

Georg Manecke und Hans Langisch

Über einige neue Aziridinverbindungen, IV^{1,2})

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 9. Juni 1970)

■
 α -Halogen- und α,α' -Dihalogen-dicarbonsäureester wurden mit Aziridin (**1**) zu den entsprechenden Mono- bzw. Bis-aziridino-dicarbonsäureestern umgesetzt. Die bereits beschriebene Reaktion zwischen **1** und 2.5-Dibrom-adipinsäure-diäthylester (**2**) führt zu *N*-[2-Aziridino-äthyl]-pyrrolidin-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (**4**). Ein Reaktionsmechanismus wird angegeben.

Some New Aziridine Compounds, IV^{1,2})

Esters of α -halo- and α,α' -dihalodicarboxylic acids reacted with aziridine (**1**) to give esters of the corresponding mono- and bis-aziridino dicarboxylic acids. The recently described reaction between **1** and α,α' -dibromoadipic acid diethyl ester (**2**) has been reinvestigated. The product of the reaction was found to be *N*-(2-aziridinoethyl)-2.5-pyrrolidin-dicarboxylic acid diethyl ester (**4**). A mechanism of the reaction is suggested.

1. Reaktion von 2.5-Dibrom-adipinsäure-diäthylester (**2**) mit Aziridin (**1**) und Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes

■
Unsere Annahme³), daß die Umsetzung von **1** mit **2** zu 2.5-Bis-aziridino-adipinsäure-diäthylester (**3**) führt, wurde gestützt durch Mikroanalyse, Molekulargewichtsbestimmung und Analogreaktionen. Eine Bis-aziridino-Verbindung sollte gute Vernetzeigenschaften⁴) besitzen. Später fanden wir jedoch, daß das Produkt nicht vernetzend polymerisierte. Es entstanden stets lösliche Polymerisate.

Das Massenspektrum des Reaktionsproduktes zeigt zwar einen Molpeak, der dem Mol.-Gewicht 284.3 entspricht, jedoch konnten die gefundenen Spaltprodukte (*m/e* 228 (42%), 214 (11), 211 (100), 169 (10), 155 (3), 142 (17)) der angegebenen Struktur nicht zugeordnet werden. Eine Titration nach Schlitt⁵) ergab, daß nur eine Aziridgruppe im Molekül vorliegt. Auch das NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes, das zunächst nicht vollständig gedeutet werden konnte, zeigt nur einen Aziridinring. Die zweifache Bromsubstitution konnte also nicht nach dem angegebenen Schema abgelaufen sein.

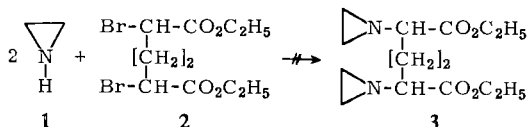
1) III. Mittel.: G. Manecke und H.-J. Kretzschmar, Chem. Ber. 103, 3862 (1970).

2) Diese Arbeit enthält Teile der geplanten Dissertation von Dipl.-Chem. H. Langisch.

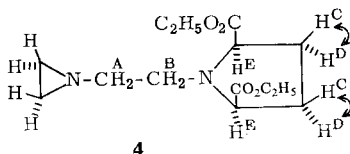
3) G. Manecke, H.-P. Aurich und P. Gergs, Chem. Ber. 99, 2444 (1966).

4) G. Manecke und H. Heller, Chem. Ber. 95, 2700 (1962).

5) R. C. Schlitt, Analytic. Chem. 35, 1063 (1963).



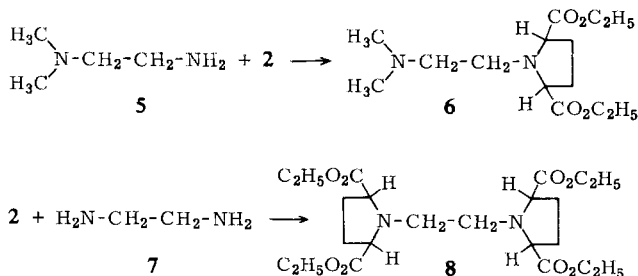
Bei der Reaktion von **1** und **2** könnte sich eine Pyrrolidinverbindung (**4**) gebildet haben⁶⁾:



Das NMR-Spektrum zeigt zwei äquivalente Äthoxycarbonylgruppen sowie 4 Aziridinprotonen an. Weitere 10 Protonen verteilen sich im Intensitätsverhältnis 2 : 2 : 2 : 4 auf Multipletts, die um τ 6.47, 6.97, 7.65 bzw. 7.92 zentriert sind.

