

Roland Ohme, Ernst Schmitz und Peter Dolge*)

Diaziridine, VII¹⁾

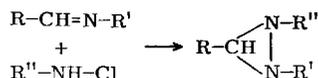
Diaziridine aus Aminen des Formaldehyds

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof

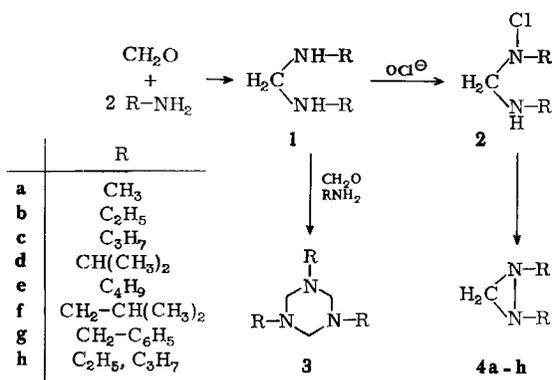
(Eingegangen am 24. Januar 1966)

Durch Einwirkung von Hypochlorit auf eine Lösung von Formaldehyd und Alkylamin in 2*n* NaOH entstehen 1,2-Dialkyl-diaziridine. 1-Alkyl-diaziridine werden durch Addition von Grignard-Verbindungen an Cyclo-diazomethan gewonnen. Die hydrolytische Spaltung der 1-Alkyl- und 1,2-Dialkyl-diaziridine verläuft unter Sprengung der N-N-Bindung.

Aliphatische Schiffsche Basen reagieren mit *N*-Chlor-alkylaminen zu 1,2,3-Trialkyl-diaziridinen¹⁾.



Vom Formaldehyd abgeleitete Diaziridine waren nach diesem Verfahren nicht herstellbar, da Formaldehyd mit Aminen keine Schiffschen Basen bildet, sondern Hexahydro-*symm.*-triazine (3). Bei der Verallgemeinerung der Diaziridinsynthese²⁾ hatte sich aber gezeigt, daß nicht die Schiffsche Base, sondern ein *N*-chloriertes Aminale (2) als Vorstufe des Ringschlusses anzusehen ist. Da Aminale des Formaldehyds (1) als Vorstufen der Hexahydrotriazin-Bildung plausibel sind, mußte nach Bedingungen gesucht werden, unter denen die Weiterreaktion des Aminals verlangsam ist.



*) Teil der Diplomarb. P. Dolge, Humboldt-Univ. Berlin 1965.

1) VI. Mitteil.: E. Schmitz und K. Schinkowski, Chem. Ber. 97, 49 (1964).

2) E. Schmitz, Angew. Chem. 76, 197 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 333 (1964).

Für einen Amino-Stickstoff ist geringere Basizität und geringere Nucleophilie zu erwarten als für einen Amin-Stickstoff, so daß die Weiterreaktion von **1** nach **3** zurücktreten sollte, wenn jegliche Säurekatalyse ausgeschaltet wird. Tatsächlich entsteht beim Zusammengeben von Formaldehyd und primären aliphatischen Aminen in $2-4n$ NaOH eine Mischung, die auf Zusatz von Hypochloritlösung zum entsprechenden Diaziridin **4** reagiert. Da Hexahydrotriazine mit alkalischem Hypochlorit keine Diaziridine bilden, ist damit nachgewiesen, daß die Reaktion zwischen Amin und Formaldehyd in stark alkalischem Medium nicht über die Aminostufe **1** hinausgeht.

Über die Ergebnisse unterrichtet die Tabelle.

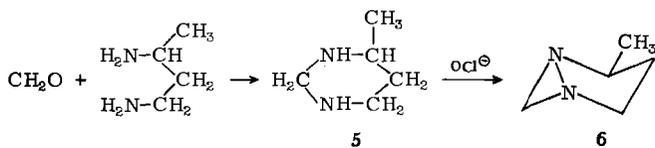
Herstellung von 1.2-Dialkyl-diaziridinen aus Formaldehyd, Aminen und Natriumhypochlorit

Nr.	Ausgangsaminn	% Ausb. an Diaziridin	Sdp./Torr	Anmerkung
4a	Methylamin	48	49°/760	
4b	Äthylamin	31	96–97°/760	
4c	Propylamin	53	37.5–38°/11	
4d	Isopropylamin	28	125–126°/760	
4e	Butylamin	72	34–36°/0.015	
4f	Isobutylamin	45		nicht isoliert
4g	Benzylamin	27		nicht isoliert
4h	Äthylamin + Propylamin	34		Gemisch aus 3 möglichen Diaziridinen
6	1.3-Diamino-butan	93	57–58°/12	

Amine mit primärem oder sekundärem Alkylrest geben vergleichbare Ausbeuten; tert.-Butylamin reagiert, wahrscheinlich wegen sterischer Hinderung, nicht.

