

Frank P. Woerner*), Hans Reimlinger und Robert Merényi

Über Reaktionen von 3-Phenyl-2*H*-azirin mit kumulierten Doppelbindungen

Aus Union Carbide European Research Associates, B - 1180 Brüssel

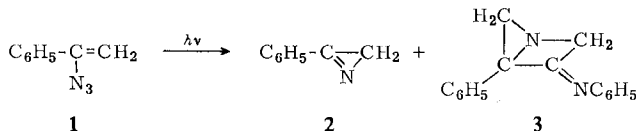
(Eingegangen am 18. März 1971)

Die Cycloaddition eines Ketenimids oder Ketens an 3-Phenyl-2*H*-azirin (**2**) zum Vierring ist nicht symmetrieerlaubt. Über nicht isolierbare Zwischenstufen verlaufen jedoch Cyclisierungen bzw. Cycloadditionen, die im Falle des Diphenylketen-*p*-tolylimids bei gleichzeitiger Oxydation zu einem Gemisch aus Benzophenon, 2-Oxo-7-methyl-5-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-1.3-benzodiazepin (**11**) und einem tricyclischen System **10** führen, das beim Erwärmen irreversibel in **11** übergeht. **2** reagiert mit Diphenylketen zum 6-Phenyl-2.4-bis-diphenylmethyl-3.5-dioxa-1-aza-bicyclo[4.1.0]heptan (**19**). Die Strukturen werden mit Hilfe der Spektren und z. T. durch Abbaureaktionen zuerteilt.

Reactions of 3-Phenyl-2*H*-azirine with Cumulated Double Bonds

Cycloadditions of keteneimines or ketenes to 3-phenyl-2*H*-azirine (**2**) to form a four-ring system are not symmetry-allowed. Cyclizations or cycloadditions *via* non-isolable intermediates take place, however, leading in the case of diphenylketene-*p*-tolylimine to a mixture of benzophenone, 7-methyl-5-phenyl-2-oxo-2.3-dihydro-1*H*-1.3-benzodiazepine (**11**), and a tricyclic system **10**, the latter is transformed irreversibly into **11** on warming. **2** reacts with diphenylketene to give 2.4-bis(diphenylmethylene)-6-phenyl-3.5-dioxa-1-aza-bicyclo[4.1.0]heptane (**19**). The structures are assigned with the aid of spectra and, in some cases, by degradation reactions.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über 1.5-Dipolare Cyclisierungen von Vinylaziden¹⁾ gelangten wir zum 3-Phenylimino-4-phenyl-1-aza-bicyclo[2.1.0]pentan (**3**) und 3-Phenyl-2*H*-azirin (**2**) durch Bestrahlung von α -Azido-styrol (**1**) in Benzol bei Raumtemperatur mit dem durch Pyrex-Glas gefilterten Licht einer Hochdruck-Quecksilberlampe²⁾. Die Beobachtung einer charakteristischen Ketenimid-Absorption³⁾ bei 5 μ im IR-Spektrum unseres Reaktionsgemisches kurz nach der Photo-



*) Jetzige Anschrift: Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen.

1) F. P. Wörner und H. Reimlinger, Chem. Ber. 103, 1908 (1970).

2) F. P. Wörner, H. Reimlinger und D. R. Arnold, Angew. Chem. 80, 119 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 130 (1968).

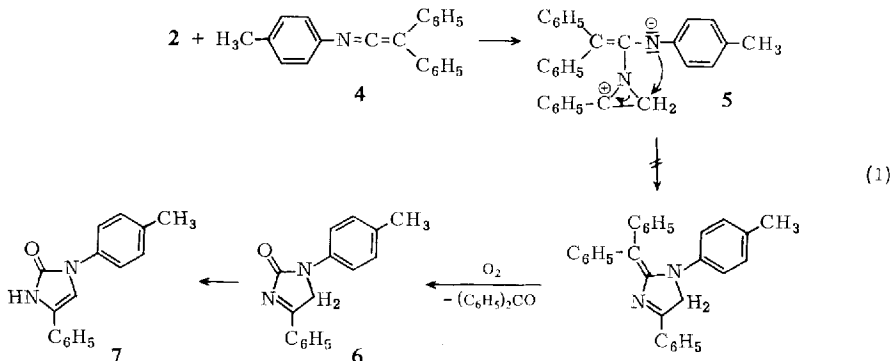
3) G. Smolinsky, J. org. Chemistry 27, 3557 (1962).

lyse, sowie die negativ verlaufenden Versuche zur Darstellung von **3** auf thermischem Wege veranlaßten uns, weitere Reaktionen kumulierter Systeme mit **2** zu untersuchen.

