

BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN VOL. 43 1443—1450 (1970)

**Umwandlung von Aldehyden in 2-monosubstituierte Aziridine.
Reduktion von α -Chlor, Brom- und Sulfonyloxynitilen
mit Lithiumaluminiumhydrid**

Kunihiro ICHIMURA^{*1} und Masaki OHTA

Laboratorium für Organische Chemie, Tokio Institut für Technologie, Tokio, Meguro-ku, Ookayama

(Eingegangen am 20. September, 1969)

The reductive cyclization of α -chloro, bromo- and sulfonyloxycarbonitriles are described. α -Chlorocarbonitriles were reduced by lithium aluminum hydride to afford aziridines in sufficient yields. The Walden inversion was found to take place in the course of the reductive cyclization of *S*- α -chloroisocapronitrile. We have found the two-step conversion of aldehydes to 2-monosubstituted aziridines which consists of treating aldehydes with benzenesulfonyl chloride and alkali cyanide to form α -benzenesulfonyloxycarbonitriles which are reduced by lithium aluminum hydride to the corresponding aziridines. The reduction of α -bromocarbonitriles with the hydride yielded *prim.* amines together with the aziridines.

Die allgemeinen und bis jetzt benutzbarsten Darstellungsmethoden der Aziridine wurde von Gabriel und Wenker entdeckt.¹⁾ Im Nachteil sind jedoch in manchen Fällen diese beiden Verfahren, weil es sich dabei um die geringere Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe und um die unangenehm heftigen Reaktionsbedingungen handelt. In diesem Standpunkte ist es erforderlich, diese reaktionsfreudigen Heterocyclen, die zur Herstellung der stickstoffhaltigen Verbindungen als benutzbare Ausgangsstoffe dienen können, unter mildereren Bedingungen durch Umwandlungen der zugänglicheren funktionellen

Gruppe darzustellen.

Vor kurzem sind einige modifizierte Verfahren zur Umwandlungen von Olefinen in Aziridine beschrieben, die auf den Anlagerung von Jodisocyanat,²⁾ Nitrosylchlorid³⁾ oder Dichlorurethan⁴⁾ an Olefine beruhen.

In dieser Arbeit sollen Umwandlungen der Aldehyde in 2-monosubstituierte Aziridine durch die Reduktion von α -Chlor, Brom- und Sulfonyloxynitilen mit Lithiumaluminiumhydrid beschrieben werden, und die Stereospezifität des reduktiven Ringschlusses wird aus den folgenden ersichtlich.

*1 Neue Anschrift: Institut für Polymer- und Faserforschung, Yokohama, Kanagawa-ku, Sawatari 4.

1) P. E. Fanta, "Heterocyclic Compounds with Three- and Four-membered Rings, Part 1," Interscience, New York, London (1964), S. 524.

2) A. Hassner, M. E. Lober und C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **32**, 540 (1967).

3) G. L. Closs und S. J. Brois, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 6068 (1960).

4) T. A. Foglia und D. Swern, *J. Org. Chem.*, **31**, 3625 (1966); **32**, 75 (1967).

TABELLE 1. AZIRIDINE DURCH REDUKTION DER α -CHLORNITRILE

R	Molverhältnis LAH/Nitril	Ausbeute	Kp (°C/mmHg)	Analysenwert Gef N (Ber N)%
<i>n</i> -C ₃ H ₇	1.3	82%	114—118	16.18 (16.45)* ¹
<i>i</i> -C ₃ H ₇	1.0	72	103—105	16.54 (16.45)
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	1.0	62	100/40	11.02 (11.02)
C ₆ H ₅ CH ₂	1.0	58	117.5/22* ²	
C ₆ H ₅	1.0	46	97—99/13* ³	
(CH ₂) ₅ C(CH ₂) ₂ NH* ⁵	1.0	68	160* ⁴	

*¹ Gef (Ber) : C, 70.36 (70.52); H, 13.14 (13.02) %.

*² Ber Kp: 78°C/3 mmHg. *N*-(*p*-Nitrobenzoyl)-Derivat: Schmp 86—90°C (Ber Schmp 85.5—86.5°C).¹¹

*³ Ber Kp: 88—90°C/9 mmHg. ^{14b} 2-Chlor-2-phenyläthylamin-Pikrat: Schmp 147—148.5°C (Ber Schmp 147.5—148.5°C).¹²

*⁴ Ber. Kp: 158°C.²⁷ *N*-Phenylthiocarbamoyl-Derivat: Schmp 98—103°C (Ber Schmp 104.7°C).¹³

*⁵ 1-Chlorcyclohexylcarbonitrile wurde reduziert.

Ergebnisse und Diskussion

Reduktion von α -Chlornitriilen mit Lithiumaluminiumhydrid.⁵⁾ Die nur wenig bekannte Bildungsweise der Aziridine hatten Booseré⁶⁾ und Theunis⁷⁾ mitgeteilt, die auf der Einwirkung des Äthylmagnesiumbromids auf einige α -Chlornitrile beruht.

Bei der Umsetzung von sonstigen α -Chlornitriilen mit Grignard-Reagenzien beobachtet man doch nicht immer die Entstehung der Aziridine. Beispielsweise bildet sich nur beträchtliche Menge der harzigen Substanz bei der Reaktion des Chloracetonitrils⁸⁾ wie des α -Chlorphenylacetonitriles⁹⁾ mit Phenylmagnesiumbromid neben der anderen wenigen Umsetzungsprodukte.

Auf Grund der verwandtschaftlichen Reaktionsweise von Grignard-Reagenzien mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) war mit dem letzteren ein analoger Reaktionsverlauf unter Bildung von Aziridinen zu erwarten.¹⁰⁾

5) K. Ichimura und M. Ohta, Dieses Bulletin, **40**, 432 (1967).

6) O. de Booseré, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **32**, 26 (1923); *Chem. Zentr.*, **1928**, III, 1161.

