

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-mono-substituted 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 Heterocyklen, die zur Herstellung der stickstoffhaltigen Verbindungen als benutzbare Ausgangsstoffe dienen können, unter mildernden Bedingungen durch Umwandlungen der zugänglicheren funktionellen

Gruppe darzustellen.

Vor kurzem sind einige modifizierten 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

$\begin{array}{c} \text{RCHCl} \\ \\ \text{CN} \end{array} \xrightarrow{\text{LiAlH}_4} \begin{array}{c} \text{RCH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$				
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 CCH 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-Chlorcyclohexylcarbonitril wurde reduziert.

Ergebnisse und Diskussion

Reduktion von α -Chlornitrilen mit Lithiumaluminiumhydrid.⁵⁾ Die nur wenig bekannte Bildungsweise der Aziridine hatten Booséré⁶⁾ und Theunis⁷⁾ mitgeteilt, die auf der Einwirkung des Äthylmagnesiumbromids auf einige α -Chlornitrile beruht.

Bei der Umsetzung von sonstigen α -Chlornitrilen 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 -Chlorphenylacetonitrils⁹⁾ 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⁾

Bei der Reaktion von α -Chlorvaleronitril mit LAH in Äther bei $-5-0^\circ\text{C}$ 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

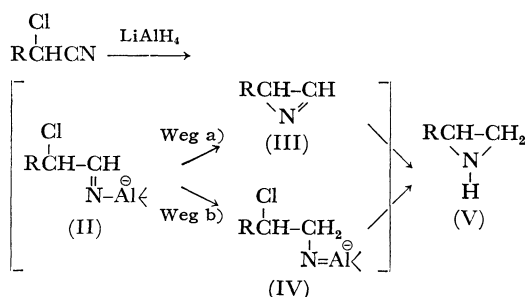


Fig. 1. Die mögliche Reaktionsfolge der reduktiven Cyclisierungsreaktion.

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.

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

6) O. de Booséré, *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).

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 Unterschuß von LAH ausgeführt, aber die charakteristische infrarote Bande von Azirin bei etwa 1730—1780 cm^{-1} ¹⁸⁾ keinesfalls beobachtet.

Brown und sein Mitarbeiter hatten eine wertvolle Umwandlung der Nitril-Gruppe in die entsprechenden Aldehyde mittels Lithiumtriäthoxyaluminumhydrids 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 geringer 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 Nitrils in Aziridin hatten Stork und seine Mitarbeiter beobachtet, daß bei der Einwirkung von LAH auf ein Glycidnitril 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 -Chlorisocapro-nitril, 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 -Chlorisocapronsäurenitrils entwässert wurde.

Das so erhaltene α -Chlorisocapronitril, 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 $[\alpha]_D$

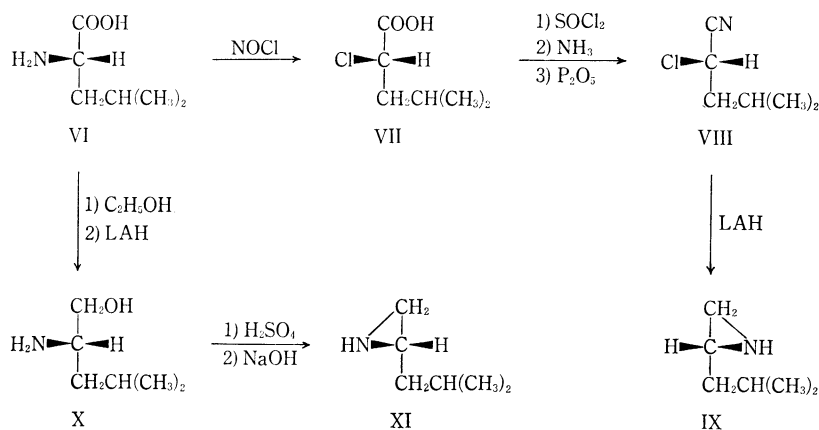


Fig. 2. LAH-Reduktion des optisch aktiven α -Chlornitrils.