Die beiden Multipletts bei τ 6.97 und 7.65 sind symmetrisch zueinander angeordnet und könnten dem AA'BB'-System der N-CH₂-Gruppen in **4** zugeordnet werden. Von den verbleibenden Protonen (C, D, E in **4**) ist ein komplexes Spektrum vom AA'BB'XX'-Typ zu erwarten; die Multipletts bei τ 6.47 bzw. 7.92 könnten dem entsprechen.

Ob die gegebene Deutung des beobachteten NMR-Spektrums von **4** richtig ist, sollte ein Vergleich mit den NMR-Spektren der Verbindungen *N*-[2-Dimethylamino-äthyl]-pyrrolidin-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester (**6**) und 1.2-Bis-[2.5-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidino]-äthan (**8**) zeigen. **6** entstand durch Kondensation von **2** mit *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin (**5**) in Benzol als schwach gelbe Flüssigkeit, während **8** durch Reaktion von **2** mit Äthylendiamin (**7**) erhalten wurde.

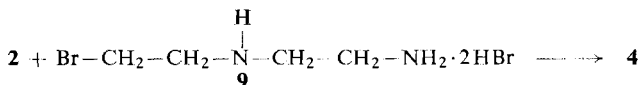


Die Dimethylaminoverbindung **6** zeigt komplexe Multipletts bei τ 6.50 und 7.15 sowie ein Multiplett im Bereich von 7.4–8.3 im Intensitätsverhältnis 2 : 2 : 6; gegenüber dem Spektrum von **4** sind hier die beiden Multipletts bei höherem Feld einander überlagert. In Verbindung **8** erscheinen die äquivalenten CH₂-Gruppen erwartungs-

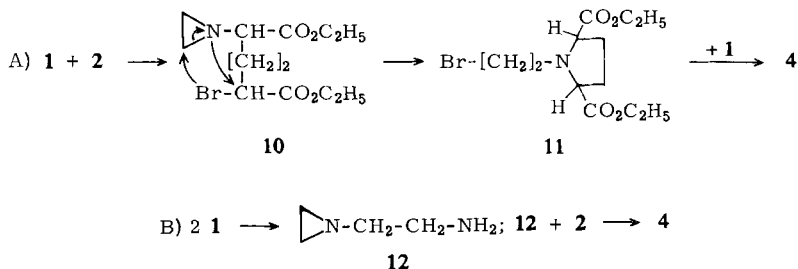
⁶⁾ R. C. Fuson und W. E. Lundquist, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1889 (1938).

gemäß als Singulett [τ 7.06 (4H)], die Protonen der Pyrrolidinringe bilden bei τ 6.5 (4H) und 7.93 (8H) zentrierte Multipletts in völliger Übereinstimmung mit der Lage der entsprechenden Protonen in Verbindung 4.

4 wurde auf anderem Wege durch Umsetzung von *N*-[2-Brom-äthyl]-äthylen-diamin-dihydrobromid (9)⁷⁾ mit 2 in DMF in Gegenwart von Triäthylamin und anschließende Aziridinringbildung⁸⁾ mit NaOH dargestellt.



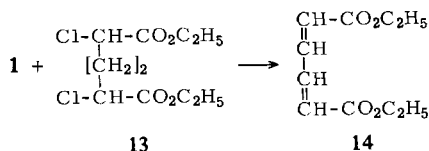
Zwei Reaktionsmechanismen zur Entstehung von 4 aus 1 und 2 sind denkbar:



Eine Umsetzung von reinem 12⁹⁾ mit 2 unter unseren Reaktionsbedingungen führte nur zu polymeren Produkten, wodurch Weg B ausgeschlossen werden kann. Der Reaktionsmechanismus A¹⁰⁾ ist sehr wahrscheinlich. Schon *Fuson et al.*^{6,11)} konnten ein ähnliches Zwischenprodukt wie 10 bei der Umsetzung von Diäthylamin mit 2 beweisen. In unserem Falle entsteht aus 10 durch nucleophilen Angriff eines Bromids an einem Aziridinkohlenstoff die isomerisierte Form 11, die sich nochmals mit 1 zu 4 umsetzt.