7) M. Theunis, *Bull. Sci. Acad. Roy. Belg.*, **5**, 12, 786 (1926); *Chem. Zentr.*, **1927**, I 889.

8) L. Mathus, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **34**, 285 (1925); *Chem. Abstr.*, **20**, 739 (1926).

9) I. A. Smith, *Ber.*, **71B**, 634 (1938).

10) a) W. G. Brown, "Organic Reactions," Vol. 6, Wiley (1959), S. 469; b) N. G. Gaylord, "Reduction with Complex Metal Hydrides," Interscience, New York (1956).

11) D. V. Kashelkar und P. E. Fanta, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 4930 (1960).

12) F. Wolfheim, *Ber.*, **47**, 1440 (1914).

13) P. B. Tabular und P. E. Fanta, *J. Org. Chem.*, **24**, 526 (1959).

Bei der Reaktion von α -Chlorvaleronitril mit LAH in Äther bei —5—0°C erhält man, wie erwartet, 2-(*n*-Propyl)aziridin in 82%-iger Ausbeute. Andere 2-monosubstituierte Aziridine konnten in analoger Weise in den befriedigenden Ausbeuten erhalten werden, was in der Tabelle 1 angeführt ist.

Die analogen Ergebnisse hatte schon Krieger mitgeteilt,¹⁴⁾ worüber wir nach unseren Versuchen kennengelernt haben.*²

Er reduzierte mit Erfolg α -Chlornitrile des bicyclischen Heptens und Heptans mit LAH unter Bildung der *spiro*-Aziridine.

Im Gegensatz dazu hatte Wagner-Jauregg bei der LAH-Reduktion des 2-Chlor-3-cyclohexylaminopropionitril nur das entsprechende 1,3-Diamin isoliert.^{15),*3}

Was die Reaktionsmechanismen betrifft, kann man zwei Reaktionsfolgen zweckmäßig in Betracht

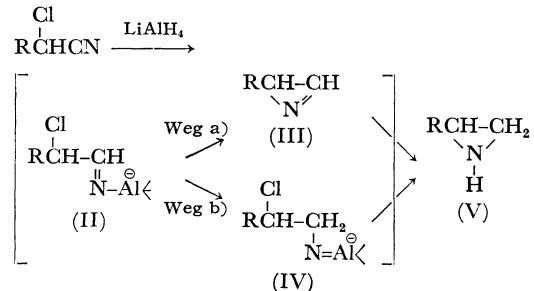


Fig. 1. Die mögliche Reaktionsfolge der reduktiven Cyclisierungsreaktion.

14) H. Krieger, *Suomen Kemistilhti*, **B 36**, 68 (1963).

*² Wir sind Dr. H. Krieger für die Anweisung seines experimentellen Resultats¹⁴⁾ dankbar.

15) Th. Wagner-Jauregg, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 1237 (1961).

*³ Wir danken Professor Th. Wagner-Jauregg für die Anweisung seiner Arbeit.

ziehen.

Der Weg a) beruht auf dem Ringschluß des α -Chloraldimin-Derivates (II) in Azirin (III) und der anschließenden Reduktion mit dem Metallhydrid in Aziridin. Der alternative Weg b) besteht in der Reduktion vom α -Chlornitril unter Bildung des α -Chloramin-Derivates (IV), das dann in Aziridin zum Ringschluß gebracht würde.

Im Weg a) kommt es daher auf die Entstehung des ungesättigten Azirins als das Zwischenprodukt an, einige von welcher Klasse isolierbar¹⁶⁾ und in der Tat mit LAH in Aziridin übergeführt sind.¹⁷⁾ Um die Entstehung dieses Zwischenprodukts, Azirins, zu bestätigen, haben wir die Reduktion von α -Chlorisovaleronitril mit Unterschluß von LAH ausgeführt, aber die charakteristische infrarote Bande von Azirin bei etwa 1730—1780 cm^{-1} ¹⁶⁾ keinesfalls beobachtet.

Brown und sein Mitarbeiter hatten eine wertvolle Umwandlung der Nitrit-Gruppe in die entsprechenden Aldehyde mittels Lithiumtriäthoxyaluminohydrids mitgeteilt.¹⁸⁾ In der Umwandlung bildet sich offenbar das Aldimin-Derivat vor der Hydrolyse. Bei der Anwendung dieses Reagens an α -Chlornitril erwartet man also die Entstehung des α -Chloraldimin-Derivats, das nach der Reaktionsfolge a) Azirin liefern könnte.

Wenn man α -Chlorphenylacetonitril mit diesem Reduktionsmittel unterhalb 0°C behandelt, konnte man auch in diesem Fall keine Bildung des Azirins mittels des IR-Spektrums aufdecken, und *dl*-2,3-Diphenylbernsteinsäuredinitril selber wurde in geringerer Ausbeute isoliert.

Diesen Ergebnissen nach mag die Cyclisierungsreaktion im Weg b) stattfinden und wird also als eine

modifizierte Gabrielsche Reaktion bezeichnet.

Hinsichtlich des sonstigen Beispiels derartigen Cyclisierungsreaktion des Nitrits in Aziridin hatten Stork und seine Mitarbeiter beobachtet, daß bei der Einwirkung von LAH auf ein Glycidnitrit neben einem Aminoalkohol ein Aziridinylcarbinol entsteht.¹⁹⁾ Bei der Umwandlung in Aziridinylcarbinol spielt die Epoxid-Gruppe als eine abspaltende Gruppe die Hauptrolle, gerade sowie Chloratom in der Reduktion der α -Chlornitrile. Sie hatten die Reaktionsfolge als intramolekulare *trans*-Eliminierung gezeichnet, ohne experimentellen Nachweis.