Nach Woodward und Hoffmann⁴⁾ ist eine *thermische, pericyclische* Reaktion im Grundzustand nur dann symmetrieerlaubt, wenn die Gesamtzahl der $[4q+2]_s$ - und $[4r]_a$ -Komponenten ungeradzahlig ist. Bei suprafacialer Addition ist die Anzahl der Komponenten $[\pi 2_s + \pi 2_s] = 2$ und damit *nicht* symmetrieerlaubt. Eine Cycloaddition an **2** wurde bislang nur im angeregten Zustand beobachtet.

Wir wählten zunächst die Reaktion mit dem leicht zugänglichen Diphenylketen-*p*-tolylimid (**4**)⁵⁾. Nach 65stdg. Erwärmen äquimolarer Mengen **2** und **4** bei 50° in Benzol isolierten wir neben Benzophenon zwei isomere Verbindungen $C_{16}H_{14}N_2O$ (Gesamtausbeute 30%), von denen die eine durch Erwärmen irreversibel in das Isomere übergeführt wurde. Keine der isolierten Verbindungen besaß die Struktur eines Aza- oder Diazabicyclo[2.1.0]pentans. Die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte entsprach jedoch einem Additionsprodukt aus **2** und *p*-Tolylisocyanat. Das Vorliegen einer infraroten Carbonyl-Absorption bei 5.9 μ in beiden Isomeren sowie die gleichzeitige Bildung von Benzophenon ließen auf eine oxydative Abspaltung der Diphenylmethylen-Gruppe schließen.

Für die beiden isomeren Reaktionsprodukte können mehrere Strukturen diskutiert werden. Die Bildung eines Dihydro-imidazol-Derivates **6** oder **7** durch Cyclisierung des Additionsproduktes **5** mit nachfolgender Oxydation nach Schema (1)⁶⁾ können wir aufgrund der NMR-Spektren (in DMSO- d_6) ausschließen. Das charakteristische Spektrum einer *p*-Tolyl-Verbindung fehlt. Neben den aromatischen Protonen einer Phenyl-Gruppe beobachtet man nur drei aromatische Protonen. Ausserdem kommen in Dimethylformamid- d_7 zwei verschiedene NH-Signale zum Vorschein. Die Breite



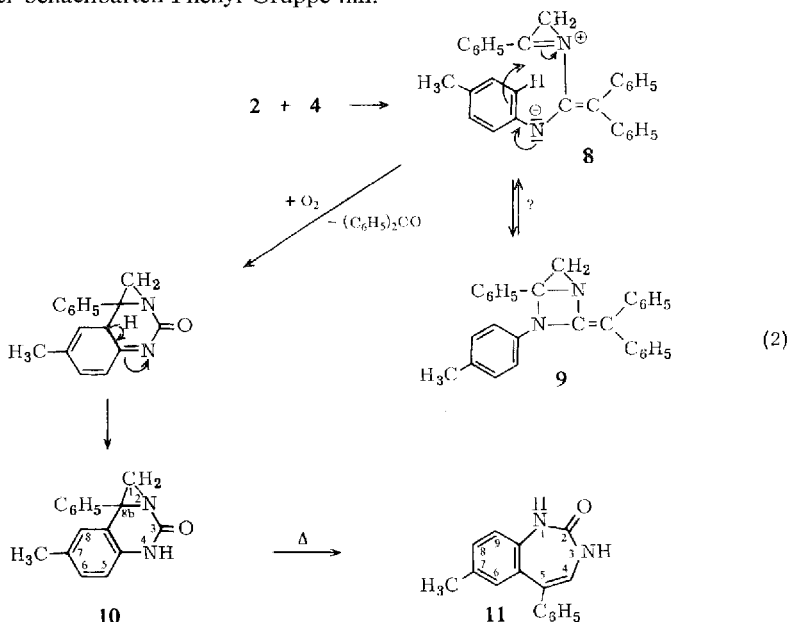
des einen Signals und die Aufspaltung eines benachbarten Protonen-Signals zeigt eine NH-CH-Kopplung an, die beim Deuterium-Austausch in CF_3CO_2D verschwindet. Sämtliche Signale im NMR-Spektrum des thermisch stabilen Isomeren

4) R. B. Woodward und R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81**, 797 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* **8**, 781 (1969).

