet. Die Gleichgewichtskonstanten für die Cyclisierung von Alkoholen sind ca. 50-mal größer als diejenigen ihrer Acetate.

Auch in bicyclischen Systemen, wie beispielsweise (44), kommt es zu nucleophilen Ringöffnungen^[94], die den Umlagerungen von Chlormethylpyrrolidinen und Chlorpiperidinen (s. Abschnitt 2.2.2) entsprechen. Da man sowohl für das γ -Chloramin (43) als auch für das unabhängig synthetisierte Azetidiniumsalz (44) das gleiche Produktverhältnis feststellt, entsteht wahrscheinlich aus (43) durch innere nucleophile Substitution zunächst das Ion (44), aus dem dann durch Angriff von Y⁻ an C-5 das ringerweiterte und durch Reaktion an C-7 das direkt substituierte Produkt gebildet wird.



Ähnliche Ringöffnungen durch Substitution sind auch an tricyclischen Systemen wie (45)^[95] und (46)^[95-97] beobachtet worden. Im letzteren Fall

[92] K. Morizawa et al., *Japan. Pat.* 4787 (16. 3. 1966); *Chem. Abstr.* 65, 730 (1966).

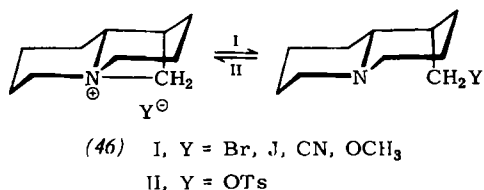
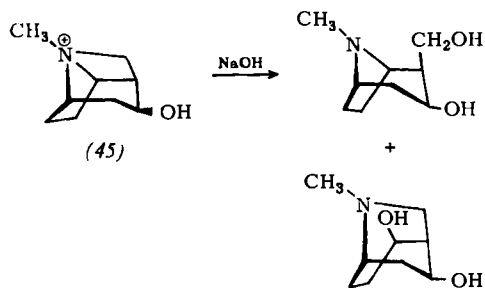
[93] V. R. Gaertner, *J. org. Chemistry* 33, 523 (1968).

[94] A. Ebnöther u. E. Jucker, *Helv. chim. Acta* 47, 745 (1964).

[95] G. Fodor, N. Mandava u. I. Weisz, *Tetrahedron* 24, 2357 (1968).

[96] G. Fodor, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1040 (1966).

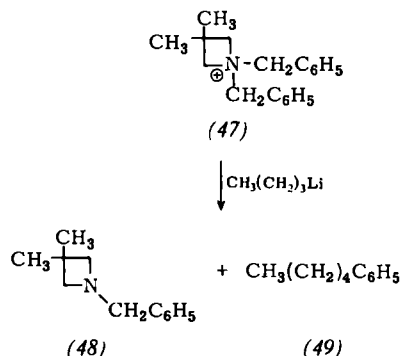
[97] O. E. Edwards, G. Fodor u. L. Marion, *Canad. J. Chem.* 44, 13 (1966).



hängt das Gleichgewicht zwischen cyclischer und offener Form vom nucleophilen Reagens ab [96].

Mit dieser Reaktion verwandt ist die zur Polymerisation führende Dimerisierung, in der freie Azetidine als nucleophile Reagentien fungieren. Dieser Prozeß ist jedoch nicht von so großer Bedeutung wie bei den Aziridiniumsalzen. *N,N*-Dimethylazetidiniums Salze polymerisieren ziemlich leicht, dagegen sind die Diäthylsalze relativ stabil [98].

Eine Ausnahme ist die Reaktion von (47) mit *n*-Butyllithium. Statt der nucleophilen Ringöffnung wird die Benzylposition angegriffen, und es entstehen, außer Nebenprodukten, die Verbindungen (48) und (49) [99].



3.3.2. Basen-katalysierte Eliminierungen und Umlagerungen

Im Gegensatz zu den bicyclischen Systemen, die nucleophil substituiert werden, beobachtet man bei α -Methylgruppen enthaltenden Azetidiniums Salzen Eliminierungen [82, 100], da sie die Voraussetzungen für einen E2-Eliminierungsmechanismus optimal erfüllen [101]. Wie Schema 3 für Verbindung (50) [82] zeigt,

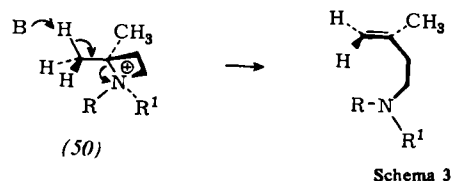
[98] C. F. Gibbs u. C. S. Marvel, J. Amer. chem. Soc. 56, 725 (1934); 57, 1137 (1935).

