

Eine neue Aziridin-Synthese¹⁾

Rolf Appel* und Roland Kleinstück

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Bonn,
D-5300 Bonn 1, Max-Planck-Str.

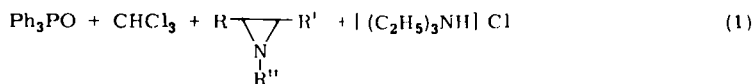
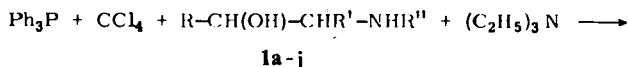
Eingegangen am 16. Juli 1973

Aziridine werden in guter Ausbeute durch gemeinsame Einwirkung von Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff und Triäthylamin auf *N*-substituierte β -Aminoalkohole erhalten. Die verschiedenen Mechanismen dieser Dehydratisierungsreaktion werden diskutiert.

A New Aziridine Synthesis¹⁾

Aziridines are obtained in good yield by simultaneous action of triphenylphosphine, carbon tetrachloride, and triethylamine on *N*-substituted β -aminoalcohols. The various mechanisms of this dehydration reaction are discussed.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die Verwendung der Kombination Phosphin/Tetrachlorkohlenstoff als Dehydratisierungsreagenz²⁻⁵⁾ fanden wir jetzt, daß sich durch Einwirkung dieses Reagenzes auf *N*-substituierte β -Aminoalkohole leicht die in Tab. 1 aufgeführten Aziridine gewinnen lassen. Im Gegensatz zu den gewöhnlich zur Synthese von Aziridinen⁶⁾ angewandten Methoden nach *Gabriel* bzw. *Wenker*, die aus β -Aminoalkoholen in zwei Stufen über β -Halogenamine bzw. β -Aminosulfonsäuren zu den Aziridinen gelangen, ist dieser Weg einstufig. Neben der daraus resultierenden Arbeitersparnis sind hohe Ausbeuten und milde Reaktionsbedingungen Vorteile des neuen Verfahrens, das wiederum nur z. T. durch Gl. (1) beschrieben werden kann.



2a-j R-Schlüssel s. Tab. 1

¹⁾ 14. Mitt. über die gemeinsame Einwirkung von Phosphinen und Tetrachlorkohlenstoff auf Ammoniak (Derivate); 13. Mitt.: R. Appel und G. Saleh, Chem. Ber. 106, 3455 (1973).

²⁾ R. Appel, R. Kleinstück und K.-D. Ziehn, Chem. Ber. 104, 1030 (1971).

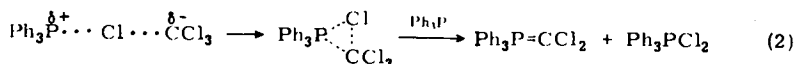
³⁾ R. Appel, R. Kleinstück und K.-D. Ziehn, Chem. Ber. 104, 2025 (1971).

⁴⁾ R. Appel, R. Kleinstück und K.-D. Ziehn, Angew. Chem. 83, 143 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 132 (1971).

⁵⁾ R. Appel, R. Kleinstück und K.-D. Ziehn, Chem. Ber. 104, 1335 (1971).

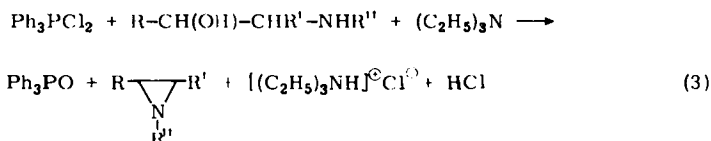
⁶⁾ P. E. Fanta, in Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings, Teil I, Herausgeber: A. Weissberger, Interscience Publishers, Inc., New York, N. Y. 1964.