5) G. L. Stevens und J. C. French, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 657 (1953); G. L. Stevens und G. H. Snighal, *J. org. Chemistry* **29**, 34 (1964).

6) Schema (1) entspricht der Dihydrooxazol-Bildung aus 2-Amino-azirin und Diphenylketen; L. Ghosez, Privatmitteilung.

stehen im Einklang mit der Struktur eines 2-Oxo-7-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,3-benzodiazepins (**11**) (s. Versuchsteil), vermutlich entstanden nach Schema (2). Außer den bereits aufgeführten Beobachtungen findet man die folgenden in Übereinstimmung mit dieser Struktur. Von den drei aromatischen Protonen (Verhältnis 2:1) spalten zwei (8-H und 9-H) in Deuterobenzol zum AB-Quartett auf, wobei die Verbreiterung des Signals von 8-H auf eine *m*-Kopplung mit 6-H hinweist. Der ungewöhnlich hohe τ -Wert von 6-H (Intensität 1) deutet auf einen Ringstrom-Effekt der benachbarten Phenyl-Gruppe hin.

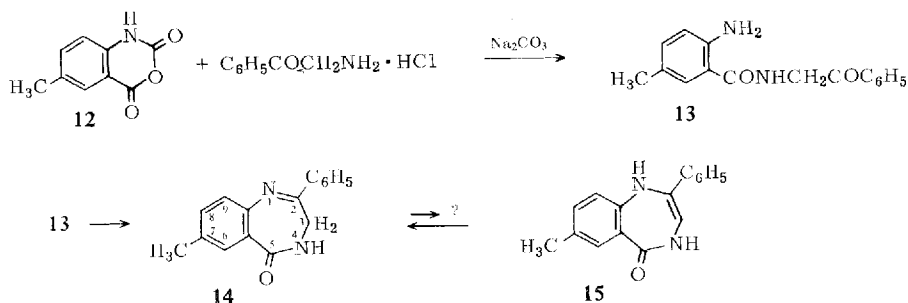


10, die Vorstufe von **11**, weist für die aromatischen Protonen sehr ähnliche chemische Verschiebungen auf. Es treten nur ein NH-Signal, sowie die charakteristischen Signale der CH₂-Protonen im Aziridinring auf, die keine geminale Kopplung zeigen. **10** ist sehr thermolabil; in seinem NMR-Spektrum waren immer Spuren von **11** nachzuweisen.

Die einzige isomere Struktur mit einem *m,p*-substituierten Tolyly-Rest, zwei NH-Gruppen sowie der =CH-NH-CO-Sequenz wäre **15**, das Tautomere von **14**. **14** ließ sich einfach in zwei Stufen bereiten, ausgehend von *o*-Amino-acetophenonhydrochlorid und dem Methylisatosaureanhydrid **12** über **13**, das analog dem entsprechende Chlor-Derivat⁷⁾ in siedendem Xylol cyclokondensiert wurde. Die Stellung der Methyl-Gruppe im 1,4-Benzodiazepin **14** ist gesichert, da die Synthese von **12** von der strukturell gesicherten 6-Nitro-3-methyl-benzoesäure⁸⁾ ausgeht. **14** ist das thermisch stabile Tautomere und tauscht in CF₃CO₂D bereits bei Raumtemperatur beide Protonen der CH₂-Gruppe quantitativ gegen Deuterium aus. Die NMR-Spektren von **14** und **11** in CF₃CO₂D sind deutlich verschieden.

⁷⁾ A. A. Santilli und T. S. Osdene, J. org. Chemistry **29**, 1998 (1964).

⁸⁾ G. E. Dunn und R. Prysiazniuk, Canad. J. Chem. **39**, 285 (1961).



