

Ernst Schmitz, Dieter Habisch und Christel Gründemann

Diaziridine, VIII \*)

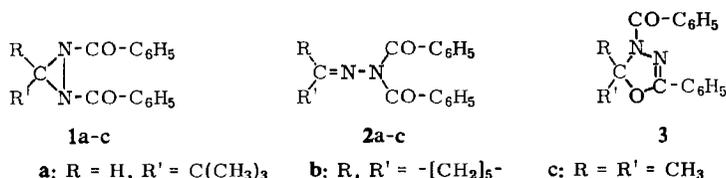
**Diaziridin-Hydrason-Umlagerung bei acylierten Diaziridinen**

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

(Eingegangen am 25. Juli 1966)

3-Substituierte Diaziridine geben Acylierungsprodukte, die noch den Dreiring enthalten (1a–d, 5). Alkalische Hydrolyse liefert die Diaziridine zurück. 1,2-Dibenzoyl-diaziridine (1a–c) lagern sich unter milden Bedingungen in  $\beta$ , $\beta$ -Dibenzoyl-hydrzone (2a–c) um.

Unsubstituierte N-Atome von Diaziridinen lassen sich relativ einfach mit Phenylisocyanat oder Benzoylchlorid acylieren<sup>1)</sup>. Die Struktursicherung der Acylierungsprodukte bereitete jedoch Schwierigkeiten. Während das Dibenzoyl-Derivat des 3-tert.-Butyl-diaziridins (1a) das für Diaziridine charakteristische starke Oxydationsvermögen gegenüber Jodid zeigte, also sicher noch den Dreiring enthielt, besaßen die Benzoylierungsprodukte des 3,3-Pentamethylen-diaziridins (1b) und des 3,3-Dimethyl-diaziridins (1c) keine oxydierenden Eigenschaften. Es war daher zunächst fraglich, ob sie noch den Dreiring enthielten<sup>1,2)</sup>. Die Hydrolyse zu Carbonylverbindung und *N,N'*-Dibenzoyl-hydrasin war nicht beweisend für die Dreiringstrukturen 1b und 1c. Die gleichen Produkte können nämlich auch unter Benzoylwanderung aus Dibenzoyl-hydrzonen (2) entstehen<sup>3)</sup>. Das gleiche gilt für die ursprünglich in die Diskussion einbezogenen Oxadiazoline (3)<sup>1)</sup>.



Strukturen, die 1, 2 und 3 entsprechen, werden schon seit längerer Zeit für die Umsetzungsprodukte von Azodibenzoyl oder Azodicarbonsäureestern mit aliphatischen Diazoverbin-

\*) VII. Mitteil.: R. Ohme, E. Schmitz und P. Dolge, Chem. Ber. 99, 2104 (1966).

1) E. Schmitz und D. Habisch, Rev. Chim. [Bucarest] 7, 1281 (1962).

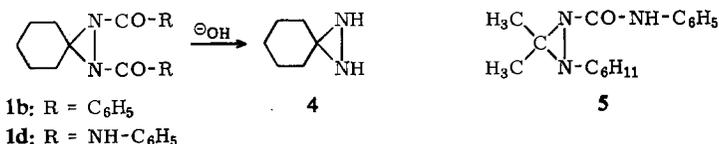
2) E. Schmitz in: Advances in Heterocyclic Chemistry, hrsg. v. A. R. Katritzky, Bd. 2, S. 104–122, Academic Press, New York und London 1963.

3) S. Takagi und A. Sugii, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 79, 103 (1959), C.A. 53, 10086h (1959).

dungen diskutiert<sup>4</sup>). Es steht heute fest, daß diese Umsetzungen in keinem Falle 1.2-Diacyl-diaziridine (entsprechend 1) ergeben<sup>5</sup>). Je nach den Reaktionsbedingungen entstehen Diacyl-hydrazone (entsprechend 2) oder Oxadiazoline (entsprechend 3)<sup>6</sup>).

Das NMR-Spektrum des dibenzoylierten 3.3-Pentamethylen-diaziridins deutete jedoch an, daß trotz des fehlenden Oxydationsvermögens ein echtes Diaziridin (**1b**) vorlag: An den Signalen der *ortho*-Protonen ließ sich erkennen, daß die beiden Phenylreste identisch waren<sup>\*</sup>). UV- und IR-Spektren der oxydierenden und der nichtoxydierenden Benzoylierungsprodukte stimmten weitgehend überein.