Wie die in Tab. 2 zusammengestellten Reaktionsprodukte einiger typischer Umsetzungen zeigen, läßt sich weniger Chloroform nachweisen als Gl. (1) entsprechen würde. Dafür entsteht neben Triphenylphosphinoxid noch (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid, was — ähnlich wie bei dem entsprechenden Darstellungsweg der Nitrile²⁾ — auf eine zweite Dehydratisierungsreaktion unter Beteiligung des nach Gl. (2) gebildeten Dichlortriphenylphosphorans⁷⁾ hinweist.

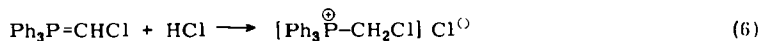
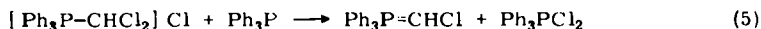
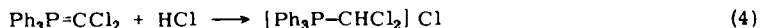


A

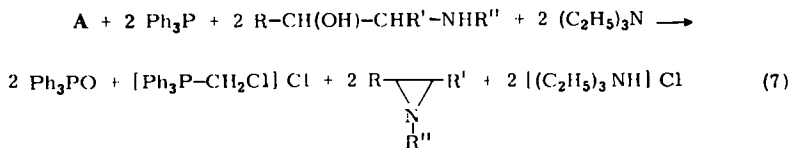
Dieses vermag, analog zu der von *Okada et al.*⁸⁾ nachgewiesenen Dehydratisierung von β -Aminoalkoholen durch Dibromtriphenylphosphoran β -Aminoalkohole ebenfalls in Aziridine (Gl. 3) zu überführen.



Durch Hydrochlorierung des (Dichlormethylen)triphenylphosphorans (Gl. 4), erneute Dechlorierung (Gl. 5) und Hydrochlorierung nach Gl. (6) entstehen als stabile Endprodukte dieses Reaktionsweges Phosphinoxid, Aziridin, Triäthylammoniumchlorid und (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid.



Mit dem intermediär gebildeten Dichlortriphenylphosphoran (Gl. 5) wiederholt sich die Reaktionsfolge nach Gl. (3), so daß der zweite Dehydratisierungsweg durch Bruttogleichung (7) beschrieben werden kann.



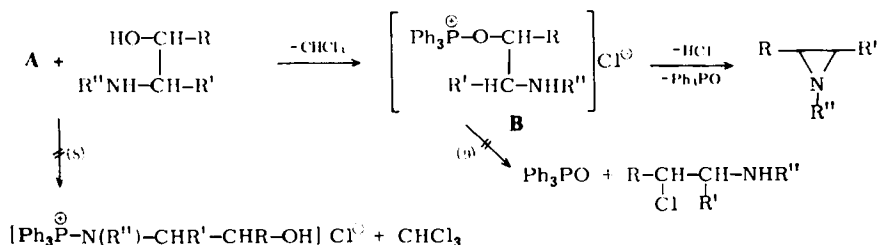
Bei der Umsetzung nach Gl. (1) erfolgt die Phosphorylierung durch den Charge-Transfer-Komplex A bevorzugt am Sauerstoff des Aminoalkohols, da beim Angriff am Stickstoff — wie im Dreikomponentensystem Phosphin/ CCl_4 /Amin⁹⁾ — Amino-phosphoniumchloride (Gl. (8)) entstehen müßten, die unter den Reaktionsbedingungen gegenüber Alkoholen völlig stabil sind.

⁷⁾ Zum Mechanismus vgl. *R. Appel und K. Warning*, *Phosphorous*, im Druck.

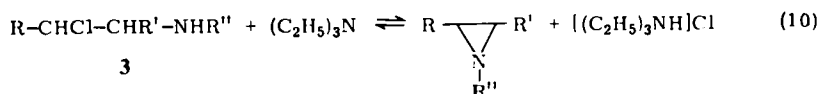
⁸⁾ *J. Okada, K. Ichimura und R. Sudo*, *Bull. Chem. Soc. Japan* **43**, 1185 (1970).