Nur zur Vereinfachung ist im Schema (2) die oxydative Abspaltung der Diphenylmethylene-Gruppe als Benzophenon der intramolekularen elektrophilen Substitution vorgelagert. Ob diese beim offenen Produkt **8** oder einem der cyclisierten Produkte stattfindet, ist nicht bekannt. Das im Nebenschluß des Reaktionsschemas angedeutete Diazabicyclo[2.1.0]penta-**9** konnte nicht nachgewiesen werden, muß jedoch bei der Diskussion der oxydativen Spaltung mitberücksichtigt werden. Systeme dieser Art werden bekanntlich⁹⁾ sehr leicht oxydativ gespalten.

Nach diesen Ergebnissen drängt sich die Frage nach dem Reaktionsprodukt aus **2** und Diphenylketen auf, dessen Addition an offenkettige Azomethine zu Azetinonen seit langem beschrieben ist¹⁰⁾.

2 reagierte mit Diphenylketen in Benzol bei Raumtemperatur. Nach drei Tagen isolierten wir zu 54% ein 1:2-Addukt, jedoch keine Spur eines 1:1-Adduktes. Das 1:2-Addukt erwies sich als thermisch labil. Im Gaschromatographen wurde die Zersetzung in zwei Produkte beobachtet, von denen das eine durch Vergleich als Diphenylketen identifiziert wurde, während die Retentionszeit des anderen für ein 1:1-Addukt zutreffen könnte.

Für das 1:2-Addukt stehen die sechs Strukturen **16**–**21** zur Diskussion, wenn man in Erwägung zieht, daß das Additionsprodukt **22** mit einem zweiten Molekül Diphenylketen sowohl eine 1.3-Dipolare Cycloaddition nach Schema (4) (zu **16**–**18**) als auch eine 1.4-Dipolare Cycloaddition nach Schema (3) (zu **19**–**21**) eingehen kann.

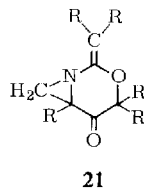
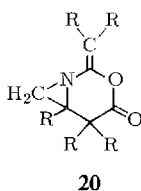
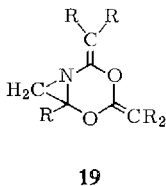
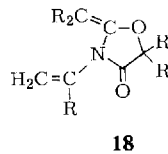
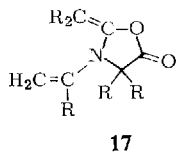
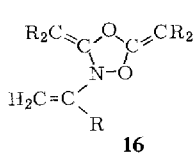
Das 1:1-Addukt weist im Bereich der infraroten Carbonyl-Absorption keine Bande auf, was die Strukturen **17**, **18** und **20**, **21** ausschließt. Im NMR-Spektrum erscheinen neben 25 aromatischen Protonen die charakteristischen Signale der CH₂-Azirin-Protonen. Mit der Struktur **19** steht außerdem das Verhalten gegenüber verdünnter Salzsäure im Einklang. Neben Diphenylelessigsäure (**24**) isolierten wir Diphenylelessigsäure-phenacylamid (**23**) als Hydrolyse-Produkt.

23 wurde identifiziert durch Vergleich mit dem aus **2** und **24** unabhängig dargestellten Produkt.

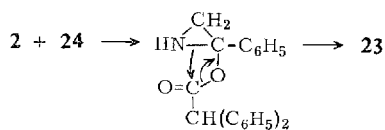
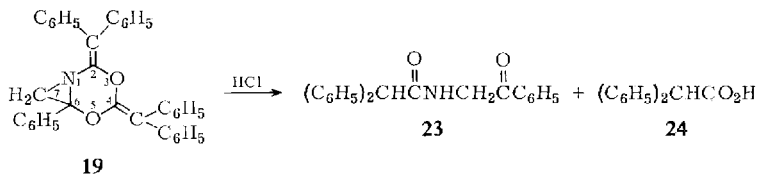
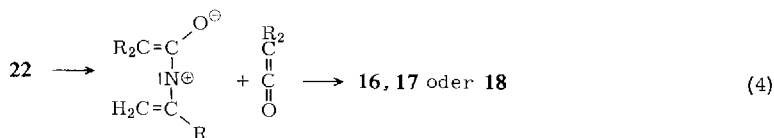
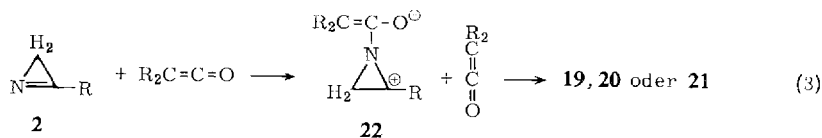
Beim Versuch, aus **2** und *p*-Tolylisocyanat **10** bzw. **11** darzustellen, erhielten wir in geringer Ausbeute ein Produkt, dessen IR-Spektrum verschieden war und dessen Struktur bislang nicht aufgeklärt wurde.