Den endgültigen Beweis für die Dreiringstruktur der Acylierungsprodukte brachte die alkalische Hydrolyse. Alle untersuchten Acylierungsprodukte gaben in alkalischer Lösung unerwartet leicht die Acylgruppen ab und gingen in die Ausgangsdiaziridine über. 3.3-Pentamethylen-1.2-dibenzoyl-diaziridin (**1b**) ergab mit 1 *n* NaOH schon bei Raumtemperatur in 80-proz. Ausbeute 3.3-Pentamethylen-diaziridin (**4**).



Bei 100° ließen sich auch aus den Verbindungen **1d**<sup>1)</sup> und **5**<sup>1)</sup> die Acylgruppen alkalisch abspalten. Durch die Entacylierung wurde das Oxydationsvermögen des Diaziridinringes wiederhergestellt. Man erhielt die acylfreien Diaziridine in Ausbeuten von 33 bis 45%. Damit ist auch für die Addukte von Phenylisocyanat an Diaziridine die ursprünglich fragliche<sup>1,2)</sup> Dreiringstruktur gesichert.

Offensichtlich läuft bei den von Ketonen abgeleiteten Acyldiaziridinen die hydrolytische Ringöffnung der Reaktion mit Jodid den Rang ab. Es ist bereits bekannt, daß zunehmende Substitution des C-Atoms der Diaziridine mit Alkylgruppen die saure Hydrolyse erheblich beschleunigt<sup>7)</sup>.

3.3-Pentamethylen-1.2-dibenzoyl-diaziridin (**1b**) zeigte einen doppelten Schmelzpunkt. Auch in Lösung erfolgte bei schwachem Erwärmen Umlagerung in eine isomere Verbindung. Sie erwies sich durch Vergleich mit einem authentischen Präparat als Cyclohexanon-dibenzoylhydrazon (**2b**). Entsprechend lagerte sich die vom Aceton abgeleitete Verbindung **1c** in das Hydrazon **2c** um.

Die Umlagerung von **1b** in **2b** verlief nach 1. Ordnung. Aus der zeitlichen Änderung des UV-Spektrums in Methanol wurde eine Halbwertszeit von 179 Min. bei 25° gefunden. Die Aktivierungsgrößen betragen  $H^+ = 23 \text{ kcal/Mol}$ ;  $S^+ = -3 \text{ cal/Grad}$ . Die Lösungsmittelabhängigkeit deutete auf einen polaren Prozeß: Die Umlagerung verlief in Cyclohexan um den Faktor 60 langsamer. Die Ringöffnung scheint einen Übergangszustand mit positiver Ladung am Ringkohlenstoff zu durchlaufen: **1a**, das

<sup>\*</sup>) Für Aufnahme und Deutung der NMR-Spektren von **1a** und **1b** danken wir Herrn Prof. R. Breslow, New York.

<sup>4</sup>) S. l. c.<sup>6)</sup>, Lit.-Zitate 72 bis 76.

<sup>5</sup>) R. Breslow, C. Yaroslowski und S. Yaroslowski, Chem. and Ind. **1961**, 1961.

<sup>6</sup>) E. Fahr und H. Lind, Angew. Chem. **78**, 376 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 372 (1966).

<sup>7</sup>) Cs. Szántay und E. Schmitz, Chem. Ber. **95**, 1759 (1962).

an diesem C-Atom nur *eine* Alkylgruppe trägt, lagert sich in Methanol um den Faktor 17 langsamer um als **1b**. Ob Ringöffnung und Benzoylwanderung synchron oder in zwei aufeinanderfolgenden Schritten verlaufen, kann noch nicht entschieden werden.

Für den Übergang eines Diaziridins in ein Hydrazone gibt es bereits eine Beobachtung. *Abendroth*<sup>8)</sup> erhielt aus 3.3-Dimethyl-diaziridin mit Äthylisocyanat neben dem Monoaddukt des Dreiringes das dazu isomere Aceton-[4-äthyl-semicarbazon].

Am Stickstoff unsubstituierte oder alkylierte Diaziridine zeigen dagegen keine Tendenz, in Hydrazone überzugehen<sup>2)</sup>. Lediglich unter Säurekatalyse erfolgt Ringöffnung, bei der in wasserfreiem Medium Hydrazone resultieren<sup>9)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in KBr mit dem UR 10 (Zeiss-Jena), die UV-Spektren in Methanol mit dem Uvispek H 700 (Hilger and Watts) und die NMR-Spektren in Methylchlorid (TMS innerer Standard) mit dem Varian A 60 aufgenommen.