⁹⁾ *R. Appel, R. Kleinstück, K. D. Ziehn und F. Knoll*, *Chem. Ber.* **103**, 3631 (1970).

Die Synthese der 7-Alkyl-7-azabicyclo[4.1.0]heptane **2i** und **2j** aus den *trans*-Aminocyclohexanolen und die Untersuchungen von *Okada et al.*⁸⁾ zeigen ferner, daß die Cyclisierung des Alkoxyphosphoniumsalzes **B** unter Inversion eintritt.



Bei der Umsetzung von 1-H- und 1-alkylsubstituierten Aminoalkoholen fanden wir im Reaktionsgemisch neben Aziridinen noch β -Chloramine (Tab. 2). Diese Halogenierungsprodukte sind keine Zwischenverbindungen der Dehydratisierung, die eventuell analog zur Synthese von Alkylchloriden aus Phosphin, CCl_4 und Alkoholen¹⁰⁾ nach Gl. (9) entstehen und dann unter Chlorwasserstoffabspaltung nach Gl. (10) weiterreagieren könnten.



Wie gesondert durchgeführte Experimente (siehe Tab. 3a) ergaben, liefert die Umsetzung der β -Chloramine mit Triäthylamin unter den gegebenen Bedingungen nur geringe Mengen Aziridine. Wahrscheinlicher ist, daß die β -Chloramine in Umkehrung der Bildungsreaktion (Gl. 10) aus den Aziridinen entstehen. Hierfür sprechen die Versuche der Tab. 3b. Sie zeigen, daß — ebenso wie bei der Aziridin-Synthese — bei höheren Temperaturen die Ausbeute an β -Chloraminen wegen der wachsenden Löslichkeit des Triäthylammoniumchlorids deutlich ansteigt.

Als weitere Nebenprodukte der Aziridin-Synthese wurden in einigen Fällen geringe Mengen der entsprechenden *N,N'*-disubstituierten Piperazine isoliert.

Im Zusammenhang mit der bei den Aminoalkoholen ausschließlich beobachteten Dehydratisierung hat uns die Frage interessiert, ob bei gleichzeitigem Vorliegen von alkoholischen und Aminogruppen die P—N-Verknüpfungsreaktion in jedem Fall unterbleibt. Dazu wurden unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie bei der Aziridin-Synthese molare Mengen Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff, Alkohol und Amin umgesetzt und im Reaktionsgemisch entstandenes Aminophosphoniumchlorid quantitativ ermittelt.

Das Ergebnis war, daß im Vierkomponenten-System $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4/\text{Benzylamin}/\text{Methanol}$ zu 73% das (Benzylamino)triphenylphosphoniumchlorid entstanden war. Als Folgeprodukt der zwischen den Komponenten $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{OH}$ ablaufenden Reaktion wurde qualitativ Methylchlorid festgestellt. Zu einem ganz anderen Resultat

¹⁰⁾ I. M. Dowie, J. B. Holms und J. B. Lee, Chem. Ind. (London) 1966, 900.

führte der Versuch, bei dem im obigen Vierkomponenten-System Benzylamin durch Benzylmethylamin ersetzt wurde. Die beim primären Amin hauptsächlich beobachtete P–N-Verknüpfungsreaktion unterbleibt mit dem sekundären Amin fast vollständig (weniger als 5% Aminophosphoniumsalz), stattdessen reagierte der Alkohol. Neben Triphenylphosphinoxid waren Methylierungsprodukte desamins entstanden.

Im Vierkomponenten-System $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4/\text{Benzylmethylamin}/\text{Cyclohexanol}$ überwog dagegen die Phosphorylierung des Alkohols. Außer den Alkylierungsprodukten desamins konnten nur 11% des (Benzylmethylamino)phosphoniumchlorids nachgewiesen werden.

