

GÜNTHER DREFAHL, KURT PONSOLD
und BRUNO SCHÖNECKER

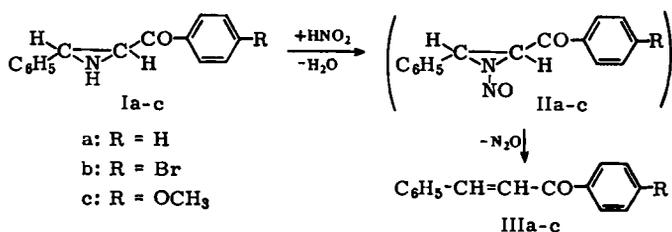
Über die Reaktion *N*-unsubstituierter Aziridine mit salpetriger Säure

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 2. März 1964)

Am Stickstoff nicht substituierte Aziridine reagieren mit salpetriger Säure zu den entsprechenden Olefinen und Distickstoffoxid. Die Reaktion wird zur Strukturaufklärung von Steroid-aziridinen herangezogen.

In der Literatur wurden unseres Wissens bis jetzt nur die Umsetzung von *N*-Nitroso-3-nitro-carbazol mit Äthylenimin¹⁾ und die Einwirkung von Nitrosylchlorid auf Äthylenimin²⁾ beschrieben. In beiden Fällen konnten als Endprodukte Äthylen und Distickstoffoxid nachgewiesen werden. Untersuchungen über die Reaktion anderer Aziridine liegen nicht vor.

Bei unseren Arbeiten über stickstoffhaltige Steroide und bei der Suche nach einer Nachweisreaktion für *N*-unsubstituierte Aziridine prüften wir die Einwirkung von salpetriger Säure auf die betreffenden Verbindungen. *trans*-2-Phenyl-3-benzoyl-aziridin (Ia)^{3,4)}, *trans*-2-Phenyl-3-[4-brom-benzoyl]-aziridin (Ib)^{3,4)} und *trans*-2-Phenyl-3-[4-methoxy-benzoyl]-aziridin (Ic)^{4,5)} lieferten bei der Umsetzung mit wäßriger Natriumnitritlösung in Eisessig glatt die entsprechenden α,β -ungesättigten Ketone IIIa–c, identifiziert durch Schmelzpunkte, Misch-Schmelzpunkte und IR-Spektren. Im Falle Ia wurde auch das erwartete Distickstoffoxid IR-spektroskopisch nachgewiesen. Als Zwischenprodukte der Reaktion treten gelbe, unter Gasentwicklung und Entfärbung zersetzliche Substanzen auf, wahrscheinlich die unbeständigen *N*-Nitroso-aziridine II²⁾.



1) C. L. BUMGARDNER, K. S. MCCALLUM und J. P. FREEMAN, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4417 [1961].

2) W. RUNDEL und E. MÜLLER, Chem. Ber. **96**, 2528 [1963].

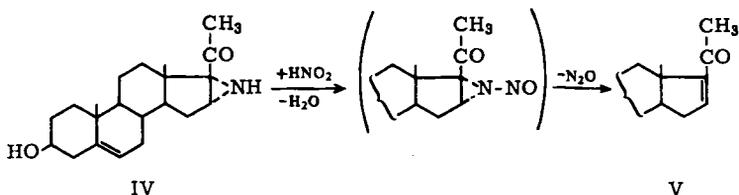
3) A. H. BLATT, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3494 [1939].

4) N. H. CROMWELL u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **73**, 1044 [1951].

5) Ic wurde nach A. H. BLATT³⁾ durch Anlagerung von Methoxyamin an 4-Methoxy- ω -benzyliden-acetophenon zu β -[Methoxy-amino]- β -phenyl-4-methoxy-propiofenon und nachfolgende Einwirkung von Natriummethylat dargestellt. Die als Öle beschriebenen Verbindungen konnten kristallin erhalten werden.

cis-2.3-Diphenyl-aziridin⁶⁾ ergibt in analoger Reaktion *cis*-Stilben, das IR-spektroskopisch identifiziert wurde. Eine Bildung von *trans*-Stilben wurde nicht beobachtet. Aussagen über die Stereospezifität der Reaktion bleiben einer späteren Untersuchung vorbehalten.

Bei unseren Arbeiten über stickstoffhaltige Steroide mußte die Struktur des 3 β -Hydroxy-16.17-imino- Δ^5 -pregnenons-(20) (IV), dem auf Grund der Darstellung und des Drehwertes die 16 α .17 α -Konfiguration zugeschrieben wird, bewiesen werden⁷⁾. Die Umsetzung mit Natriumnitrit in Eisessig führt unter Distickstoffoxid-Abspaltung zu 3 β -Hydroxy- Δ^5 .16-pregnadienon-(20) (V), das zur 3 β -Acetoxy-Verbindung acetyliert wurde.