2.4.6-Tri-tert.-butyl-1.3.5-triaza-bicyclo[3.1.0]hexan wurde in Analogie zur entsprechenden Tri-n-propyl-Verbindung<sup>10)</sup> aus *Chloramin*, *Ammoniak* und *Trimethylacetaldehyd* in 72-proz. Ausb. hergestellt. Durch Sublimation bei 11 Torr und 90° Badtemperatur erhielt man das *Bicyclohexan* in fast 100-proz. Reinheit (jodometr. bestimmt). Schmp. 92–93°.

$C_{15}H_{31}N_3$  (253.4) Ber. C 71.09 H 12.33 N 16.58  
Gef. C 71.28 H 12.44 N 16.54  
Mol.-Gew. 243 (kryoskop. in Benzol)

1-[ $\alpha$ -Hydroxy- $\beta,\beta,\beta$ -trichlor-äthyl]-3-tert.-butyl-diaziridin: In einem mit absteigendem Kühler versehenen Zweihalskolben ließ man innerhalb 20 Min. eine Lösung von 20 g der vorstehenden *Bicyclo-Verbindung* in 50 ccm Methanol zu 250 ccm 2n  $H_2SO_4$  von 80° fließen, in der man zuvor 20 g *Chloralhydrat* gelöst hatte. Der hydrolytisch gebildete Trimethylacetaldehyd destillierte ab. 2 Min. nach dem Ende des Mischvorganges kühlte man die Reaktionslösung im Eisbad rasch ab und neutralisierte mit 2n NaOH gegen Methylrot. Dabei fiel das Rohprodukt aus, das nach gründlichem Waschen mit viel Wasser und Trocknen i. Vak. aus Benzin (60–80°) umkristallisiert wurde. Ausb. 19.2 g (98%) vom Schmp. 150 bis 151°. Reinheitsgrad (jodometr.) 99.5%.

$C_7H_{13}Cl_3N_2O$  (247.6) Ber. C 33.96 H 5.29 Cl 42.97 N 11.32  
Gef. C 33.64 H 5.13 Cl 42.76 N 11.55

3-tert.-Butyl-1.2-dibenzoyl-diaziridin (**1a**): Ein Gemisch von 5.7 g (23 mMol) 1-[ $\alpha$ -Hydroxy- $\beta,\beta,\beta$ -trichlor-äthyl]-3-tert.-butyl-diaziridin, 50 ccm 2n NaOH und 7.0 g (50 mMol) *Benzoylchlorid* wurde 30 Min. intensiv geschüttelt. Das gebildete Chloroform entfernte man i. Vak. Das feste Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.3 g (89%). Schmp. 106°. Mit Kaliumjodid/Schwefelsäure erhielt man 92% der ber. Jodausscheidung.

$C_{19}H_{20}N_2O_2$  (308.4) Ber. C 73.99 H 6.54 N 9.09  
Gef. C 73.83 H 6.47 N 9.37  
Mol.-Gew. 294 (kryoskop. in Benzol)

<sup>8)</sup> H. J. *Abendroth*, *Angew. Chem.* **73**, 67 (1961).

<sup>9)</sup> A. *Jankowski*, Vortrag auf der Hauptversammlung der GDCh 1965 in Bonn; ref. in *Angew. Chem.* **77**, 1026 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 978 (1965).

<sup>10)</sup> E. *Schmitz*, *Chem. Ber.* **95**, 688 (1962).

IR (Hauptbanden): 3070, 2970, 1695, 1595, 1580, 1478; 1450, 1410, 1370, 1320, 1270, 1246, 1184, 1081, 1067, 1026/cm.

UV:  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.40).

NMR: *ortho*-Protonen-Multiplett bei 1.8  $\tau$ , Multiplett (*m*- und *p*-H) bei 2.5  $\tau$ .

**3.3-Pentamethylen-1.2-dibenzoyl-diaziridin (1b)**<sup>1)</sup>

IR (Hauptbanden): 3070, 3030, 2950, 2930, 1690, 1595, 1578, 1478, 1450, 1425, 1382, 1310, 1284, 1256, 1240, 1173, 1085, 1077, 1024/cm.

UV:  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.40).

NMR: *ortho*-Protonen-Multiplett bei 1.9  $\tau$ , Multiplett (*m*- und *p*-H) bei 2.5  $\tau$ .