⁹⁾ Vgl. Bis-[1.3-diphenyl-imidazolidinyliden-(2)]: *H. W. Wanzlick* und *J. E. Carnahan*, *Chem. Ber.* **94**, 2389 (1961); *H. E. Winberg*, *J. E. Carnahan*, *D. D. Coffman* und *M. Brown*, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2055 (1965), oder Tetramethoxy-äthylen: *R. W. Hoffmann* und *J. Schneide*, *Chem. Ber.* **100**, 3698 (1967).

¹⁰⁾ *H. Staudinger*, *Liebigs Ann. Chem.* **356**, 51 (1907).



R = C₆H₅



Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von E. S. Szalai)

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte mit dem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (TMS als innerer Standard) aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden von Frau D. Hamer-Graf und Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode¹¹⁾ durchgeführt.

Reaktion von 3-Phenyl-2H-azirin (2) mit Diphenylketen-p-tolylimid (4): 0.60 g (5 mMol) **2** und 1.4 g (5 mMol) **4** in 4 ccm absol. Benzol erhitzte man 1 Stde. unter Rückfluß und 64 Stdn. bei 50°, kühlte ab, filtrierte und löste in heißem Benzol. 1. Fraktion: 0.20 g (15%) 2-Oxo-7-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,3-benzodiazepin (**11**), Schmp. 256–260°.

NMR (DMF-d₇): τ 1.5 (s; 1-H), 1.9 (m; 3-H), 2.7 (m; Phenyl), 2.95 (s; 8-H und 9-H), 3.4 (m; 6-H), 3.7 (d; 4-H) und 7.9 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 1 : 5 : 2 : 1 : 1 : 3; J_{3,4} = 6.5 Hz.

IR (KBr): 2.95–3.5 μ (breit; NH-Wasserstoffbrücken) und 5.9 μ (CO).

C₁₆H₁₄N₂O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 O 6.39
Gef. C 76.55 H 6.02 N 10.90 O 6.54

Durch Konzentrieren der Mutterlaugen i. Vak. wurde eine 2. Fraktion erhalten: 0.20 g (15%) 3-Oxo-7-methyl-8b-phenyl-1,3,4,8b-tetrahydro-azirino[1,2-c]chinazolin (**10**), Zers.-P. ca. 220°.

NMR (DMF-d₇): τ 0.1 (s; NH), 2.68 (m; Phenyl), 3.1 (s; 5-H und 6-H), 3.25 (m; 8-H), 6.9 sowie 7.5 (je 1 s; CH₂) und 7.94 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 5 : 2 : 1 : 1 : 1 : 3.

IR (KBr): 2.95–3.5 μ (breit; NH-Wasserstoffbrücken) und 5.9 μ (CO).

C₁₆H₁₄N₂O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 O 6.39
Gef. C 77.04 H 5.84 N 10.81 O 6.54

Durch präparative Gaschromatographie wurde aus dem Filtrat 0.05 g Benzophenon abgetrennt und durch IR-Vergleich identifiziert.

Überführung von 10 in 11: 50 mg (0.1 mMol) **10** in 5 ccm Trichlorbenzol erhitzte man 30 Min. unter Stickstoff und unter Rückfluß; ca. 50 mg **11**. Identifiziert durch IR-Vergleich.

5-Oxo-7-methyl-2-phenyl-4,5-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin (14)

a) *3-Methyl-isatosäureanhydrid (12):* Dargestellt wie für Isatosäureanhydrid beschrieben¹²⁾. Aus 7.5 g (50 mMol) 6-Amino-3-methyl-benzoesäure⁸⁾ und Phosgen: 7.0 g (80%) **12**, Zers.-P. 220–245° (Äthanol).