[99] A. G. Anderson u. M. T. Wills, J. org. Chemistry 32, 3241 (1967).

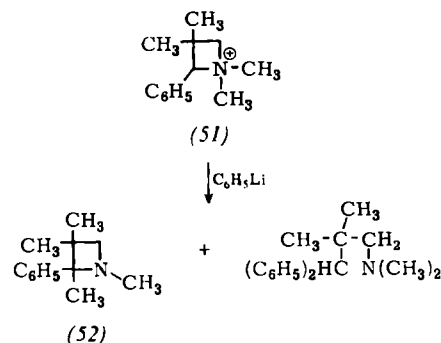
[100] M. Kohn u. J. Giacconi, Mh. Chem. 28, 461 (1907); M. Kohn u. O. Morgenstern, ibid. 28, 479 (1907).

[101] Andere, schwer abwägbare Faktoren, die durch die Besonderheiten der starren gespannten bicyclischen Systeme oder durch die Beteiligung anderer Eliminierungsabläufe entstehen, sind möglicherweise auch wichtig [102].

kann jedes der sechs Wasserstoffatome der Methylgruppen die für diesen Reaktionsablauf erforderliche *trans*-coplanare Anordnung einnehmen [102]. Neben der ähnlichen Geometrie von Grund- und E2-Übergangszustand trägt auch die Spannung des Vierrings dazu bei, die Aktivierungsenergie für die Eliminierung so weit zu senken, daß kein anderer Prozeß damit konkurrieren kann.

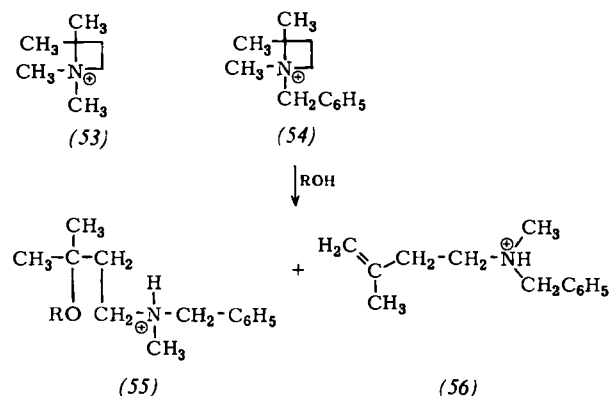


Mit starken Basen wie Phenyllithium oder Kaliumamid bildet (51) hauptsächlich das ringgeöffnete Produkt; als Nebenprodukt entsteht durch eine Stevens-Umlagerung das Azetidin (52) [103]. Bei der Reaktion dieses gespannten Ringsystems spielt möglicherweise die Umwandlung eines Ylids in ein ringgeöffnetes Carben eine Rolle.



3.3.3. Über Aminocarboniumionen verlaufende Reaktionen

S_N1 -artige Ringöffnungen werden bei Azetidiniums-seltener als bei Aziridiniumionen beobachtet. Mit Verbindung (53) ist beispielsweise weder Solvolyse [82, 104] noch Ringerweiterung gelungen, obwohl geminale Methylgruppen derartige Reaktionen fördern. Aus dem reaktionsfreudigeren *N*-Benzyl-Derivat (54)

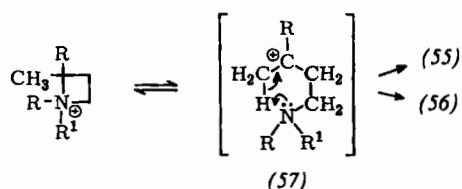


[102] J. F. Bunnett, Angew. Chem. 74, 731 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 225 (1962).

[103] A. G. Anderson u. M. T. Wills, J. org. Chemistry 33, 536 (1968).

[104] Die Methanolyse eines 3-Hydroxyazetidiniums Salzes schlug ebenfalls fehl [93].