**3.3-Dimethyl-1.2-dibenzoyl-diaziridin (1c):** Zu einer eisgekühlten Lösung von 4.10 g (57 mMol) *Aceton-isohydraxon* in 250 ccm absol. Äther und 30 ccm absol. *Triäthylamin* tropfte man innerhalb von 45 Min. eine Lösung von 17.0 g (121 mMol) *Benzoylchlorid* in 50-ccm absol. Äther. Unter Eiskühlung wurde 30 Min. nachgerührt, dann vom ausgefallenen *Triäthylaminhydrochlorid* abgesaugt und i. Vak. fast bis zur Trockne eingengt. **1c** kristallisierte in harten, farblosen Prismen vom Schmp. 112--113° (aus *Benzin*). Ausb. 13.9 g (87%).

$C_{17}H_{16}N_2O_2$  (280.3) Ber. C 72.83 H 5.76 N 10.00 Gef. C 72.64 H 5.59 N 10.29

Die Verbindung ist jodometrisch inaktiv.

IR (Hauptbanden): 3080, 2970, 1706, 1695, 1596, 1579, 1490, 1451, 1384, 1332, 1318, 1266, 1248, 1180, 1114, 1083, 1067, 1026/cm.

UV:  $\lambda_{\max}$  245 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.37).

**Alkalisplaltung von 3.3-Pentamethylen-1.2-dibenzoyl-diaziridin (1b):** 0.80 g (2.5 mMol) **1b** wurden in 20 ccm Methanol mit 5 ccm 4*n* *NaOH* versetzt. Die dabei auftretende Trübung ließ sich mit einigen Tropfen Methanol beseitigen. Nach 22stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur konnten in der Lösung, die zu Beginn des Versuches keine jodometrische Aktivität zeigte, 80% der ber. Diaziridinmenge jodometrisch titriert werden. Durch Vergleich mit einer authent. Probe wurde *Cyclohexanon-isohydraxon* (**3.3-Pentamethylen-diaziridin**) (**4**) dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel G; mobile Phase Aceton/Benzol 1:1; entwickelt mit *KJ* in 2*n* *H*<sub>2</sub>*SO*<sub>4</sub>) nachgewiesen.

In einem weiteren Versuch gab man zu einer Lösung von 9.60 g (30 mMol) **1b** in 375 ccm Methanol 120 ccm 2*n* *NaOH*. Die klare Lösung ließ man im verschlossenen Kolben 24 Stdn. bei ca. 20° stehen. Danach waren 21 mMol (70%) Diaziridin jodometrisch titrierbar. Die Hauptmenge des Methanols destillierte man i. Vak. ab. Die verbliebene wäbr. Lösung wurde unter Eiskühlung mit Natriumhydroxid gesättigt und anschließend mit 300 ccm Äther im Extraktionsapparat nach Kutscher-Stuedel einige Stdn. extrahiert. Nach Trocknen des Ätherauszuges mit Kaliumcarbonat entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 1.80 g schwach gelb gefärbte Kristalle von **4** (53%), die nach Vakuumsublimation bei 106° schmolzen (Lit.<sup>1)</sup>; Schmp. 105°). Reinheitsgrad (jodometrisch) 99%.

**Alkalisplaltung von 3.3-Pentamethylen-1.2-bis-phenylcarbamoyl-diaziridin (1d)**<sup>1)</sup>: In einem mit absteigendem Kühler versehenen Rundkolben erwärmte man ein Gemisch von 0.70 g **1d** und 80 ccm 2*n* *NaOH* zu gelindem Sieden. Obwohl **1d** in Wasser ziemlich schwer löslich ist, ging es im Verlauf von 2 Stdn. vollständig in Lösung. Während dieser Zeit hatten sich etwa 70 ccm Destillat in der eisgekühlten Vorlage gesammelt. Darin ließen sich 45% der ber. Menge *Cyclohexanon-isohydraxon* (**4**) jodometrisch titrieren und durch dünn-schichtchromatographischen Vergleich mit einer authent. Probe identifizieren.

**Alkalisplaltung von 3.3-Dimethyl-1-cyclohexyl-2-phenylcarbamoyl-diaziridin (5)**<sup>1)</sup>: Eine Lösung von 3.4 g **5** in 90 ccm Methanol wurde mit 40 ccm 2*n* *NaOH* unter Rückfluß gekocht.

<sup>1)</sup> E. Schmitz, R. Ohme und R. D. Schmidt, Chem. Ber. 95, 2714 (1962).

**5** ist jodometrisch nicht aktiv. Nach einer Reaktionsdauer von 5 Stdn. ließen sich 33% der ber. Diaziridinmenge jodometrisch nachweisen. Durch Vergleich mit authent. Material wurde die jodometrisch aktive Verbindung als 3.3-Dimethyl-1-cyclohexyl-diaziridin<sup>12)</sup> dünn-schicht-chromatographisch (Kieselgel G; mobile Phase Aceton/Benzol 1:1; entwickelt mit KJ in 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) identifiziert.