16 α .17 α -Imino- Δ^4 -pregnendion-(3.20) lieferte bei der Desaminierung 16-Dehydroprogesteron⁸⁾. Aus 3 β .20 β -Dihydroxy-16 α .17 α -imino- Δ^5 -pregnen werden bei analoger Reaktionsführung dünn-schichtchromatographisch 4 Produkte nachgewiesen. Nach Verseifung bzw. Acetylierung des Gemisches wird jeweils nur ein Produkt erhalten. Die Verseifung führt zu 3 β .20 β -Dihydroxy- Δ^5 .16-pregnadien und die Acetylierung zu 3 β .20 β -Diacetoxy- Δ^5 .16-pregnadien. Im Rohprodukt dürften deshalb neben dem Diol verschiedene Veresterungsprodukte vorliegen.

Durch diese Desaminierungsreaktionen ist die Aziridinstruktur der stickstoffhaltigen Ausgangs-Steroide gesichert.

Die Umsetzung von *N*-unsubstituierten Aziridinen, α -Keto-aziridinen und α -Hydroxy-aziridinen mit Natriumnitrit in Eisessig führt also zu den entsprechenden Olefinen, α , β -ungesättigten Ketonen, Allylalkoholen und Distickstoffoxid. Demnach dürfte die Reaktion allgemein zum Nachweis obiger Verbindungsklassen und anderer *N*-unsubstituierter Aziridinverbindungen geeignet sein. Der Reaktionsverlauf ist einheitlich, die Endprodukte entstehen in guten Ausbeuten. Für die Fälle, bei denen die Aziridine nicht aus den entsprechenden Olefinen aufgebaut werden, sei auch auf die präparative Bedeutung der Reaktion hingewiesen.

6) A. WEISSBERGER und H. BACH, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 1095 [1931].

7) Über Darstellung, Eigenschaften und Reaktionen der hier angeführten stickstoffhaltigen Steroide wird später berichtet.

8) P. GROSSE, Diplomarb. Univ. Jena 1963.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β-[Methoxy-amino]-*β*-phenyl-4-methoxy-propiofenon: 11.9 g 4-Methoxy-*ω*-benzylidenacetophenon, 25 ccm Äthanol und 2.5 g Methoxyamin werden 4 Stdn. knapp unterhalb des Siedepunktes gehalten. Einige Tropfen der Lösung läßt man verdunsten, verreibt den Rückstand mit Äther und läßt bis zur Kristallbildung stehen. Der Kolbeninhalt wird mit den Impfkristallen versetzt. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank werden die Kristalle abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Ausb. 10.0 g (70% d. Th.), Schmp. 47–50° (Lit.³): Öl). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 56–57°.

C₁₇H₁₉NO₃ (285.3) Ber. C 71.57 H 6.70 N 4.91 Gef. C 71.57 H 6.39 N 4.95

trans-2-Phenyl-3-[4-methoxy-benzoyl]-aziridin (1c): 1.43 g *β*-[Methoxy-amino]-*β*-phenyl-4-methoxy-propiofenon, 5 ccm 2*n* NaOCH₃ und 1.25 ccm Methanol werden 15 Min. im Sieden gehalten. Das beim Abkühlen ausfallende Öl erstarrt nach einiger Zeit im Eisschrank. Die Kristallmasse wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 820 mg (65% d. Th.), Schmp. 65–68° (Lit.³): Öl). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 72–73°.

C₁₆H₁₅NO₂ (253.3) Ber. C 75.86 H 5.97 N 5.53 Gef. C 75.62 H 6.16 N 5.41

Desaminierung von trans-2-Phenyl-3-benzoyl-aziridin (1a): Zu 200 mg des Aziridins in 1 ccm Eisessig gibt man 1 ccm 10-proz. Natriumnitritlösung. Das bei gelindem Erwärmen entweichende Gas wird durch 50-proz. Kalilauge geleitet und über Glykol aufgefangen. Das IR-Spektrum eines Gemisches aus 90 Vol.-% Luft und 10 Vol.-% des Gases stimmt überein mit dem Spektrum eines Gemisches aus 90 Vol.-% Luft und 10 Vol.-% Distickstoffoxid.

Das im Reaktionskolben ausgeschiedene gelbe Öl erstarrt im Eisschrank zu einer gelben Substanz, durch Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum als Benzylidenacetophenon (IIIa) identifiziert.

Desaminierung von trans-2-Phenyl-3-[4-brom-benzoyl]-aziridin (1b): 500 mg des Aziridins in 2.5 ccm Eisessig werden unter gelegentlicher Kühlung mit 2.5 ccm 1*n* NaNO₂ versetzt. Nach 30 Min. wird die kristallin ausgefallene Substanz abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet: nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum 4-Brom-*ω*-benzylidenacetophenon (IIIb). Ausb. 400 mg (84% d. Th.).

Desaminierung von trans-2-Phenyl-3-[4-methoxy-benzoyl]-aziridin (1c): Die Lösung von 150 mg des Aziridins in 0.75 ccm Eisessig wird tropfenweise mit 0.75 ccm 1*n* NaNO₂ versetzt. Nach 30 Min. wird die kristallin ausgefallene Substanz abgesaugt, mit wäbr. Methanol gewaschen und getrocknet: nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum 4-Methoxy-*ω*-benzylidenacetophenon (IIIc). Ausb. 110 mg (78% d. Th.).