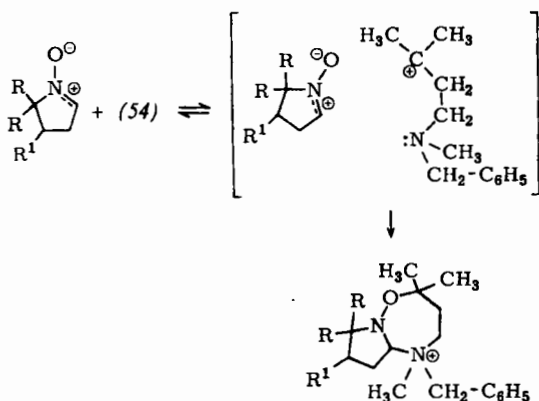
kann man durch Spaltung der N⁺-C-2-Bindung zwei Produkte erhalten^[82]; das ist wegen des vergrößerten Abstandes (1.60 Å, durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt) zwischen dem Stickstoff- und dem C-Atom 2 von Interesse^[105]. Bei Versuchen, den Azetidiniumring mit Aceton oder Acetonitril zu öffnen, konnte als einziges Produkt das Olefin (56) isoliert werden, das nur mit 1/3 der Geschwindigkeit von (55) entstand. Dieser Reaktionsablauf wird verständlich, wenn man annimmt, daß über ein intermediäres Aminocarboanion (57) durch konkurrierende S_N1- und E1-Prozesse die beobachteten Produkte entstehen.



Es kommt weder zur Ringerweiterung noch zur Bildung von Olefinen mit nicht-endständigen Doppelbindungen, weil die zur Produktbildung erforderliche intramolekulare Wasserstoffverschiebung kinetisch kontrolliert ist. Das Olefin kann auch in einem E2-Prozeß gebildet werden, bei dem eine katalytische Menge Base das Wasserstoffatom von der Methylgruppe zum Stickstoffatom überträgt.

3.3.4. Dipolare Additionen

Wie schon erwähnt, werden weder Aceton noch Acetonitril in 1,2-dipolarer Addition an Azetidiniumsalze addiert. Ist jedoch die Triebkraft für eine polare Spaltung der N⁺-C-Bindung eines Azetidiniumsalzes genügend groß, wie z. B. bei der N-Benzyl-Verbindung (54), können mit Nitronen 1,3-dipolare Additionen vom Typ ④⁺ + 3 → ⑦⁺ ablaufen^[82].



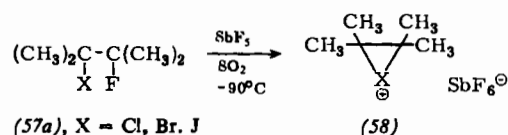
4. Andere Heterocyclen

Halogeniumionen sind oft als reaktive Zwischenstufen postuliert worden^[106], und vor kurzem konnte gezeigt werden, daß diese Spezies in stark sauren Lö-

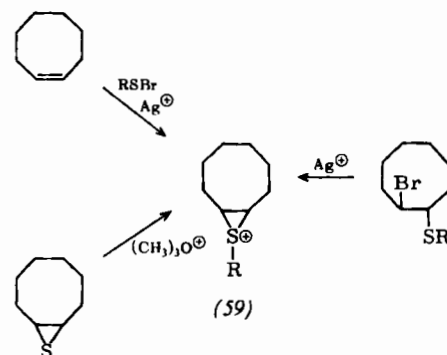
[105] C. L. Moret u. L. M. Trefonas, J. heterocyclic Chem. 5, 149 (1968).

[106] P. B. D. de la Mare u. R. Bolton: Electrophilic Additions to Unsaturated Systems. Elsevier, New York 1966, S. 86.