*Umlagerung von 1b zu Cyclohexanon-dibenzoylhydrazon (2b):* 2.1 g **1b** wurden in 20 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Beim Anreiben mit Äther kristallisierten 2.0 g **2b** (95%) vom Schmp. 120° (aus Äthanol).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (320.4) Ber. C 74.98 H 6.28 N 8.75

Gef. C 75.03 H 6.57 N 8.92

Mol.-Gew. 304 (kryoskop. in Benzol)

Nach der von Takagi und Sugii<sup>3)</sup> beschriebenen Arbeitsweise zur Benzoylierung von Aceton-benzoylhydrazon wurde zum Vergleich **2b** in 50-proz. Ausb. durch Benzoylierung von Cyclohexanon-benzoylhydrazon erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. mit der durch Umlagerung gewonnenen Substanz **2b** 120°. Auch die IR-Spektren der beiden Substanzen stimmten überein. Gef. N 8.48.

*Umlagerung von 1c zu Aceton-dibenzoylhydrazon (2c):* Auch **1c** lagert sich schon beim Schmelzen in das isomere **2c** vom Schmp. 89–90° um (Lit.<sup>3)</sup>: Schmp. 89–90°).

Eine Lösung von 1.45 g **1c** in 10 ccm Methanol ließ man 3 Stdn. bei Raumtemp. (25°) stehen. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierten 1.41 g (97%) **2c**. Misch-Schmp. mit authent. **2c**<sup>3)</sup> 89–90°.

*Messungen der Umlagerungsgeschwindigkeit:* Die Abnahme der Diaziridin-Konzentration bei der Isomerisierungsreaktion wurde UV-spektroskopisch durch Messung der Extinktion als Funktion der Zeit bei  $\lambda = 245 \text{ m}\mu$  verfolgt; bei dieser Wellenlänge weist die Lichtabsorption von Ausgangsstoff und Umlagerungsprodukt die stärksten Unterschiede auf.

In einem typischen Versuch wurde eine  $4.095 \cdot 10^{-5} \text{ m}$  Lösung von **1b** in Methanol bei  $35 \pm 0.05^\circ$  im Thermostaten aufbewahrt. In regelmäßigen Zeitabständen entnahm man Proben von je 2 ccm, deren Extinktionen sofort gemessen wurden (Tab. 1).

Tab. 1. Umlagerung von 3.3-Pentamethylen-1.2-dibenzoyl-diaziridin (**1b**) in Methanol

$t$ in Min.	$A_0 = 4.095 \cdot 10^{-5} \text{ Mol/l}; T = 35^\circ \text{ C}$ $A \cdot 10^5 \text{ [Mol/l]}$	$k \cdot 10^5 \text{ [sec}^{-1}\text{]}$
5	3.82	23.1
10	3.56	23.2
15	3.34	22.6
20	3.12	22.6
25	2.93	22.3
30	2.70	23.1
35	2.54	23.7
40	2.36	23.0
45	2.20	23.0
50	2.05	23.1
55	1.89	23.4
60	1.81	22.7
70	1.57	22.8
80	1.35	23.0
90	1.18	23.2
100	1.01	23.3

Die *RG*-Konstante  $k$  wurde berechnet nach der Gleichung:  $k \cdot t = 2.3 \log A_0/A$ .

<sup>12)</sup> E. Schmitz und D. Habisch, Chem. Ber. **95**, 680 (1962).

Messungen der Umlagerungsgeschwindigkeit von **1 b** wurden bei verschiedenen Temperaturen und in Lösungsmitteln verschiedener Dielektrizitätskonstante durchgeführt. Vergleichsweise wurde die Geschwindigkeit der Isomerisierung von **1 a** in Methanol bei 50° gemessen (Tab. 2).

Tab. 2. *RG*-Konstanten der Diaziridin-Hydrazon-Umlagerung

Diaziridin	Lösungsmittel	Temp.	$k \cdot 10^5$ [sec <sup>-1</sup> ]
<b>1 a</b>	Methanol	50°	157
<b>1 b</b>	Methanol	25°	6.43
<b>1 b</b>	Methanol	35°	23.0
<b>1 b</b>	80-proz. Methanol	25°	13.1
<b>1 b</b>	Cyclohexan	25°	0.1

[307/66]