2. Umsetzung von 2,5-Dichlor-adipinsäure-diäthylester (13) mit Aziridin

Man sollte erwarten, daß auch 13 mit 1 zu 4 reagiert. Bei der Umsetzung in Triäthylamin als Lösungsmittel konnte jedoch aus dem dunkelgefärbten Reaktionsprodukt nur *trans.trans*-Muconsäure-diäthylester (14) isoliert werden.



7) *F. Cortese*, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II, 91–93 (1953).

8) *H. W. Heine, B. L. Kapur und C. S. Mitch*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1173 (1954).

9) *H. Bestian* in *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl), Herausgeber *E. Müller*, 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 223 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

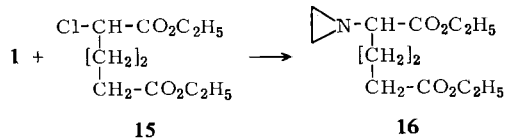
10) *H. W. Heine*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2743 (1963).

11) *R. C. Fuson und T. Y. Kao*, *J. Amer. chem. Soc.* **51**, 1536 (1929).

Diese Halogenwasserstoff-Abspaltung wird unter den gleichen Reaktionsbedingungen beim Dibromester **2** nicht beobachtet. **14** reagierte mit **1** in 3 Tagen bei Raumtemperatur zu einem einheitlichen Produkt, das nicht identisch mit **4** war.

Bei Durchführung der Reaktion von **1** und **13** in Äthanol mit K_2CO_3 als Säureakzeptor erhielten wir eine weitere Aziridinverbindung, die ebenfalls nicht identisch mit **4** war. In ihrem NMR-Spektrum fehlen die symmetrischen Pyrrolidin-N- CH_2 - bzw. Aziridin-N- CH_2 -Signale, es wird aber gegenüber dem Spektrum von **4** ein verstärktes Signal für die Aziridin-Protonen bei τ 8,3 beobachtet. Da die neue Substanz im Gegensatz zu **4** gute Vernetzeigenschaften zeigte, nehmen wir an, daß der 2,5-Bis-aziridino-adipinsäure-diäthylester (**3**) entstanden ist. Die im NMR-Spektrum neben den Signalen der Esterprotonen auftretenden Multipletts können jedoch nicht eindeutig zugeordnet werden.

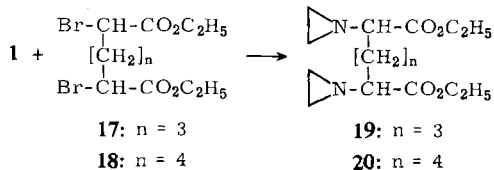
Durch Umsetzung von **1** mit dem Monochlorester **15** wurde auch der 2-Aziridino-adipinsäure-diäthylester (**16**) dargestellt.



Spaltungen der Dichlor- und Dibrom-adipinsäure-diäthylester, wie sie von *v. Braun* et al.¹²⁾ zuerst beobachtet und von *Wille* et al.¹³⁾ näher untersucht wurden, traten unter unseren Reaktionsbedingungen nicht auf.

3. Umsetzung von α,α' -Dibrom-pimelinsäure- und α,α' -Dibrom-korksäure-diäthylester mit Aziridin

Um zu untersuchen, ob höhere Homologe von **2** die gleiche Anomalie im Verhalten gegenüber **1** zeigen, setzten wir α,α' -Dibrom-pimelinsäure-diäthylester (**17**) und α,α' -Dibrom-korksäure-diäthylester (**18**) mit **1** um.



In beiden Fällen wurden die Bis-aziridino-Verbindungen (**19** und **20**) in guten Ausbeuten isoliert. Polymerisationsversuche mit 2% Diäthylsulfat ergaben farblose Harze, die sich bei Nachhärtung dunkel färbten. **17** und **18** reagieren also normal mit Aziridin.