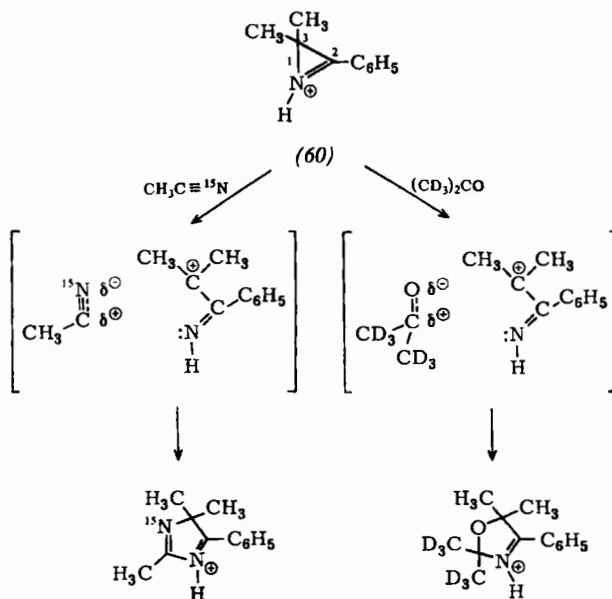
sungen beständig sind^[107]. Eine Lösung von (57a) in SbF₅/SO₂ zeigt im NMR-Spektrum nur ein Signal, wie es für das symmetrische Ion (58) zu erwarten ist.



Auf mehreren Wegen gelang die Synthese der Episulfoniumpikrylsulfonate des Cyclooctens^[108]. Ähnlich wie bei Aziridiniumsalzen wird die ungewöhnliche Stabilität dieser Verbindungen wahrscheinlich durch Kondensation des Dreirings an einen Ring mittlerer Größe bewirkt. *trans*-Addition von Dimethylsulfid an (59) führt zur Ringöffnung.



Das in situ mit Perchlorsäure erzeugte Aziriniumperchlorat (60) reagiert in 1,2-dipolarer Addition mit Aceton und Nitrilen (Schema 4)^[72]. Auch für diese Addition steht der Reaktionsablauf noch nicht genau fest; in Schema 4 werden der Einfachheit halber nur Simultanprozesse verwendet.



Schema 4

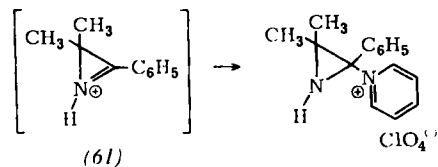
[107] G. A. Olah u. J. M. Bollinger, J. Amer. chem. Soc. 89, 4744 (1967); Überblick siehe bei G. A. Olah u. C. U. Pittman jr. in V. Gold: Advances in Physical Organic Chemistry. Academic Press, New York 1966, Bd. 4, S. 305.

[108] a) D. J. Pettitt u. G. K. Helmkamp, J. org. Chemistry 28, 2932 (1963); b) D. J. Pettitt u. G. K. Helmkamp, ibid. 29, 2702 (1964); c) G. K. Helmkamp, B. A. Olsen u. D. J. Pettitt, ibid. 30, 676 (1965).

Durch geometrische Eigenschaften der Verbindungen verursachte Unklarheiten im Reaktionsgeschehen konnten durch Isotopenmarkierung aufgeklärt werden. Abbaureaktionen und Analyse der NMR- und Massenspektren der Abbauprodukte ergaben die in Schema 4 dargestellte Isotopenverteilung. Diese Ergebnisse zeigen, daß in beiden Fällen die N⁺-C-3-Bindung des Aziriniumringes gespalten wird.

Wie die Reaktion eines freien Azirins mit Pyridiniumperchlorat zeigt, ist die nucleophile Addition an die Doppelbindung eines 1-Aziriniumkations möglich [72], im Gegensatz zu dem Verhalten der Aziridiniumsalze. Mit Aniliniumperchlorat [109] und mit Perchlorsäure in Methanol [72] reagiert das zunächst gebildete Kation (61) jedoch nach Zugabe des nucleophilen Reagens

[109] N. J. Leonard, E. F. Muth u. V. Nair, J. org. Chemistry 33, 827 (1968).



unter Spaltung der 1,2-Bindung. Möglicherweise werden auch die in Gegenwart von Acylchloriden [110], Säureanhydriden [111] und Carbonsäuren [111] beobachteten Umlagerungen der 1-Azirine durch die Bildung von Aziriniumkationen eingeleitet.

Eingegangen am 9. Dezember 1968 [A 725]
Übersetzt von Dr. H. Hopf, Karlsruhe

[110] F. W. Fowler u. A. Hassner, J. Amer. chem. Soc. 90, 2875 (1968).

[111] S. Sato, H. Kato u. M. Ohta, Bull. chem. Soc. Japan 40, 2938 (1967).