Beim Weg b) handelt es sich dann um die Frage, ob sich die Cyclisierungsreaktion der α -Chlornitrile wie in der Gabrielschen oder Wenkerschen Methode über die stereospezifische *trans*-1,3-Eliminierungsreaktion stattfinden würde.²⁰⁾ Um diese Aufgabe zu lösen, haben wir optisch aktives α -Chlornitril synthetisiert und mit LAH reduziert.

Das optisch aktive α -Chlornitril, *S*- α -Chlorisocapronitril, wird wie in Fig. 2 dargestellt. Bekanntlich werden α -Aminosäure im allgemeinen mit Nitrosylhalogenid in die entsprechenden α -Halogen-carbonsäure unter der Beibehaltung der sterischen Orientierung der Substituenten übergeführt, mit Ausnahme von Valin und *iso*-Leucin.²¹⁾

Die so erhaltene *S*- α -Chlorisocapronsäure wurde über das Säurechlorid ins Säureamid umgewandelt, das mittels Phosphorpentoxyds unter Bildung des *S*- α -Chlorisocapronsäurenitrits entwässert wurde.

Das so erhaltene α -Chlorisocapronitrit, das sich mit Sicherheit in dem *R*-System befindet, wurde unterhalb 0°C mit LAH versetzt, und in 78%-iger Ausbeute entsteht 2-*iso*-Butylaziridin von $[\alpha]_D$

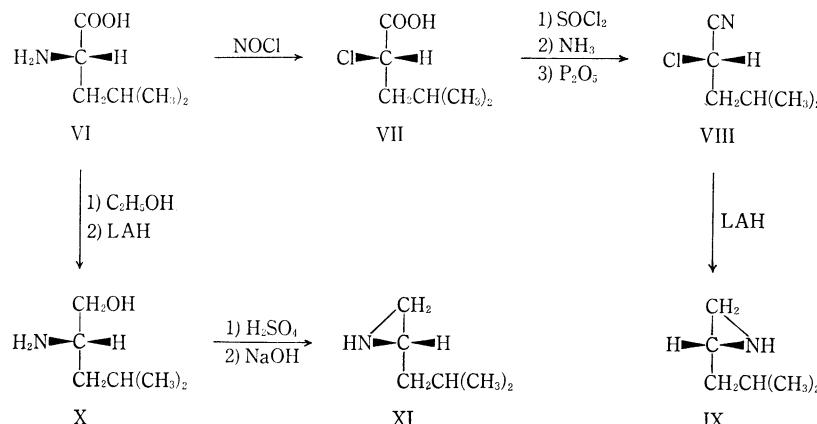


Fig. 2. LAH-Reduktion des optisch aktiven α -Chlornitrils.

16) G. Smolinsky, *J. Org. Chem.*, **27**, 3557 (1962).

17) a) D. J. Cram und M. J. Hatch, *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 33 (1953); b) S. Eguchi und Y. Ishii, *Dieses Bulletin*, **36**, 1434 (1963).

18) H. C. Brown und C. P. Garz, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 1085 (1964).

19) G. Stork, W. S. Warrel und J. J. Pappas, *ebd.*, **82**, 4315 (1960).

20) A. Weissberger und H. Bach, *Ber.*, **64**, 1095 (1931); **65**, 631 (1932).

21) J. P. Greenstein und M. Winitz, "Chemistry of Amino Acids," Vol. I, Wiley, New York (1961), S. 152.

TABELLE 2. α -BENZOLSULFONYLOXYNITRILE (XII)

R	Ar	M	Kp ($^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$), [Schmp]	Ausb. %	Analysenwert			Ber			
					Gef C	H	N	C	H	N	
a)	H	C ₆ H ₅	K	191/12	72	49.35	3.88	7.11	48.72	3.58	7.10
b)	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	Na	172.5—173/3	79	55.57	5.47	6.13	55.21	5.47	5.86
c)	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	K	154—156.5/2	73	56.39	5.71	6.02	55.21	5.47	5.86
d)	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	Na	146—148/2	40	56.63	6.03	5.23	56.91	5.97	5.53
e)	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	K	56—57	57	62.93	4.84	4.82	62.70	4.88	4.88
f)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	K	58—59 ^{*1}	73						
g)	C ₆ H ₅	p-CH ₃ C ₆ H ₄	K	Ö1 ^{*2}	70						
h)	p-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	K	Ö1	—						

^{*1} Ber Schmp 57.5—58.5°C.^{*2} Umgewandelt in α -Chlorophenylacetonitrile bei der Umsetzung mit Lithiumchlorid.

+20.6°.

Um die absolute Konfiguration des Aziridins ins klare zu bringen, haben wir *S*-2-*iso*-Butylaziridin über *L*-Leucinol nach dem Verfahren von Tsuboyama synthetisiert,²²⁾ und das so gebildete optisch aktive Aziridin zeigt $[\alpha]_D$ —26.4°.

Man kann auf dem Grunde dieser Ergebnisse schließen, daß das bei der Reduktion vom α -Chlornitril entstehende Aziridin die R-Chiralität hat, und daß also die Waldensche Umlagerung bei der Reduktionsstufe stattfindet.

Reduktion von α -Sulfonyloxytrilen mit Lithiumaluminiumhydrid. Die synthetischen Anwendungen der oben beschriebenen reduktiven Cyclisierungsreaktion sind jedoch zur Synthese der Aziridin wegen der geringeren Ausbeuten an den α -Chlornitrilen und besonders wegen der heftigen Reaktionsbedingungen zur Herstellung der Nitrile so beschränkt, daß man die Verfahren zweckmäßig modifizieren sollte.