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, *ibid.*, **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					
						Gef			Ber		
						C	H	N	C	H	N
a)	H	C_6H_5	K	191/12	72	49.35	3.88	7.11	48.72	3.58	7.10
b)	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	C_6H_5	Na	172.5—173/3	79	55.57	5.47	6.13	55.21	5.47	5.86
c)	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	C_6H_5	K	154—156.5/2	73	56.39	5.71	6.02	55.21	5.47	5.86
d)	$t\text{-C}_4\text{H}_9$	C_6H_5	Na	146—148/2	40	56.63	6.03	5.23	56.91	5.97	5.53
e)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	K	56—57	57	62.93	4.84	4.82	62.70	4.88	4.88
f)	C_6H_5	C_6H_5	K	58—59* ¹	73						
g)	C_6H_5	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	K	Ö1^{*2}	70						
h)	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	C_6H_5	K	Ö1	—						

*¹ Ber Schmp 57.5—58.5 $^{\circ}\text{C}$.*² Umgewandelt in α -Chlorphenylacetonitrile bei der Umsetzung mit Lithiumchlorid.+20.6 $^{\circ}$.

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 $[\alpha]_D -26.4^{\circ}$.

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 -Sulfonyloxynitrilen 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.

Wohl bekannt ist die Tatsache, daß sich Sulfonsäurealkylester sogleich wie Alkylhalogenid verhalten. Das veranlaßt uns dazu, α -Sulfonyloxynitril 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 -Sulfonyloxynitril 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 $^{\circ}\text{C}$ zu, und das α -Benzolsulfonyloxynitril wurde in befriedigenden Ausbeuten

erhalten, was man in Tabelle 2 ersichtlich ist.

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

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

Interessant ist die Abwesenheit der Nitrilbande in den IR-Spektren der α -Sulfonyloxynitrile, gerade wie im Fall von α -Acyloxynitrilen.²⁵⁾ Diese α -Sulfonyloxynitrile 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
a) $i\text{-C}_3\text{H}_7$	1.0	20—40 (30)* ¹	100—108
b) $n\text{-C}_3\text{H}_7$	1.0	0 (68)* ¹	—
c) $n\text{-C}_3\text{H}_7$	1.5	61	113—116
d) $t\text{-C}_4\text{H}_9$	1.5	68	113—116
e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1.0	0	—
f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1.5	53	113—115/18
g) C_6H_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. Strohmman, *J. Org. Chem.*, **26**, 2715 (1961).

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

nyloxynitrilen sind auch in Tabelle 5 angeführt.

Wie man in Tabelle 5 sehen kann, sind die Produktverhältnisse von dem Substituenten (R) und der absplittenden Gruppe (X) abhängig, und im Fall des α -Bromnitrils 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 -Sulfonyloxynitrils beobachtet man keine Bildung des *prim.* Amins.

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

Wie im Fall des α -Chlornitrils wird *S*- α -Bromisocaproensäurenitril über die *S*- α -Bromsäure durch die Entwässerung des entsprechenden α -Bromamids hergestellt. Beim Zugabe des α -Bromnitrils auf die LAH-Aufschlämmung 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 $[\alpha]_D^{+25.5^\circ}$ zeigt.

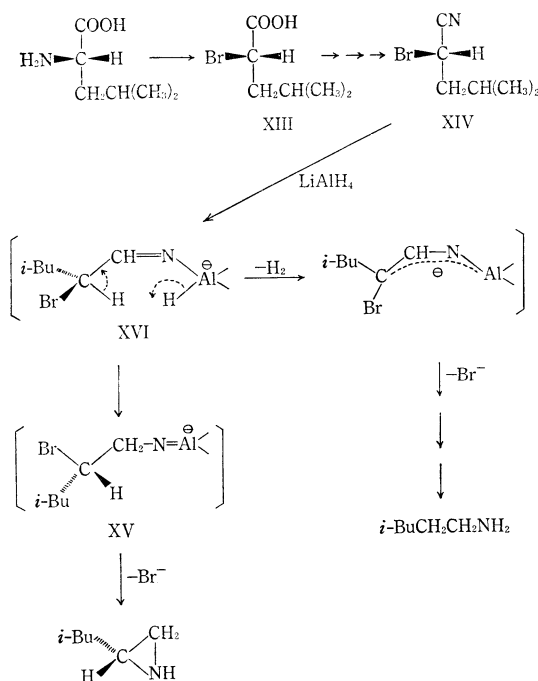


Fig. 3. LAH-Reduktion des optisch aktiven α -Bromnitrils.

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 -Chlornitrils.

Beschreibung der Versuche*4

Ausgangsmateriale. Die folgenden α -Chlornitrile 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-Chlorcyclohexanarbonitril wurde nach der Stevenschen Methode erhalten.²⁷⁾

Reduktion vom α -Chlornitril mit Lithiumaluminiumhydrid. 2-(*n*-Propyl)aziridin (eine typische Prozedur zur Herstellung der Aziridine). Man setzt in die Suspension von 2.50 g (66 mmol) Lithiumaluminiumhydrid 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 Unterschuß von Lithiumaluminiumhydrid. 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 rührt 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 Aziridins (etwa 1740 cm^{-1}) noch die des Aziridins (3050 und 3200 cm^{-1}).