Ein äquimolares Gemisch von Äthylamin und Propylamin ergab erwartungsgemäß eine Mischung der drei möglichen Diaziridine **4b**, **4h** und **4c** im Molverhältnis 1 : 2 : 1.

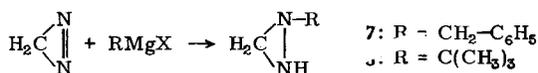
Bei Einsatz eines 1.3-Diamins sollte die Reaktion zum Diaziridin besonders begünstigt sein, da die Amino-Vorstufe einen sechsgliedrigen Ring bildet. Aus 1.3-Diaminobutan erhielten wir über das cyclische Amino **5** zu 93% das bicyclische Diaziridin **6**.



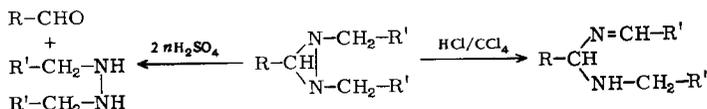
6 nimmt unter den bekannten Diaziridinen insofern eine Sonderstellung ein, als die beiden *N*-Substituenten *cis*-ständig angeordnet sind. Man findet daher ein relativ hohes Dipolmoment von 2.91 D. 1.2-Diäthyl-diaziridin (**4b**), eine Verbindung mit vergleichbarem Mol.-Gewicht, hat dagegen ein Dipolmoment von 1.98 D. Auch der Siedepunkt von **6** liegt erheblich höher als der von **4b**.

Für vergleichende Untersuchungen des Hydrolyseverhaltens benötigten wir einige nur an einem Stickstoff alkylierte Diaziridine des Formaldehyds. 1-tert.-Butyl- und

1-Benzyl-diaziridin wurden durch Addition von Grignard-Verbindungen an Cyclo-diazomethan hergestellt. Die entsprechende Gewinnung des 1-Phenyl-diaziridins gelang nicht.

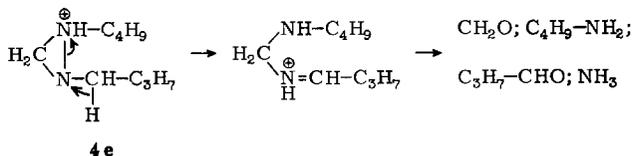


Bei Säureeinwirkung auf Diaziridine besteht die Alternative einer Spaltung zu Carbonylverbindung und Hydrazinderivat einerseits und einer N-N-Spaltung andererseits¹⁾. Die Spaltung zu Hydrazinen folgt dem Mechanismus einer Acetalhydrolyse³⁾, wird also durch Alkylsubstitution am Ring-C-Atom begünstigt. Während die in 3-Stellung dialkylierten Diaziridine immer glatt zu Hydrazinen hydrolysierbar sind,

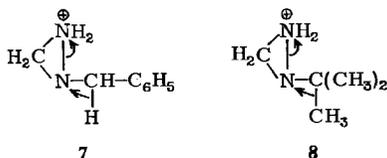


deutet sich bei den in 3-Stellung mono-alkylierten Diaziridinen bereits die N-N-Spaltung an, die unter gleichzeitiger Entalkylierung eines der N-Atome verläuft. Durch Wahl des Lösungsmittels hat man es dabei noch in der Hand, die eine oder andere Reaktion zur Hauptreaktion zu machen.

Bei den in 3-Stellung unsubstituierten Diaziridinen ist die N-N-Spaltung immer Hauptreaktion. Beispielsweise gibt 1.2-Dibutyl-diaziridin (**4e**) beim Erwärmen mit



$2 \text{ nH}_2\text{SO}_4$ etwa gleiche Teile Formaldehyd, Butyraldehyd, Ammoniak und Butylamin. 1-Benzyl-diaziridin (**7**) spaltet besonders leicht in Formaldehyd, Benzaldehyd und Ammoniak. 1-tert.-Butyl-diaziridin (**8**) liefert neben basischen Spaltstücken Formaldehyd und Aceton.