Wohlbekannt ist die Tatsache, daß sich Sulfonsäurealkylester sogleich wie Alkylhalogenid verhalten. Das veranlaßt uns dazu, α -Sulfonyloxytril mit LAH zu reduzieren, unter Erwartung der Bildung der Aziridine, indem die Hydrogenolyse des Sulfonsäureesters mittels LAH eine Prozedur ist, die Hydroxy-Gruppe mit Wasserstoff auszutauschen.²³⁾

Die Herstellung von α -Sulfonyloxytril unter Benutzung des Sulfonylchlorids, Alkalicyanids und Aldehyds ist schon von einigen Arbeitern mitgeteilt.²⁴⁾ Wir setzten die wäßrige Lösung des Alkalicyanids in Acetonitril-Lösung des Aldehyds und Chlorids unterhalb 0°C zu, und das α -Benzolsulfonyloxytril wurde in befriedigenden Ausbeuten

erhalten, was man in Tabelle 2 ersichtlich ist.

Im allgemeinen sind die von aromatischen Aldehyden ausgehenden α -Sulfonyloxytrile bei Raumtemperatur zersetzblich. Beim Fall von Anisaldehyd beobachtete man jedoch bei erniedrigter Temperatur nach der flüchtigen Bildung der kristallinen Masse das beträchtliche Zerfließen und konnte das α -Sulfonyloxytril keinesfalls isolieren.

Im Gegensatz dazu sind die von aliphatischen Aldehyden stammenden α -Sulfonyloxytrile bei Raumtemperatur haltbar und unzersetzt destillierbar.

Interessant ist die Abwesenheit der Nitrilbande in den IR-Spektren der α -Sulfonyloxytrile, gerade wie im Fall von α -Acyloxytrilen.²⁵⁾ Diese α -Sulfonyloxytrile zeigen die charakteristischen Banden bei 1380, 1190, 1180, 1095, 930—1100, und 710—730 cm^{-1} .

Bei der Einwirkung von Alkalicyanid auf Benzolsulfonylchlorid und α , β -ungesättigte Aldehyde, Crotonaldehyd und Zimtaldehyd, konnte man keine gereinigten Verbindungen erhalten. Das Reaktionsgemisch zeigte keine Bande des Sulfonsäureesters.

TABELLE 3 AZIRIDINE DURCH REDUKTION VON α -SULFONYLOXYNITRILEN (XII)

R	Molverhältnis LAH/Nitril	Ausbeute %	Kp ^{*2}	Molverhältnis		
				LAH/Nitril	Ausbeute %	Kp ^{*2}
a)	i-C ₃ H ₇	1.0	20—40 (30) ^{*1}	100—108		
b)	n-C ₃ H ₇	1.0	0 (68) ^{*1}	—		
c)	n-C ₃ H ₇	1.5	61	113—116		
d)	t-C ₄ H ₉	1.5	68	113—116		
e)	C ₆ H ₅ CH ₂	1.0	0	—		
f)	C ₆ H ₅ CH ₂	1.5	53	113—115/18		
g)	C ₆ H ₅	1.5	59	95—98/13		

^{*1} Polymeres Produkt.^{*2} s Table 1.22) S. Tsuboyama, Dieses Bulletin, **35**, 1004 (1962).

23) Ref. 10b, S. 855.

24) a) J. Lichtenberger und Ch. Franze, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1948**, 995; b) R. M. Dadson und M. W. Turner, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 4517 (1951); c) E. C. Taylor, G. A. Berchtold, N. A. Geockner und F. G. Strohmann, *J. Org. Chem.*, **26**, 2715 (1961).

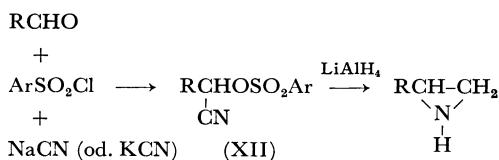
25) L. J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules," Wiley, New York (1958), S. 226.

Methansulfonylchlorid kann zur Herstellung der entsprechenden α -Sulfonyloxynitrile nicht dienen.

Die Einwirkung des Alkalicyanids und Benzolsulfonylchlorids auf Cyclohexanon und Aceton wurde versagt.

Nach der Reduktion des α -Benzolsulfonyloxyvaleronitrils (XIIb) mit äquimolarem LAH polymerisiert das Reaktionsprodukt beim Erhitzen unter Bildung vom Polyäthylenimin, im Gegensatz zur Reduktion der α -Chlornitrile. Um diese Phänomene handelt es sich auch bei den Fällen von α -Sulfonyloxyisovaleronitril (XIIc) und 2-Phenylpropionitril (XIIe) bei Benutzung von äquimolarem LAH.

Die Polymerisierung der Aziridine verursachen bekanntlich mancherlei electrophile Reagenzien. Im vorliegenden Fall kann also α -Sulfonyloxy-nitril selbst als das Initiator dienen. Wenn man 2-*iso*-Butylaziridin in Gegenwart eines Tropfens des α -Benzolsulfonyloxyisovaleronitrils zu destillieren versucht, entsteht Polyäthylenimin, wie erwartet, und das Aziridin kann nicht mehr übergehen.



Diese unangenehmen Phänomene können bei Benutzung des anderthalbmolaren Metallhydrids vermieden werden, und 2-monosubstituierte Azidine werden in befriedigenden Ausbeuten erhalten, was in Tabelle 3 angeführt ist.

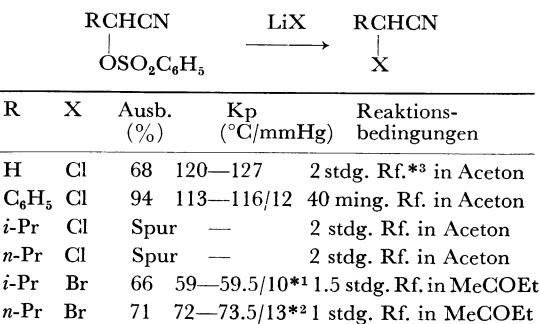
Die Frage, ob sich die Hydroxy-Gruppe oder Acyloxy-Gruppe auch als die abspaltende Gruppe zur Bildung der Aziridine verhalten könnte, ist für synthetische Anwendung interessant. Bekanntlich sind α -Cyanhydrin und Acyloxynitril nur in β -Aminoalkohol mittels LAH reduziert.²⁶⁾ Wir haben auch diese Tatsache bei der Reduktion von α -Acetoxyisovaleronitril beobachtet, das nur den entsprechenden β -Aminoalkohol liefert.