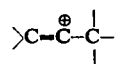
Säurekatalysierte Cyclodimerisierungen über Vinylkationen als Zwischenstufen⁽¹⁾

Von K. Griesbaum^[*]

Die elektrophile Addition von Chlor- und Bromwasserstoff an Allen und von Bromwasserstoff an Methylacetylen bei -70 °C liefert neben den einfachen Markownikoff-Addukten cis- und trans-1,3-Dihalogen-1,3-dimethylcyclobutan. Diese offenbar über Vinylkationen ablaufenden Cyclodimerisierungsreaktionen eröffneten neue kurze Wege für die Synthese von Cyclobutan-, Cyclobuten- und Bicyclobutanderivaten ausgehend von technisch leicht zugänglichen Substraten.

1. Einleitung

Vinylkationen wurden lange Zeit als besonders energiereich und instabil angesehen. Diese noch in neueren Lehrbüchern vertretene Ansicht [2] ist wahrscheinlich auf die Trägheit von Vinylhalogeniden gegenüber Silbernitrat in alkoholischer Lösung zurückzuführen [3].



[*] Priv.-Doz. Dr. K. Griesbaum
Carl Engler- und Hans Bunte-Institut
für Mineralöl- und Kohleforschung der Universität
75 Karlsruhe, Kaiserstraße 12

[1] Auszug aus der Habilitationsschrift von K. Griesbaum, Universität Karlsruhe 1968.

[2] Siehe z.B. R. L. Shriner, R. C. Fuson u. D. J. Curtin: The Systematic Identification of Organic Compounds. Wiley, New York 1956, 4. Aufl., S. 141.

[3] Als Test für die Existenz von Vinylkationen ist diese Reaktion unzureichend, da eine sehr starke Vinylchlorid-Bindung gelöst werden müßte. Die bevorzugte Protonierung von Allen an einem der Enden des kumulierten Systems durch Säuren könnte dagegen den umgekehrten Schluß nahelegen, daß nämlich Vinylkationen bevorzugt gebildet werden. Man kann sich deshalb nicht damit begnügen, nur einen Parameter zu betrachten, sondern es müssen sowohl die kinetischen als auch die thermodynamischen Faktoren berücksichtigt werden.

[4] a) C. A. Grob u. G. Czeh, Helv. chim. Acta 47, 194 (1964); L. L. Miller u. D. A. Kaufman, J. Amer. chem. Soc. 90, 7282

In den letzten Jahren wurden jedoch andere Wege beschritten, um die Existenz von Vinylkationen nachzuweisen. Obwohl es noch nicht gelungen ist, sie in Substanz oder mit Sicherheit spektroskopisch in Lösung zu erfassen, gibt es heute überzeugende Argumente dafür, daß sie bei vielen Reaktionen als Zwischenstufen auftreten. Beispiele für solche Reaktionen sind die Solvolyse von Arylvinyl-^[4a] und Cyclopropylvinylhalogeniden^[4b], von Vinyltrifluormethansulfonaten^[4c], Homoallenyl^[4d] und Homopropargyl-tosylaten und -bromsulfonaten^[4e], die Nitrosierung einiger Vinylamine^[5] und vor allem einige elektrophile Additionen an Alkine^[6-9] und an Allen^[10].

(1968); b) S. A. Sherrod u. R. G. Bergman, ibid. 91, 2115 (1969); M. Hanack u. T. Bässler, ibid. 91, 2117 (1969); c) P. J. Stang u. R. Summerville, ibid. 91, 4600 (1969); d) R. S. Bly u. S. U. Kook, ibid. 91, 3292, 3299 (1969); e) J. W. Wilson, ibid. 91, 3238 (1969).

[5] D. Y. Curtin, J. A. Kampmeier u. B. R. O'Connor, J. Amer. chem. Soc. 87, 863 (1965).

[6] R. W. Bott, C. Eaborn u. D. R. M. Walton, J. chem. Soc. (London) 1965, 384.

[7] D. S. Noyce, M. A. Matesich, O. P. Melvyn u. D. Schiavelli, J. Amer. chem. Soc. 87, 2295 (1965).

[8] R. C. Fahey u. D. J. Lee, J. Amer. chem. Soc. 88, 5555 (1966).

[9] R. E. Peterson u. J. E. Dudley, J. Amer. chem. Soc. 88, 4990 (1966).

[10] Zusammenfassung dieser Reaktionen siehe K. Griesbaum, Angew. Chem. 78, 953 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 933 (1966).