Nach diesen Befunden wird der Reaktionsablauf weitgehend durch sterische Faktoren gelenkt. Beim sekundären Amin ist das nucleophile Zentrum substituiert, beim sekundären Alkohol das dem O- benachbarte C-Atom. Ohne sterische Hinderung entscheidet dagegen die Nucleophilie über den bevorzugten Reaktionsablauf. Daraus folgt auch, daß sich dieses Verfahren zur direkten Darstellung der am Stickstoff unsubstituierten Aziridine aus den entsprechenden β -Aminoalkoholen nicht eignet, da in diesem Fall überwiegend mit der P–N-Verknüpfungsreaktion zu rechnen ist.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit durch zwei Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Ausgangsmaterialien: Die β -Aminoalkohole stellten wir durch Reaktion der Amine mit 2-Chloräthanol¹³⁾ bzw. mit Epoxiden¹⁷⁾ dar. Alle anderen Chemikalien waren Handelsprodukte, die nach gebräuchlichen Verfahren entwässert und vor Gebrauch jeweils unter Sauerstoffausschluß frisch destilliert wurden.

Darstellung der Aziridine 2a–j: 30 g (114 mmol) Triphenylphosphin, 100 mmol Aminoalkohol, 10.1 g (100 mmol) Triäthylamin und 15.4 g (100 mmol) Tetrachlorkohlenstoff werden in etwa 80 ml Acetonitril unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen gerührt. Man filtriert, wäscht mit wenig Acetonitril, destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und extrahiert den Rückstand viermal mit je 50 ml Petroläther. Die vereinigten Extrakte werden etwa 12 h auf -12°C gekühlt, vom ausgefallenen Triphenylphosphinoxid abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Man fraktioniert den Rückstand von wenig angestoßenem KOH. Evtl. im Destillationsrückstand enthaltene Piperazine können mit Benzol extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels aus Äthanol umkristallisiert werden.

Zur Bestimmung der Ausbeuten aller Reaktionsprodukte extrahiert man die bei der Aufarbeitung anfallenden Feststofffraktionen mit Benzol. Ungelöst bleiben Triäthylammoniumchlorid und (Chlormethyl)triphenylphosphoniumchlorid, während Triphenylphosphinoxid in Lösung geht. Reinheit und Mengenverhältnisse werden jeweils $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Die Ausbeuten an CHCl_3 sowie β -Chloramin wurden ebenfalls $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch aus dem Destillat des Reaktionsmediums bzw. aus dem Aziridin-Rohprodukt ermittelt (s. Tab. 2).

Darstellung und Umsetzung der β -Chloramin-hydrochloride: Die Halogenierung der entsprechenden Aminoalkohole erfolgte nach der Vorschrift von Kissman et al.²⁰⁾

20) H. M. Kissmann, D. S. Tarbell und J. Williams, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2959 (1959).

Tab. 1. Präparative Daten der Umsetzung nach Gl. (1). 100-mmol-Ansätze, 14% Triphenylphosphin-Überschuß; Lösungsmittel: 80 ml Acetonitril

Substanz-Nr.	R	Aziridin R'	R''	Ausb. g	%	Sdp. °C/Torr	Lit.	Brechungsindex	Ausb. g	%	Piperazin Schmp. °C	Lit.	Reaktionsbedingungen Zeit (h)	Temp. (°C)
2a	H	H	C ₆ H ₅	6.2	52	73—74/14	11)	n_D^{20} 1.5498	0.4	3.3	162]	12)	16	5
b	H	H	c-C ₆ H ₁₁	7.3	58	73—74/32	13)	n_D^{20} 1.4597	—	—	—	—	16	20
c	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	8.8	66	69—71/4.5	14)	n_D^{20} 1.5276	1.6	12	91—92	15)	14	12
d	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	11.8	80	80—82/8	16)	n_D^{20} 1.5132	—	—	—	—	16	8
e	CH ₃	H	c-C ₆ H ₁₁	9.5	68	68—69/18	8)	n_D^{20} 1.4524	—	—	—	—	14	15
f	C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	11.8	73	59—60/1	8)	n_D^{20} 1.5052	—	—	—	—	14	20
g	C ₆ H ₅	H	C(CH ₃) ₃	15.0	86	98—99/8	17)	n_D^{20} 1.5066	—	—	—	—	2	50
h	C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	19.1	91	113—114/0.4	8)	n_D^{20} 1.5800	—	—	—	—	2	50
i	—	[CH ₂] ₄ —	n-C ₄ H ₉	11.3	74	99—101/45	18)	n_D^{20} 1.4568	—	—	—	—	16	8
j	—	[CH ₂] ₄ —	CH ₂ C ₆ H ₅	16.7	89	76—77/0.4	19)	n_D^{20} 1.5350	—	—	—	—	16	8