Reduktion von α -Bromnitriten mit Lithium-aluminiumhydrid. Unter Erwartung der Bildung der α -Chlornitril kocht man α -Benzolsulfonyloxy-phenylacetonitril mit Lithiumchlorid in Aceton und erhält in guter Ausbeute α -Chlorphenylacetonitril. Diese Umwandlung kann man auf α -Benzolsulfonyl-oxycetonitril anwenden.

Beim Erhitzen des α -Benzolsulfonyloxyisovaleronitril mit Lithiumchlorid in Aceton wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Beim längeren Erhitzen des Nitrils in DMF mit Lithiumchlorid entsteht β -Methylcrotonitril in 53%-iger Ausbeute.

Durch Anwendung dieses Typs der Substitutions-reaction mittels Lithiumbromids gelang uns, die α -Sulfonyloxynitrile in α -Bromnitrile umzuwandeln. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 angeführt.

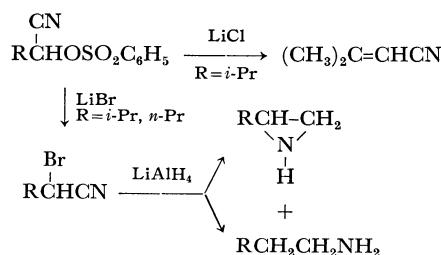
TABELLE 4 α -HALONITRILE DURCH EINWIRKUNG
VON LITHIUMHALOGENID AUF α -SULFONYLOXYNITRILE



*1 Gef (Ber): C, 38.89 (37.06); H, 5.34 (4.97); N, 8.57 (8.65) %.

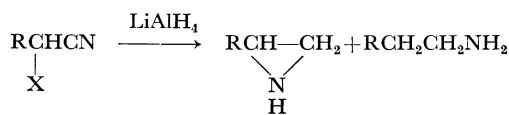
*² Gef (Ber): C, 37.83 (37.02); H, 5.28 (4.97); N, 8.27 (8.65) %.

*3 Rf.: Rückfluß.



Wenn man α -Bromnitril mit äquimolarem LAH versetzt, beobachtet man bemerkenswerterweise die Entwicklung des Wasserstoffs und die Entstehung des Polyäthylenimins beim Erhitzen zur Destillieren. Wie im Fall der vorher erwähnten Reduktion der α -Benzolsulfonyloxy-nitrile werden α -Bromnitrile bei Benutzung von anderthalbmolarem LAH mit Erfolg in destillierbares Produkt umgewandelt. Nach der gaschromatographischen Analyse fanden wir, daß das Reaktionsprodukt aus dem 2-monosubstituierten Aziridin und dem entsprechenden *prim.* Amin besteht. Die Ergebnisse der gaschromatographischen Analyse bei der Reduktion der α -Chlor- und Sulfo-

TABELLE 5. REDUKTIONSPRODUKTE



R	X	Produktsverhältnis	
		Aziridin	prim. Amin
<i>n</i> -Pr	Cl	100	0
<i>n</i> -Pr	OSO ₂ C ₆ H ₅	100	0
<i>n</i> -Pr	Br	43	57
<i>i</i> -Pr	Cl	97	3
<i>i</i> -Pr	OSO ₂ C ₆ H ₅	100	0
<i>i</i> -Pr	Br	30	70
<i>i</i> -Bu	Br	34	64
<i>t</i> -Bu	OSO ₂ C ₆ H ₅	100	0

26) Ref. 10b, S. 742.

nyloxynitriilen sind auch in Tabelle 5 angeführt.

Wie man in Tabelle 5 sehen kann, sind die Produktsverhältnisse von dem Substituenten (R) und der abspaltenden Gruppe (X) abhängig, und im Fall des α -Bromnitriils entsteht das *prim.* Amin in größeren Mengen.

Das ist offenbar, daß bei der Bildung des *prim.* Amins es sich nicht um die hydrogenolytische Ringöffnung des Aziridins handelt. Denn bei der Reduktion des α -Sulfonyloxynitriils beobachtet man keine Bildung des *prim.* Amins.

Um die weiteren Kenntnisse der Reaktionsfolge zu gewinnen, haben wir die LAH-Reduktion des optisch aktiven α -Bromnitriils ausgeführt.

Wie im Fall des α -Chlornitriils wird *S*- α -Bromisocapronsäurenitril über die *S*- α -Bromsäure durch die Entwässerung des entsprechenden α -Bromamids hergestellt. Beim Zugeben des α -Bromnitriils auf die LAH-Aufschämmung beobachtet man die Entwicklung des Wasserstoffs und isoliert die Reduktionsprodukte, die gaschromatographisch mit 2-*iso*-Butylaziridin und 4-Methylpentylamin identifiziert werden. Durch die präparativen Gaschromatographie fraktioniert man 2-*iso*-Butylaziridin, das $[\alpha]_D^{25} +25.5^\circ$ zeigt.

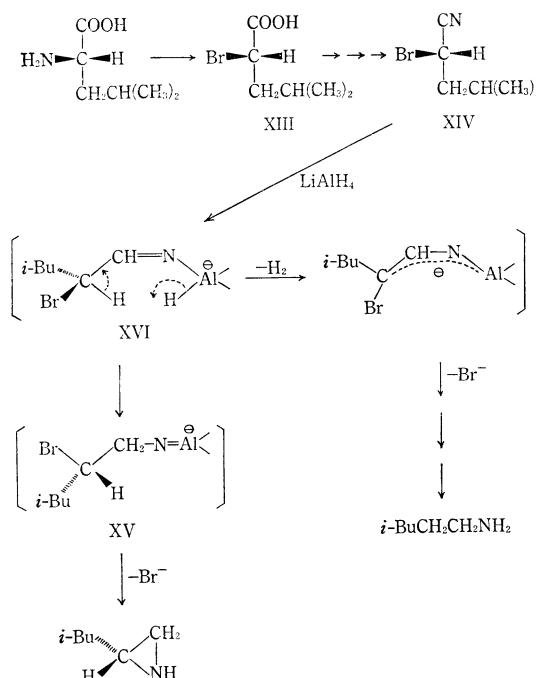


Fig. 3. LAH-Reduktion des optisch aktiven α -Bromnitriils.