Für seine Mithilfe sei Herrn Dr. *P. Gergs*, für die Auswertung der NMR-Spektren Herrn Prof. Dr. *D. Rewicki* gedankt.

¹²⁾ *J. v. Braun, W. Leistner und W. Münch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 1950 (1926).

¹³⁾ *F. Wille, K. Dirr, E. Heitzer und W. J. Scheidmeir*, Liebigs Ann. Chem. **608**, 22 (1957).

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden in CDCl_3 mit einem Varian-A-60A-Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Tetramethylsilan diente als innerer Standard. Die Messung des Massenspektrums wurde mit einem Varian-M-66-Massenspektrometer mit Direktinlaßsystem bei 70 eV durchgeführt, in Klammern sind die Intensitäten relativ zum Basispeak = 100% angegeben. Die Destillationsdrucke wurden mit einem Vakuummeter nach *Gaede*, die Brechungsindices mit einem Zeiss-Refraktometer bestimmt.

1-[2-Aziridino-äthyl]-pyrrolidin-dicarbonensäure-(2.5)-diäthylester (4)

a) Zu 54 g (0.15 Mol) *2.5-Dibrom-adipinsäure-diäthylester (2)*¹⁴⁾ (*meso*-Form, Schmp. 66°) in 208 ccm (1.5 Mol) *Triäthylamin* werden bei -50° 51 ccm (1 Mol) trockenes *Aziridin (1)* portionsweise unter Schutzgas N_2 gegeben. Die Temp. wird in ca. 20 Stdn. bis auf $+5^\circ$ erhöht. Man rührt weitere 15 Stdn. bei 5° , gibt 100 ccm trockenen Äther zu und filtriert. Die flüchtigen Anteile werden i. Vak. bei ca. $+5^\circ$ entfernt. Zum Rückstand werden erneut 100 ccm Äther gegeben. Nach eintäg. Aufbewahren bei -10° wird dekantiert, der Äther abgezogen und das Rohprodukt zweimal über festem NaOH i. Feinvak. destilliert. **4** ist eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4676, $\text{Sdp.}_{0.001}$ 85–86°. Ausb. 30.5 g (72%).

b) 32.9 g (0.1 Mol) *N-[2-Brom-äthyl]-äthylendiamin-dihydrobromid (9)*⁷⁾ in 100 ccm Dimethylformamid werden mit 69.3 ccm (0.5 Mol) *Triäthylamin* und 10.8 g (0.03 Mol) **2**¹⁴⁾ 10 Stdn. bei Raumtemp. kräftig gerührt, dann 3 Stdn. auf 60° erhitzt. Dem Filtrieren nach Abkühlung schließt sich die Behandlung des gelben Filtrats mit 50 ccm 6*n* NaOH bei 50° an. Nach kurzzeitiger Erhöhung der Temp. auf 80° folgt das Abziehen der flüchtigen Anteile. Danach wird mit Äther mehrmals extrahiert. Die Ätherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i. Feinvak. destilliert. Es wird u. a. eine Fraktion **4** erhalten mit n_D^{20} 1.4675, $\text{Sdp.}_{0.001}$ 84–85°. Ausb. 1.2 g (14%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (284.3) Ber. C 59.13 H 8.51 N 9.85

Gef. C 59.08 H 8.40 N 9.77

Mol.-Gew. 286 (kryoskop. in Benzol), 294 (dampfdruck-osmometr.)

Massenspektrum: *m/e* 284 (26) $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, M^+ ; 285 (7), $(\text{M} + 1)^+$; 228 (42), $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$; 214 (11), $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4$; 211 (100), $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$; 169 (10), $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$; 155 (3), $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$; 142 (17), M^{2+} ; 70 (27), $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$; 56 (17), $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}$.

NMR: τ 5.84 (4H, q, $J = 7.2$ Hz; OCH_2), 6.47 (2H, m; N—CH— CO_2R im Pyrrolidinring), 6.97 (2H, m; Pyrrolidin-N— CH_2), 7.65 (2H, m; Aziridin-N— CH_2), 7.92 (4H, m; Pyrrolidin- CH_2), 8.73 (6H, t, $J = 7.2$ Hz; Ester- CH_3), 8.33 (2H) und 8.9 (2H) (2m; Aziridin- CH_2).