Die bei 300° vorgenommene thermische Zersetzung von **4e** gab ein kompliziertes Gemisch, in dem gaschromatographisch Butylisocyanid und Azobutan nachgewiesen wurden. Ob der Zerfall zu Azobutan als zweites Spaltstück Carben liefert, bleibt zu untersuchen.

Für die Bestimmung der Dipolmomente möchten wir Herrn Dozent Dr. H. Goetz, Berlin-Charlottenburg, herzlich danken.

³⁾ Cs. Szántay und E. Schmitz, Chem. Ber. **95**, 1759 (1962).

Beschreibung der Versuche

1.2-Dibutyl-diaziridin (4e): Zu 73.1 g *n*-Butylamin (1.0 Mol) wurden unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz 250 ccm 2*n* NaOH gegeben. Bei 5° ließ man unter weiterem Rühren und Kühlen zunächst 50 g 30-proz. Formalin (0.5 Mol) und anschließend 300 ccm 1.67 *m* Natriumhypochlorit-Lösung zutropfen. Nach 1stdg. Nachrühren ließ man 12 Stdn. stehen. Die organische Phase (56 g) wurde abgetrennt und mit verd. Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Den Diaziridingehalt ermittelten wir jodometrisch unter Zusatz einer Spur Kupfer(II)-sulfat¹⁾ zu 56%. Ausb. 72%. Durch Destillation i. Feinvak. wurde 4e in 97.5-proz. Reinheit erhalten (jodometrisch ermittelt). Sdp._{0.015} 34–36°. n_D^{25} 1.4288. d_4^{25} 0.827.

C₉H₂₀N₂ (156.3) Ber. C 69.17 H 12.90 N 17.93 Gef. C 68.83 H 12.58 N 17.96

1.2-Dipropyl-diaziridin (4c): 1.0 Mol Propylamin wurde umgesetzt, wie für 4e beschrieben. Die wäbr. Phase sättigte man mit NaOH. Jodometrische Titration der organischen Phase (47 g) ergab einen Diaziridingehalt von 217 mMol. Die wäbr. Phase enthielt 39.8 mMol. Ausb. 53%. Die organische Phase wurde i. Vak. fraktioniert. Die Frakt. vom Sdp._{11–12} 37.5–38° enthielt 95.8% 4c; durch erneute Destillation dieser Frakt. wurde ein 99.3-proz. Produkt erhalten. n_D^{25} 1.4208. BO-Quotient⁴⁾ 4.0.

C₇H₁₆N₂ (128.2) Ber. C 65.57 H 12.57 N 21.86 Gef. C 66.30 H 12.85 N 21.78

1.2-Diisopropyl-diaziridin (4d): 1 Mol Isopropylamin wurde umgesetzt, wie für 4c beschrieben. Ausb. 28%. Nach einmaliger Destillation wurde das Rohprodukt 1 Stde. mit wasserfreiem Calciumchlorid geschüttelt, in Äther aufgenommen und fraktioniert. Sdp.₇₆₀ 125–126°. n_D^{25} 1.4101.

C₇H₁₆N₂ (128.2) Ber. C 65.57 H 12.57 N 21.86 Gef. C 65.89 H 12.84 N 22.12

1.2-Diäthyl-diaziridin (4b): Zu 135.8 g 33-proz. Äthylamin-Lösung (1.0 Mol) gab man bei 20° unter Rühren und Kühlen 250 ccm 4*n* NaOH und ließ anschließend 50 g 30-proz. Formalin eintropfen. Dann wurden bei 22–26° 300 ccm 1.7 *m* Natriumhypochlorit-Lösung zugetropft, und nach 2stdg. Nachrühren ließ man 12 Stdn. stehen. Jodometrische Gehaltsbestimmung ergab eine Ausb. von 31% 4b. Die Reaktionslösung wurde mit NaOH gesättigt und 4mal mit je 200 ccm Äther extrahiert. Eine aus dem Rohprodukt abgetrennte Fraktion vom Sdp. 55–94° wurde 1 Stde. mit wasserfreiem Calciumchlorid geschüttelt und anschließend in Äther aufgenommen. Fraktionierte Destillation ergab 4b in 99.5-proz. Reinheit. Sdp.₇₆₀ 96–97°. n_D^{25} 1.4110. Dipolmoment 1.98 D (20°, in Benzol).