Das *prim.* Amin bildet sich daher wahrscheinlich über die in Fig. 3 angegebene Zwischenstufe (XVI) unter Entwicklung des Wasserstoffs, während das Aziridin nach der Sättigung der Nitril-Gruppe so durch die *trans*-Eliminierung entsteht, wie im Fall des α -Chlornitriils.

Beschreibung der Versuche²⁴

Ausgangsmaterial. Die folgenden α -Chlornitriile wurden durch Chlorierung der entsprechenden Cyanhydrine hergestellt. α -Chlorvaleronitril vom Kp 158—161°C in 33%-iger Ausbeute (bezogen auf Butyraldehyd). α -Chlorisovaleronitril vom Kp 152—155.5°C in 57%-iger Ausbeute. α -Chlorcaprylnitril vom Kp 104.5—105°C/16 mmHg in 20%-iger Ausbeute. 1-Chlor-2-phenylpropionitril vom Kp 77.5—79.5°C/13 mmHg. 1-Chlorcyclohexancarbonitril wurde nach der Stevenschen Methode erhalten.²⁷⁾

Reduktion vom α -Chlornitril mit Lithiumaluminimumhydrid. 2-(*n*-Propyl)aziridin (*eine typische Prozedur zur Herstellung der Aziridine*). Man setzt in die Suspension von 2.50 g (66 mmol) Lithiumaluminimumhydrid in 25 ml Äther 5.90 g α -Chlorvaleronitril in 10 ml Äther tropfenweise unter gutem Rühren und Eis-Kochsalzkühlung zu. Dabei riecht es schon nach dem charakteristischen Aziridin. Nach dem einigstündigen Rühren bei Raumtemperatur setzt man 0.5 g Natriumhydroxyd zu und zersetzt dann das Gemisch vorsichtig mit Wasser unter Eis-Kochsalzkühlung. Nach dem Filtrieren der anorganischen Absätze trocknet man die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat ab und entäthert mittels 20 cm Kolonne. Man destilliert den Rückstand und erhält 3.50 g 2-(*n*-Propyl)aziridin vom Kp 114—118°C. Alle Aziridine, die in analoger Weise hergestellt werden, zeigen die charakteristische Bande in IR-Spektren bei 3050 und 3200 cm^{-1} .

Reduktion des α -Chlorvaleronitrils mit Unterschub von Lithiumaluminimumhydrid. Man setzt die Suspension von 0.45 g in 30 ml Äther teilweise in die ätherische Lösung von 5.00 g α -Chlorvaleronitril unter Eis-Kochsalzkühlung zu und röhrt das Gemisch 2 Std bei Raumtemperatur. Nach vorsichtigem Zersetzen des Metallkomplexes und nach dem Freisetzen der anorganischen Absätze trocknet man die ätherische Lösung mit Natriumhydroxyd ab und entäthert. Im IR-Spektrum dieses Rückstandes tritt weder die Absorptionsbande des Azirins (etwa 1740 cm^{-1}) noch die des Aziridins (3050 und 3200 cm^{-1}).

Reduktion von α -Chlorphenylacetonitril mit Lithiumtriäthoxyaluminimumhydrid. Man setzt 2.00 g Essigsäureäthylester in 8 ml Äther in die Suspension von 0.58 g Lithiumaluminimumhydrid in 12 ml Äther unterhalb 0°C zu. Danach tropft man 2.30 g α -Chlorphenylacetonitril in 8 ml Äther in das Reaktionsgemisch unterhalb 0°C ein, röhrt 3 Std bei Raumtemperatur und läßt das Gemisch zwei Tage stehen. Man zersetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser, trennt die ätherische Schicht ab und trocknet sie mit Kaliumhydroxyd ab. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhält man den braunen Rückstand, aus dem man 0.33 g farblose Kristalle des *dl*- α , β -Diphenylbernsteinsäuredinitrils vom Schmp. 163—164.5°C isoliert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmelzen sie bei 164.5—166°C. (Ber Schmp 164°C). Gef: C, 82.94; H, 4.57; N, 12.33%.

Der von Diphenylbernsteinsäuredinitril freigesetzte

²⁴ Die berichteten Kochpunkte und Schmelzpunkte sind aus Beilsteinschem Handbuch zitiert.

²⁷⁾ C. L. Stevens und T. H. Coffield, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 103 (1951).

Rückstand zeigt keine infrarote Absorption von Phenylazirin.

S- α -Chlorisocapronsäure. Man löst 52.5 g L-Leucinol in 800 ml 6N HCl ein und setzt Natriumnitrit in kleinen Portionen in die Lösung unterhalb 0°C unter Eis-Kochsalzkühlung und gutem Rühren zu. Nach einhalbständigem Rühren bei -8°C und dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur sättigt man die gelbe Lösung mit Kochsalz ab und äthert die organische Schicht fünfmal aus. Nach Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat entäthert man sie unter verm. Druck. Man erhält 35.5 g S- α -Chlorisocapronsäure vom Kp 110–113°C/13 mmHg. Bei nochmaligem Destillieren siedet die Säure bei 112–114°C/10 mmHg. n_{D}^{20} 1.4412. $[\alpha]_D^{20}$ -24.6° (c 5, EtOH).