1-[2-Dimethylamino-äthyl]-pyrrolidin-dicarbonensäure-(2.5)-diäthylester (6): 6.2 g (0.07 Mol) *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin (**5**)¹⁵⁾ werden mit 9.0 g (0.025 Mol) **2**¹⁴⁾ unter Kühlung in 45 ccm Benzol gelöst. Dann wird 12 Stdn. bei Raumtemp. und 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt, nach Abkühlung das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand mit Äther versetzt, wobei feste, braune Produkte ausfallen, die abfiltriert werden. Das Filtrat wird von Äther befreit und der Rückstand i. Vak. destilliert. Hellgelbe Flüssigkeit, Sdp._{11} 165–168°, Ausb. 2.2 g (31%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (286.4) Ber. C 58.74 H 9.09 N 9.79 Gef. C 58.54 H 8.84 N 9.96

¹⁴⁾ P. C. Guha und D. K. Sankharan, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 2109 (1937).

¹⁵⁾ R. A. Turner, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1607 (1946); Organikum, 4. Aufl., S. 459ff, Berlin 1964.

1,2-Bis-[2,5-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidino]-äthan (**8**): 18 g (0.3 Mol) Äthylendiamin (**7**) und 15 g K_2CO_3 werden in einer Lösung von 18 g (0.05 Mol) **2**¹⁴⁾ in 100 ccm Benzol suspendiert. Nach 5 Stdg. Rühren bei Raumtemp. wird 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach Filtrieren, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Man erhält ein gelbes, viskoses Öl, n_D^{20} 1.5073, Ausb. 1.7 g (15%).

$C_{22}H_{36}N_2O_8$ (456.5) Ber. C 57.89 H 7.89 N 6.14 Gef. C 57.40 H 7.91 N 6.24

NMR: τ 5.84 (8H, q, $J = 7.2$ Hz; OCH_2), 6.50 (4H, m; N-CH-CO₂R im Pyrrolidinring), 7.06 (4H, s; N-CH₂), 7.93 (8H, m; Pyrrolidin-CH₂), 8.72 (6H, t, $J = 7.2$ Hz; Ester-CH₃).

trans.trans-Muconsäure-diäthylester (**14**): Zu 16.2 g (0.06 Mol) 2,5-Dichlor-adipinsäure-diäthylester (**13**)¹⁶⁾ in 41.5 ccm (0.3 Mol) Triäthylamin werden bei -50° 21.5 g (0.5 Mol) Aziridin (**1**) portionsweise unter Schutzgas N₂ eingetragen. Die Mischung wird, wie bei **4** a) beschrieben, behandelt und aufgearbeitet. Aus dem braunen Reaktionsprodukt wird durch Destillation eine Fraktion mit Sdp._{0.1} 105–110° isoliert, die nach Abkühlung fest wird. Schmp. 63° (Äthanol), Ausb. 6.2 g (52%).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2) Ber. C 60.61 H 7.07 Gef. C 60.70 H 7.26

NMR: τ 2.64 (2H, dd, $J_1 = 11$, $J_2 = 3$ Hz; =CH–), 3.79 (2H, dd, $J_1 = 11$, $J_2 = 3$ Hz; =CH–), 5.73 (4H, q, $J = 7$ Hz; OCH_2), 8.68 (6H, t, $J = 7$ Hz; Ester-CH₃).

Umsetzung von trans.trans-Muconsäure-diäthylester (**14**) mit Aziridin (**1**): 3.9 g (0.02 Mol) **14** werden in 50 ccm (1 Mol) **1** gelöst und nach Zugabe von Natrium als Katalysator 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Überschüssiges **1** wird abgezogen und der braune Rückstand i. Vak. destilliert. Hellgelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4655, Sdp._{0.001} 73–75°, Ausb. 2.5 g.