11) H. W. Heine, B. L. Kapur und C. S. Mitch, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1173 (1954).12) C. A. Bischoff, Ber. Deut. Chem. Ges. **22**, 1777 (1889).13) A. T. Bottini und J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5203 (1958).14) W. S. Gump und E. J. Nikowitz, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1309 (1950).15) S. Gabriel und R. Steizner, Ber. Deut. Chem. Ges. **29**, 2381 (1896).16) M. A. Stolberg, J. J. O'Neill und Th. Wagner-Jauregg, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5045 (1953).17) J. A. Deyrup und C. L. Moyer, J. Org. Chem. **34**, 175 (1969).18) O. E. Paris und P. E. Fanta, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3007 (1952).19) J. R. Geigy A. G. (Erf. H. Schläpfer und A. Margot), US-Pat. 2.558.273 (26. 6. 1951) [C. A. **46**, 1036c (1952)].

Tab. 2. Ausbeuten sämtlicher Reaktionsprodukte einiger typischer Umsetzungen

Substanz Nr.	ingesetzte Menge Ph_3P mmol	Aziridin g (%)	Piperazin g (%)	β -Chloramin g (%)	CHCl_3 g (%)	$[\text{A}_3\text{NH}]\text{Cl}$ g (%)	Ph_3PO g (%)	$[\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}-\text{CH}_2\text{Cl}]\text{Cl}^-$ g (%)	Reaktionsbedingungen Zeit (h)	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)
2c	114	8.8 (6.6)	1.6 (12)	1.3 (8)	9.3 (78)	13.5 (98)	26.6 (96)	2.8 (8)	14	12
h	114	19.1 (91)	—	—	8.0 (67)	13.7 (100)	27.9 (100)	4.4 (13)	2	50
g	100	14.0 (80)	—	—	6.1 (51)	12.1 (88)	25.0 (90)	3.8 (11)	2	50
g	114	15.0 (86)	—	—	7.3 (61)	13.1 (95)	27.6 (99)	5.0 (14)	2	50
d	114	9.1 (62)	—	3.6 (20)	7.8 (65)	9.3 (68)	28.4 (102)	4.1 (12)	1	60
d	114	11.8 (80)	—	0.7 (4)	7.9 (66)	12.9 (94)	27.7 (100)	4.5 (13)	16	8

Benzyl(2-chloräthyl)ammoniumchlorid: Schmp. 199–200°C (Zers., aus Äthanol) (Lit.²¹): 192°C).

[C₉H₁₃ClN]Cl (206.1) Ber. Cl[⊖] 17.22 Gef. Cl[⊖] 16.97

Benzyl(2-chlorpropyl)ammoniumchlorid: Schmp. 157–159°C (Zers., aus Äthanol) (Lit.²²): 158–159°C).

[C₁₀H₁₃ClN]Cl (220.1) Ber. Cl[⊖] 16.10 Gef. Cl[⊖] 16.00

Benzyl(2-chlor-2-phenyläthyl)ammoniumchlorid: Farblose Kristalle aus CH₂Cl₂/Äther, Schmp. 178–180°C (Zers.).