S- α -Chlorisocapronylchlorid. Nach gelindem Rückfluß von 18.5 g α -Chlorisocapronsäure und 31.0 g Thionylchlorid erhält man 14.4 g S- α -Chlorisocapronylchlorid vom Kp 71°C/28 mmHg.

S- α -Chlorisocapronamid. In 200 ml konz. Ammoniak tropft man Dioxan (20 ml)-Lösung von 14.4 g S- α -Chlorisocapronsäurechlorid bei 0–5°C unter Rühren und Eis-Kochsalzkühlung, röhrt 30 Min das Gemisch bei 0°C und untscht die abgeschiedenen Kristalle ab. Man erhält 10.00 g S- α -Chlorisocapronamid vom Schmp 88–90°C. Nach Umkristallisieren der Kristalle aus wäßrig. Methanol schmelzen sie bei 91–91.5°C. $[\alpha]_D^{20}$ -46.9° (c 2, EtOH). Gef: C, 48.62; H, 7.99; N, 9.66%. Ber für $C_6H_{12}NOCl$: C, 48.16; H, 8.09; N, 9.36%.

S- α -Chlorisocapronitril. Nach Mischen des verpulverten 5.0 g S- α -Chlorisocapronamid mit 7.2 g Phosphorperoxyd erhitzt man das Gemisch unter vermindertem Druck über bloßer Falmme, und 3.6 g S- α -Chlorisocapronitril geht über und siedet bei 60.0°C/13 mmHg. n_{D}^{20} 1.4291. $[\alpha]_D^{20}$ -20.0° (c 2, EtOH). Gef: C, 54.96; H, 7.54; N, 10.41%. Ber für $C_6H_{10}NCl$: C, 54.76; H, 7.62; N, 10.65%.

S-2-Isobutylaziridin. Man setzt 1.75 g S- α -Chlorisocapronitril in die Aufschämmung von 0.52 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Äther unterhalb -5°C. Nach einständigem Rühren bei Raumtemperatur fügt man 4 g Natriumhydroxyd zu, zersetzt das Metallkomplex mit 10 ml Wasser bei etwa 5°C unter gutem Rühren und Eis-Kochsalzkühlung. Man filtriert den Niederschlag ab und wäscht ihn dreimal mit Äther. Die vereinigte ätherische Lösung wird über Kaliumhydroxyd abgetrocknet, und nach Abdestillieren des Äthers bei gewöhnlichem Druck mittels 20 cm Kolonne erhält man 1.03 g rohes S-2-Isobutylaziridin, das bei nochmaligem Destillieren bei 130–131°C siedet. n_{D}^{20} 1.4267. $[\alpha]_D^{20}$ +20.6° (c 1.828, Bzl).

R-2-Isobutylaziridin. Man versetzt 6.1 g L-Leucinol in 10 ml Wasser mit 5.7 g konz. Schwefelsäure und 10 ml Wasser und destilliert Wasser unter verm. Druck bei etwa 135°C ab. Das so gebildete Sulfonsäureester wird mit 10.5 g Natriumhydroxyd in 30 ml Wasser versetzt und erhitzt. Das Aziridin geht zusammen mit Wasser über. Die wäßrige Schicht wird mit Kaliumhydroxyd abgesättigt und dreimal mit Äther ausgezogen. Die Auszüge wird mit Kaliumhydroxyd abgetrocknet und entäthert. R-2-Isobutylaziridin siedet bei 130–134°C und beträgt 3.80 g. n_{D}^{20} 1.4270. $[\alpha]_D^{20}$ -26.4° (c 1.828, Bzl). (Ber, n_{D}^{20} 1.4242, $[\alpha]_D^{20}$ -24.6° (c 1.828, Bzl)).²²

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der α -Sulfonyloxynitrile. Man versetzt äquimolares Benzol-

sulfonylchlorid und frisch destilliertes Aldehyd in Acetonitril und kühlt die Lösung bis auf -10°C ab. Unter gutem Rühren setzt man konz. wäßr. Lösung (30–40%) von 1.05 mol. Natrium- oder Kaliumcyanid unterhalb 0°C zu und röhrt eine Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Wasser versetzt, und das abgeschiedene Öl mit Methylenchlorid ausgezogen und mit Wasser gewaschen. Nach Abtrocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der Auszüge erhält man das α -Benzolsulfonyloxynitril als den Rückstand, der durch Vakuumdestillieren oder Umkristallisieren gereinigt wird.

Reduktion des α -Benzolsulfonyloxynitrils mit Lithiumaluminiumhydrid. Man reduziert α -Benzolsulfonyloxynitrile und arbeitet so gleich wie α -Chloronitrile auf. Für die in Äther nur schwer lösliche Sulfonyloxynitrile dient Tetrahydrofuran als besseres Lösungsmittel.

α -Acetoxyisovaleronitril. Man führt 12.5 g frisch destilliertes Isobutyraldehyd in das Cyanhydrin in gewöhnlicher Weise über, das mit 50 ml Acetanhydrid in der Gegenwart der katalytischer Mengen der ρ -Toluolsulfosäure über Nacht umgesetzt. Ausbeute, 9.3 g, Kp 82°C/13 mmHg. n_{D}^{20} 1.4115. Gef: C, 60.80; H, 7.86; N, 10.45%. Ber für $C_7H_{11}NO_2$: C, 59.55; H, 7.86; N, 9.92%.

Reduktion des α -Acetoxyisovaleronitril mit Lithiumaluminiumhydrid. Man behandelt 7.0 g α -Acetoxyisovaleronitril mit 3.8 g Lithiumaluminiumhydrid in Äther in üblicher Weise und erhält 2.07 g 1-Amino-3-methylbutanol-2. Kp 101°C/44 mmHg. n_{D}^{20} 1.4447. Gef: C, 64.75; H, 8.07; N, 12.58%. Ber für $C_{12}H_{18}N_2O_2$: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.61%.