Gef. C 59.05 H 8.84 N 9.74

Umsetzung von 2,5-Dichlor-adipinsäure-diäthylester (**13**) mit Aziridin (**1**): 13.5 g (0.05 Mol) **13**¹⁶⁾ werden in 120 ccm absol. Äthanol gelöst. Unter Kühlung und Schutzgas N₂ werden 21 g (0.15 Mol) K_2CO_3 und 21.5 g (0.5 Mol) **1** eingetragen. Nach 5 Stdg. Rühren bei 20° wird ca. 50 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren und Entfernen der flüchtigen Anteile des Filtrats, zuletzt i. Feinvak., werden 50 ccm trockener Äther zugegeben. Es fallen polymere Produkte aus, von denen dekantiert wird. Der Äther wird entfernt, dann folgt fraktionierte Destillation i. Feinvak. Gelbes, zähes Öl, Sdp._{0.07} 120–122°, n_D^{20} 1.4790, Ausb. 1 g.

$C_{14}H_{24}N_2O_4$ (284.3) für 2,5-Bis-aziridino-adipinsäure-diäthylester (**3**)

Ber. C 59.13 H 8.51 N 9.85 Gef. C 59.36 H 8.24 N 9.43

2-Aziridino-adipinsäure-diäthylester (**16**): 9.4 g (0.04 Mol) 2-Chlor-adipinsäure-diäthylester (**15**)¹⁶⁾ in 100 ccm absol. Äthanol werden unter Schutzgas mit 16 g K_2CO_3 und 21.5 g (0.5 Mol) Aziridin (**1**) vermischt. Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie vorstehend. **16** ist ein Öl, Sdp._{0.001} 79°, n_D^{20} 1.4470, Ausb. 2.5 g (26%).

$C_{12}H_{21}NO_4$ (243.3) Ber. C 59.26 H 8.64 N 5.76 Gef. C 58.92 H 8.80 N 5.21

2,6-Bis-aziridino-pimelinsäure-diäthylester (**19**): 42.0 g (0.115 Mol) 2,6-Dibrom-pimelinsäure-diäthylester (**17**)¹⁷⁾ werden bei tiefen Temperaturen in 208 ccm (1.5 Mol) Triäthylamin gelöst und portionsweise mit 51 ccm (1 Mol) Aziridin (**1**) versetzt. Die Mischung wird, wie bei **4** a) beschrieben, behandelt, aufgearbeitet und zweimal destilliert. Sdp._{0.01} 95–97°, farbloses Öl, n_D^{20} 1.4658, Ausb. 18.3 g (54%).

$C_{15}H_{26}N_2O_4$ (298.3) Ber. C 60.38 H 8.78 N 9.38 Gef. C 59.27 H 8.59 N 8.92

¹⁶⁾ W. Treibs und O. Holbe, Chem. Ber. **85**, 611 (1952).

¹⁷⁾ R. Willstätter, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 665 (1895).

NMR: τ 5.83 (4H, q, $J = 7$ Hz; OCH₂), 7.51 (2H, m; >CH), 8.17 (6H, m; $-\text{CH}_2-$), 8.73 (6H, t, $J = 7$ Hz; Ester-CH₃), 8.33 (4H) und 8.77 (4H) (2m; Aziridin-CH₂).

2.7-Bis-aziridino-korksäure-diäthylester (**20**): 58.2 g (0.15 Mol) 2.7-Dibrom-korksäure-diäthylester (**18**)¹⁷⁾ werden in 208 ccm Triäthylamin bei tiefen Temperaturen gelöst und mit 51 ccm Aziridin (**1**) versetzt. **20** wird in der üblichen Weise isoliert: Farblose Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4645, Sdp._{0.001} 110°. Ausb. 29.2 g (62%).

C₁₆H₂₈N₂O₄ (312.3) Ber. C 61.49 H 8.97 N 8.97 Gef. C 61.41 H 8.38 N 8.91

NMR: τ 5.75 (4H, q, $J = 7.2$ Hz; OCH₂), 7.93 (2H, m; >CH), 8.17 (8H, m; $-\text{CH}_2-$), 8.71 (6H, t, $J = 7.2$ Hz; Ester-CH₃), 8.46 (4H) und 8.76 (4H) (2m; Aziridin-CH₂).

[204/70]