Desaminierung von cis-2,3-Diphenyl-aziridin: Zu 50 mg des Aziridins in 0.25 ccm Eisessig gibt man 0.25 ccm 1*n* NaNO₂, wobei sofort Erwärkung und Gasentwicklung auftritt. Nach 30 Min. wird mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Man wäscht die äther. Lösung 2mal mit Wasser, 2mal mit 5-proz. wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals 2mal mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wird der Äther abdestilliert und der ölige Rückstand in Schwefelkohlenstoff gelöst. Das IR-Spektrum des Rohproduktes in Schwefelkohlenstoff stimmt mit dem IR-Spektrum des *cis*-Stilbens in Schwefelkohlenstoff überein und ist verschieden von dem des *trans*-Stilbens⁹⁾.

Desaminierung von 3β-Hydroxy-16 α .17 α -imino- Δ^5 -pregnenon-(20) (1V): Gibt man zu 300 mg des Steroids in 1 ccm Eisessig 1 ccm 10-proz. Natriumnitritlösung, so setzt sofort Gasentwicklung ein. Das Gas wird wie oben aufgefangen und IR-spektroskopisch als Di-

⁹⁾ G. SCHNITT, Diplomarb. Univ. Jena 1962.

stickstoffoxid identifiziert. Nach Versetzen mit Wasser saugt man die ausgefallene feste Substanz ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 240 mg (84% d. Th.), Schmp. 212–214° (Methanol), Schmp. von *3β-Hydroxy-Δ^{5.16}-pregnadienon-(20)* (V) 211–213°¹⁰⁾. IR-Spektrum in Nujol: 1596/cm, 1667/cm (CO_{konj.}). Eine Probe wird mit *Acetanhydrid*/Pyridin acetyliert. Das erhaltene Produkt ist nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum *3β-Acetoxy-Δ^{5.16}-pregnadienon-(20)*. Führt man die Desaminierung bei –10° unter tropfenweiser Zugabe der Natriumnitritlösung durch, so fällt eine intensiv gelbe Substanz aus, die sich bei höherer Temperatur unter Gasentwicklung zersetzt.

Desaminierung von 16α.17α-Imino-Δ⁴-pregnendion-(3.20): 45 mg des Steroids in 0.15 ccm Eisessig werden mit 0.15 ccm 10-proz. *Natriumnitritlösung* versetzt. Die sofort ausfallende gelbe Substanz zersetzt sich unter Gasentwicklung. Nach 30 Min. versetzt man langsam mit Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 36 mg (85% d. Th.), Schmp. 186 bis 188° (Aceton/Wasser), Schmp. des *16-Dehydro-progestérons* 186–188°¹¹⁾.

Desaminierung von 3β.20β_F-Dihydroxy-16α.17α-imino-Δ⁵-pregnen: Zu 70 mg des Steroids in 0.35 ccm Eisessig gibt man 0.30 ccm 1*n* NaNO₂ und erwärmt 1 Min. auf dem Wasserbad. Nach Zusatz von weiteren 0.35 ccm Nitritlösung und kurzem Erwärmen wird mit Wasser versetzt, die ausgefallene Substanz nach einiger Zeit abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Im Dünnschichtchromatogramm mit Aluminiumoxid ohne Bindemittel und Benzol/Äthanol (12:1) als Laufmittel werden nach Sichtbarmachen mit Vanillin/Schwefelsäure 4 Flecken erkannt, die (im Gegensatz zur grünroten Farbe des Fleckes, den das Ausgangsmaterial liefert) blau gefärbt sind und alle wie erwartet größere *R_F*-Werte als das Ausgangsmaterial aufweisen.

Ein Teil der Substanz wird mit 3-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Im Dünnschichtchromatogramm ist nur noch der polarste der blauen Flecken sichtbar. Schmp. 167–169° (Aceton), Schmp. des *3β.20β_F-Dihydroxy-Δ^{5.16}-pregnadiens* 168–169°¹²⁾.

Der andere Teil der Substanz wird mit *Acetanhydrid*/Pyridin bei Raumtemperatur acetyliert. Nach Aufarbeiten erhält man ein Produkt, das im Dünnschichtchromatogramm nur noch den unpolarsten der blauen Flecke zeigt. Schmp. 116–118° (Methanol), Schmp. des *3β.20β_F-Diacetoxy-Δ^{5.16}-pregnadiens* 118–120°¹²⁾.

Die *IR-Spektren* wurden mit einem UR 10-Gerät des VEB Carl Zeiss, Jena, aufgenommen.

¹⁰⁾ M. W. GOLDBERG und R. AESCHENBACHER, *Helv. chim. Acta* **22**, 1185 [1939].

¹¹⁾ A. BUTENANDT und J. SCHMIDT-THOMÉ, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **72**, 182 [1939].

¹²⁾ E. ERCOLI und P. DE RUGGIERI, *Farm. sci. e tec.* **7**, 129 [1952], *C. A.* **47**, 2191 [1953].