α -Chlorphenylacetetonitril. Man kocht 30 g α -Benzolsulfonyloxyphenylacetetonitril und 7.6 g Lithiumchlorid 2 Std in 120 ml Wasser, extrahiert zweimal mit Äther und trocknet über Magnesiumsulfat ab. Ausbeute, 15.6 g. Kp 113.5–116.0°C/12 mmHg (Ber Kp 108–110°C/5 mmHg).

β -Methylcrotononitril. Man erhitzt 6.8 g α -Benzolsulfonyoxyisovaleronitril und 1.8 g Lithiumchlorid in Dimethylformamid 8 Std. bei 130–140°C. Die Lösung wird mit Wasser versetzt, und man zieht mit Äther aus und erhält 1.24 g β -Methylcrotononitril. Kp 142°C (Ber, Kp 140–142°C). (Gef: C, 73.88; H, 9.11; N, 16.50%).

α -Bromisovaleronitril. Man kocht 15.0 g α -Benzolsulfonyoxyisovaleronitril und 8.2 g Lithiumbromid 1.5 Std, in 50 ml wasserfreies Methyläthylketon unter Rückfluß und erhält nach üblichem Arbeiten 6.7 g α -Bromisovaleronitril vom Kp 59–59.5°C/13 mmHg. n_{D}^{20} 1.4595. Gef: C, 38.89; H, 5.34; N, 8.57%. Ber für C_5H_8NBr : C, 37.06; H, 4.97; N, 8.65%.

α -Bromvaleronitril. Man erhält das Bromnitril in oben beschriebener Weise in 71%-iger Ausbeute. Kp₁₃ 72–73.5°C. n_{D}^{20} 1.4594. Gef: C, 37.83; H, 5.28; N, 8.27%. Ber für C_5H_8NBr : C, 37.06; H, 4.97; N, 8.65%.

Reduktion von α -Bromvaleronitril mit Lithiumaluminiumhydrid. Man setzt die ätherische Lösung von 7.94 g (0.045 mol) α -Brombutyronitril auf die Aufschämmung des 2.80 g (0.067 mol) Lithiumaluminiumhydrids in 40 ml Äther zu, wobei sich 0.018 mol Wasserstoff entwickelt. Nach der üblichen Aufarbeitung destilliert man die ätherische Lösung mit 30 cm Kolonne und erhält das Reduktionsprodukt vom Kp 100–118°C die 2.67 g beträgt und gaschromatographisch analysiert.

Reduktion von α -Bromisovaleronitril mit Li-

thiumaluminiumhydrid. Gerade wie im Fall des α -Bromvaleronitrils erhält man 1.90 g Reduktionsprodukt von K_p 90—113°C aus 7.13 g α -Bromisovaleronitril und 2.52 g Lithiumaluminiumhydrid.

Gaschromatographische Analyse der Reduktionsprodukte. Die rohen Reduktionsprodukte werden gaschromatographisch analysiert und die Auf trennung der Aziridine und der entsprechenden Amine lässt sich mittels Carbowax-20M-Säule erzielen. Säulenlänge 1.5 m, Trägergas Helium, Strömungsgeschwindigkeit etwa 70 ml/min. Jedes Aziridin hat die längere Retentionszeit als das entsprechende Amin. Die gebildeten *prim.* Amine werden durch den Vergleich der Retentionszeit der authentischen Probe identifiziert.

S- α -Bromisocapronsäure. Man löst 31.2 g L-Leucin und 85.8 g Kaliumnitrit unter gutem Rühren bei —5—0°C langsam zugesetzt wird. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur extrahiert man das abgeschiedene Öl viermals mit Äther. Nach Abtrocknen über Magnesiumsulfat der Auszüge destilliert man S- α -Bromisocapronsäure vom K_p 132—135°C/12 mmHg (Ber K_p 125—131°C/13 mmHg (der *dl*-Säure)). n_D^{20} 1.4665.

S- α -Bromisocapronsäurechlorid. Man kocht 25 g S- α -Bromisocapronsäure und 40 ml Thionylchlorid 3 Std. Ausbeute, 20 g. K_p 75—78°C/15 mmHg.

S- α -Bromisocapronsäureamid. Unter Eiskühlung und Rühren setzt man mit Dioxan verdünntes S- α -Bromisocapronsäurechlorid in konz. Ammoniak und röhrt eine Std unter Eiskühlung. Man erhält das α -Bromamid vom Schmp 117—118°C, das aus Wasser Äthanol umkristallisiert wird. Gef: C, 37.30; H, 6.17; N, 7.17%. Ber für $C_6H_{12}NOBr$: C, 37.13; H, 6.23; N, 7.22%.

S- α -Bromisocapronitril. Man erhitzt 9 g verpulvertes S- α -Bromisocapronsäureamid und 15 g Phosphorpentoxyd in vermindertem Druck und erhält man 7.3 g α -Bromnitril, das 80—81°C/13 mmHg siedet. n_D^{20} 1.4605. $[\alpha]_D^{20} -27.4^\circ$ (c 1.950, Bzl). Gef: C, 41.37; H, 5.74; N, 7.75%. Ber für $C_6H_{10}NBr$: C, 40.95; H, 5.73; N, 7.96%.

Reduktion von S- α -Bromisocapronitril mit Lithiumaluminiumhydrid. Man setzt 5.98 g S- α -Bromisocapronitril und 2.20 g Lithiumaluminiumhydrid in Äther in üblicher Weise um und erhält 1.31 g Produkt von K_p 120—126°C, der durch die oben genannten Carbowax-20M-Säule gaschromatographisch in 4-Methylpentylamin und 2-Isobutylaziridin im Verhältnisse 66 : 34 fraktioniert wird. N-Phenylcarbamoyl-Derivat des 4-Methylpentylamins, Schmp 84°C (Ber Schmp. 84°C). R-2-Isobutylaziridin, $[\alpha]_D^{20} +25.5^\circ$ (c 1.035, Bzl).