C₅H₁₂N₂ (100.1) Ber. C 59.95 H 12.08 N 27.97 Gef. C 60.01 H 11.89 N 27.88

1.2-Dimethyl-diaziridin (4a): 86.5 g 36-proz. Methylamin-Lösung wurden umgesetzt, wie für 4b beschrieben. Jodometrisch ermittelte Ausb. 48%. Der Ansatz wurde 16 Stdn. mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet; dann setzte man eine äther. Lösung von 0.2 Mol wasserfreier Oxalsäure zu und zog den Äther i. Vak. ab. Das Oxalat wurde unter Rühren und Kühlen mit gesätt. Natronlauge zersetzt und das 1.2-Dimethyl-diaziridin abdestilliert. Ausb. 2–3 g, Reinheitsgrad 97.2%. Sdp.₇₆₆ 49° (nach Emich nach der Kapillarmethode⁵⁾ bestimmt). n_D^{25} 1.3958. BO-Quotient⁴⁾ 4.0.

Umsetzung eines Äthylamin/Propylamin-Gemisches zum Gemisch der Diaziridine 4b, 4h, 4c: Die Mischung von 0.5 Mol Äthylamin und 0.5 Mol Propylamin wurde mit 0.5 Mol Formalin

⁴⁾ E. Schmitz, R. Ohme und D. Murawski, Chem. Ber. **98**, 2516 (1965).

⁵⁾ Organikum, S. 77, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.

und 0.5 Mol *Hypochlorit* umgesetzt, wie für **4e** beschrieben. Jodometrisch ermittelte Diaziridinausb. 34%. Das erhaltene Diaziridingemisch wurde gaschromatographisch getrennt. Molverhältnis **4b**:**4h**:**4c** = 1:2:1.

2-Methyl-1.5-diaza-bicyclo[3.1.0]hexan (6): Wie für **4e** beschrieben, aus 44 g *1.3-Diaminobutan* (0.5 Mol), 0.5 Mol *Formalin* und 0.5 Mol *Hypochlorit*. Jodometrisch ermittelte Ausb. 93%. Die Reaktionslösung wurde unter Kühlung mit NaOH gesättigt und 5 mal mit je 100 ccm Methylenechlorid extrahiert. Nach Trocknung über Kaliumcarbonat wurde das Methylenechlorid über eine Kolonne abdestilliert. Vakuumdestillation ergab **6** in 96.5-proz. Reinheit. Sdp.₁₂ 57—58°. Dipolmoment 2.91 D (20° in Dioxan).

C₅H₁₀N₂ (98.1) Ber. C 61.18 H 10.27 N 28.54 Gef. C 61.09 H 10.53 N 28.55

*Cyclo-diazomethan*⁶⁾: Unter Rühren und Kühlen wurden bei 0—5° 48 g *Methylen-diamin-sulfat* (in Form von 2-g-Tabletten) in ein Gemisch von 800 ccm 1 *m NaOCl* und 30 ccm konz. Natronlauge innerhalb von 6 Stdn. eingetragen. Wegen der Explosionsgefahr stellten wir den Stickstoffstrom so ein, daß die Blasenfolge gerade noch zu zählen war. Der Gasstrom wurde mit halbkonz. Natronlauge gewaschen und in 2 Trockentürmen über Natronkalk und Calciumchlorid getrocknet. Das *Cyclo-diazomethan* wurde bei -70° in 80 ccm absol. Äther absorbiert.

1-Benzyl-diaziridin (7): Eine auf -30° gekühlte äther. Lösung von 0.15 Mol *Benzylmagnesiumbromid* wurde langsam zu der äther. Lösung des *Cyclo-diazomethans* gegeben. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wurde mit Eis zersetzt. Die jodometrisch ermittelte Diaziridinausb. betrug 29%, ber. auf Methylen-diamin-sulfat. Die wäßr. Phase wurde mehrmals mit Methylenechlorid ausgeschüttelt. Nach Vereinigen der organischen Phasen destillierte man Methylenechlorid und Äther ab und destillierte das *1-Benzyl-diaziridin* i. Vak.; Sdp._{0.035} 62—69°. Reinheitsgrad 70%.

Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt in das Chloralderivat⁷⁾ übergeführt:

2-[α-Hydroxy-β,β,β-trichlor-äthyl]-1-benzyl-diaziridin: 200 ccm 1 *n* Natriumacetat-Lösung stellte man mit Essigsäure auf pH 5 ein und löste 5.38 g 70-proz. *1-Benzyl-diaziridin* darin. Zur filtrierten Lösung gab man 6.7 g *Chloralhydrat*, gelöst in 50 ccm Wasser. Das sofort abgeschiedene Öl kristallisierte nach 30 Min. Ausb. 6.9 g (87%). Schmp. 96—97° (aus Äthanol/Wasser 4:6). Reinheitsgrad 97.6%.

C₁₆H₁₁Cl₃O (281.6) Ber. C 42.65 H 3.93 Cl 37.79 N 9.95
Gef. C 42.39 H 3.75 Cl 37.78 N 9.95

Das Produkt wurde mit überschüss. 2 *n NaOH* 1 Stde. im Wasserbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde ausgeäthert; nach Trocknen der äther. Phase mit Kaliumcarbonat zog man Äther und Chloroform i. Vak. vollständig ab. Das zurückbleibende *1-Benzyl-diaziridin* hatte nach jodometrischer Gehaltsbestimmung einen Reinheitsgrad von 93%. *n*_D²⁰ 1.5472.

C₈H₁₀N₂ (134.2) Ber. C 71.60 H 7.51 N 20.89 Gef. C 71.48 H 7.52 N 20.32

Die Spaltung des *1-Benzyl-diaziridins (7)* mit heißer 2 *n HCl* liefert neben Ammoniumchlorid *Formaldehyd*, identifiziert durch Kondensation mit Tetrahydrophthalazin⁸⁾, und *Benzaldehyd*, identifiziert als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon.

1-tert.-Butyl-diaziridin (8) wurde, wie für **7** beschrieben, durch Umsetzung von äther. *Cyclo-diazomethan*-Lösung mit *tert.-Butylmagnesiumbromid* in 27-proz. Ausb. erhalten. Durch Vakuumdestillation wurde ein 90.4-proz. Produkt gewonnen. Sdp.₁₇ 31—35°. BO-Quotient 4.0.

⁶⁾ R. Ohme und E. Schmitz, Chem. Ber. 97, 297 (1964).

⁷⁾ Vgl. E. Schmitz und R. Ohme, Chem. Ber. 95, 795 (1962).

⁸⁾ E. Schmitz und R. Ohme, Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. 1, 366 (1959).

Umsetzung von **8** mit *Chloralhydrat* in Acetatpuffer bei pH 5 lieferte 2-[α -Hydroxy- β , β -trichlor-äthyl]-1-tert.-butyl-diaziridin vom Schmp. 110—111° (aus Äthanol/Wasser 4:6). Reinheitsgrad 97.5%.

$C_7H_{13}Cl_3N_2O$ (247.5) Ber. C 33.95 H 5.29 Cl 42.97 N 11.32

Gef. C 34.25 H 5.47 Cl 42.27 N 10.74

Die Hydrolyse von **8** mit siedender 2*n* HCl liefert neben Ammoniumchlorid und Formaldehyd Aceton, identifiziert als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

Hydrolyse von 1,2-Dibutyl-diaziridin (**4e**): 0.1352 g **4e** wurden mit 40 ccm n_{10} H_2SO_4 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht; Rücktitration mit n_{10} NaOH ergab einen Säureverbrauch von 2 mÄquiv. Die gebildeten Basen wurden papierchromatographisch als Ammoniak und Butylamin identifiziert.

0.2712 g **4e** wurden in 2*n* H_2SO_4 durch 2stdg. Rückflußkochen hydrolysiert und die gebildeten Aldehyde durch Fällen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin abgetrennt. Ausb. 0.9354 g Dinitrophenylhydrazon-Gemisch (79%). Das Gemisch wurde durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd in 2 Substanzen aufgetrennt, die durch Schmp. und Misch-Schmp. als Dinitrophenylhydrazone des Formaldehyds und Butyraldehyds identifiziert werden konnten. Hydrazinderivate waren im Hydrolysat von **4e** nicht nachweisbar.

Thermische Zersetzung von 1,2-Dibutyl-diaziridin (**4e**): **4e** wurde i. Vak. (0.7 Torr) verdampft und der Dampf durch ein mit Tonscherben gefülltes Rohr von 300° geleitet. Die Spaltprodukte wurden in einer nachgeschalteten, mit flüssiger Luft gekühlten Falle kondensiert. Unter den Zersetzungsprodukten konnten Butylisocyanid und Azobutan gaschromatographisch identifiziert werden.