Reduktion von α -Chlorphenylacetonitril mit Lithiumtriäthoxyaluminiumhydrid. Man setzt 2.00 g Essigsäureäthylester in 8 ml Äther in die Suspension von 0.58 g Lithiumaluminiumhydrid 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, rührt 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

*4 Die berechneten 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 einhalbstündigem 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. $[\alpha]_D^{18}$ -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 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, rührt 30 Min das Gemisch bei 0°C und unterschüttet die abgeschiedenen Kristalle ab. Man erhält 10.00 g S- α -Chlorisocapronamid vom Schmp 88–90°C. Nach Umkristallisieren der Kristalle aus wäbrig. Methanol schmelzen sie bei 91–91.5°C. $[\alpha]_D^{18}$ -46.9° (c 2, EtOH). Gef: C, 48.62; H, 7.99; N, 9.66%. Ber für C₈H₁₂NOCl: 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 Phosphorpentoxid erhitzt man das Gemisch unter vermindertem Druck über bloßer Flamme, und 3.6 g S- α -Chlorisocapronitril geht über und siedet bei 60.0°C/13 mmHg. n_D^{20} 1.4291. $[\alpha]_D^{17}$ -20.0° (c 2, EtOH). Gef: C, 54.96; H, 7.54; N, 10.41%. Ber für C₆H₁₀NCl: C, 54.76; H, 7.62; N, 10.65%.

S-2-Isobutylaziridin. Man setzt 1.75 g S- α -Chlorisocapronitril in die Aufschlammung von 0.52 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Äther unterhalb -5°C. Nach einstündigem 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. $[\alpha]_D^{15}$ +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. $[\alpha]_D^{17}$ -26.4° (c 1.828, Bzl). (Ber, n_D^{20} 1.4242, $[\alpha]_D^{15}$ -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 rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit Wasser versetzt, und das abgeschiedene Öl mit Methylchlorid 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 -Chlornitrile 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 katalytischen Mengen der *p*-Toluolsulfonsäure 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 C₇H₁₁NO₂: C, 59.55; H, 7.86; N, 9.92%.

Reduktion des α -Acetoxyisovaleronitrils 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 C₁₂H₁₈N₂O₂: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.61%.

α -Chlorphenylacetonitril. Man kocht 30 g α -Benzolsulfonyloxyphenylacetonitril 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 -Methylcrotonitril. Man erhitzt 6.8 g α -Benzolsulfonyloxyisovaleronitril 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 -Methylcrotonitril. 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 -Benzolsulfonyloxyisovaleronitril 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 C₅H₈NBr: 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 C₅H₈NBr: 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 Aufschlammung 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 Kp 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 Auftrennung 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 -Bromisocaprönsäure. Man löst 31.2 g L-Leucin und 85.8 g Kaliumnitrit unter gutem Röhren bei -5—0°C langsam zugesetzt wird. Nach einstündigem Röhren bei Raumtemperatur extrahiert man das abgeschiedene Öl viermals mit Äther. Nach Abtrocknen über Magnesiumsulfat der Auszüge destilliert man S- α -Bromisocaprönsäure vom Kp 132—135°C/12 mmHg (Ber Kp 125—131°C/13 mmHg (der *dl*-Säure)). n_D^{20} 1.4665.

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

S- α -Bromisocaprönsäureamid. Unter Eiskühlung und Röhren setzt man mit Dioxan verdünntes S- α -Bromisocaprönsäurechlorid 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 C₆H₁₂NOBr: C, 37.13; H, 6.23; N, 7.22%.

S- α -Bromisocaprönitrit. Man erhitzt 9 g verpulvertes S- α -Bromisocaprönsäureamid und 15 g Phosphoroxoxyd 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° (*c* 1.950, Bzl). Gef: C, 41.37; H, 5.74; N, 7.75%. Ber für C₆H₁₀NBr: C, 40.95; H, 5.73; N, 7.96%.

Reduktion von S- α -Bromisocaprönitrit mit Lithiumaluminiumhydrid. Man setzt 5.98 g S- α -Bromisocaprönitrit und 2.20 g Lithiumaluminiumhydrid in Äther in üblicher Weise um und erhält 1.31 g Produkt von Kp 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° (*c* 1.035, Bzl).