C₉H₇NO₃ (177.2) Ber. C 61.01 H 3.98 N 7.91 Gef. C 61.01 H 4.06 N 7.87

b) *6-Amino-3-methyl-benzoesäure-phenacylamid (13):* Dargestellt wie 2-Amino-5-chlorbenzoesäure-phenacylamid⁷⁾. Aus 7.0 g (40 mMol) **12** und 6.9 g (40 mMol) ω-Amino-acetophenon-hydrochlorid: 3.9 g (37%) **13**, Zers.-P. 137–142° (Benzol/Petroläther).

C₁₆H₁₆N₂O₂ (268.3) Ber. C 71.62 H 6.01 N 10.44 O 11.93
Gef. C 71.78 H 6.16 N 10.27 O 12.06

c) *Cyclokondensation von 13:* Wie beim 7-Chlor-Derivat beschrieben⁷⁾. Aus 1.0 g (3.7 mMol) **13**: 0.4 g (55%) **14**, Zers.-P. 164–172° (Cyclohexan/Petroläther).

¹¹⁾ W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

¹²⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. III, S. 488, John Wiley and Sons, Inc., New York 1955.

NMR (CDCl₃): τ 1.25 (breit; NH), 2.0 (m; *o*- und *o'*-Phenyl-Protonen und 6-H), 2.5 (m; restliche Phenyl-Protonen, 8-H und 9-H), 5.86 (d; CH₂) und 7.43 (s; CH₃) im Verhältnis 1 : 3 : 5 : 2 : 3; $J_{3,4} = 5.5$ Hz.

IR (KBr): 6.0 μ (CO).

C₁₆H₁₄N₂O (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 O 6.39

Gef. C 76.62 H 5.70 N 11.30 O 6.73

6-Phenyl-2.4-bis-diphenylmethylen-3.5-dioxa-1-aza-bicyclo[4.1.0]heptan (**19**): 0.60 g (5 mMol) **2** und 2.0 g (10 mMol) Diphenylketen in 10 ccm absol. Benzol ließ man 3 Tage bei Raumtemp. stehen, zog das Solvens i. Vak. ab und kristallisierte aus Cyclohexan um: 1.4 g (54%), Schmp. 157–160°.

NMR (CDCl₃): τ 2.6–3.1 (m; Phenyl), 7.42 und 7.61 (je 1 s; CH₂) im Verhältnis 25 : 1 : 1.

IR (KBr): Keine CO-Absorption.

C₃₆H₂₇NO₂ (505.6) Ber. C 85.52 H 5.38 N 2.77 O 6.33

Gef. C 85.38 H 5.34 N 2.88 O 6.52

Hydrolyse von **19**: 0.5 g (1 mMol) **19** in 25 ccm 3proz. Salzsäure erhitzte man 30 Min. unter Rückfluß, kühlte auf Raumtemp. und filtrierte: 0.01 g (5%) Diphenylelessigsäure (**24**), identifiziert durch IR-Vergleich. Bei längerem Stehenlassen schied sich aus dem Filtrat ein gelbes, wachsartiges Produkt ab, das mit Äther angerieben wurde: 0.10 g (30%) Diphenylelessigsäure-phenacylamid (**23**), Schmp. 140–141°.

C₂₂H₁₉NO₂ (329.4) Ber. C 80.22 H 5.81 N 4.25 O 9.72

Gef. C 80.04 H 5.81 N 4.05 O 9.82

Die Filtrate dampfte man ein. Nach Dünnschichtchromatogramm der vereinigten Rückstände bestanden diese in der Hauptsache aus **19** und **24**, neben wenig nichtidentifizierten Nebenprodukten.

Diphenylelessigsäure-phenacylamid (**23**): 1.0 g (5 mMol) **24** und 0.5 g (4 mMol) **2** in 15 ccm Benzol erhitzte man 2 Stdn. unter Rückfluß, verdampfte das Solvens und rieb den dunklen, viskosen Rückstand mit Äther an, wobei sich ein farbloses Produkt abschied, das aus Äther umkristallisiert wurde: 0.4 g (30%), Schmp. 140–141°. Identifiziert durch IR-Vergleich.

[104/71]