[C₁₅H₁₇ClN]Cl (282.2) Ber. C 63.84 H 6.07 Cl 25.12 Cl[⊖] 12.56 N 4.95
Gef. C 62.76 H 5.94 Cl 25.18 Cl[⊖] 12.56 N 4.82

Umsetzungen der β-Chlorammoniumchloride mit Triäthylamin: Jeweils 10 mmol β-Chlorammoniumchlorid werden in 5 g CH₃CN mit 2.02 g (20 mmol) Triäthylamin unter den in Tab. 3a genannten Bedingungen gerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Triäthylammoniumchlorid, wäscht mit wenig CH₃CN und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Tab. 3a. Umsetzung von β-Chloramin mit Ät₃N (Reaktion Gl. (10)), je 10 mmol in 5 ml CH₃CN

	R	β-Chloramin		Aziridin		Piperazin		Reaktionsbedingungen	
		R'	R''	g	%	g	%	Zeit (h)	Temp. (°C)
3c	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0.20	15	0.11	8	16	22
c	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0.05	4	0.03	2	16	8
d	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0.12	8	—	—	16	20
h	C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1.7	80	—	—	3	30

Tab. 3b. Umsetzung von Aziridin mit [Ät₃NH]Cl (Rückreaktion Gl. (10)), je 10 mmol in 5 ml CH₃CN

Aziridin	β-Chloramin		Piperazin		Reaktionsbedingungen	
	g	%	g	%	Zeit (h)	Temp. (°C)
2c	0.29	17	0.15	11	1	60
c	0.08	5	0.05	4	16	8
d	0.37	20	—	—	2	50
d	0.07	4	—	—	16	8
h	0.04	2	—	—	1	60
h	0.02	1	—	—	16	8

Umsetzung der Aziridine mit Triäthylammoniumchlorid: Man rührt 10 mmol 2c, 2d bzw. 2h in 5 g CH₃CN mit 1.38 g (10 mmol) Triäthylammoniumchlorid unter den in Tab. 3b angegebenen Bedingungen. Nach dem Filtrieren wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

²¹) G. Goldschmidt und R. Jakoda, Monatsh. Chem. 12, 81 (1891).

²²) A. Uedinck, Ber. Deut. Chem. Ges. 32, 967 (1899).

Umsetzung von Ph_3P mit CCl_4 in Gegenwart von Amin und Alkohol (Tab. 4): Jeweils 50 mmol Amin und Alkohol werden in 40 ml CH_3CN mit 26.2 g (50 mmol) Ph_3P und 7.7 g CCl_4 (50 mmol) 14 h bei 20°C gerührt. Man destilliert das Lösungsmittel sowie flüchtige Ausgangs- und Endprodukte unter vermindertem Druck ab und extrahiert den festen Rückstand zweimal mit je 100 ml Benzol. Der ungelöste Rückstand (Ammonium- und Phosphoniumsalze) und der nach Abdampfen der vereinigten Extrakte zurückbleibende Feststoff (hauptsächlich Ph_3PO) werden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Die Darstellung der Vergleichs-substanzen erfolgte nach Lit.⁹⁾.

Tab. 4. Vierkomponenten-Reaktion $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4/\text{Amin}/\text{Alkohol}$, je 50 mmol in 40 ml CH_3CN , Reaktionsbedingungen: 14 h bei 20°C

Ausgangsverbindungen:		Aminophosphoniumsalz	
Amin	Alkohol	g	%
$\text{Ph-CH}_2\text{-NH}_2$	CH_3OH	14.7	73
$\text{Ph-CH}_2\text{-NH-CH}_3$	CH_3OH	—	—
$\text{Ph-CH}_2\text{-NH-CH}_3$	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$	2.3	11
$\text{Ph-CH}_2\text{-NH-CH}_3$	$\text{i-C}_3\text{H}_7\text{OH}$	1.7	8.1

[270/73]