

Reaktionsprodukte aus *N,N*-Bis(chlormethyl)carboxamiden und Diaziridinen

Horst Böhme*, Jean-Pierre Denis und Thomas Kämpchen

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

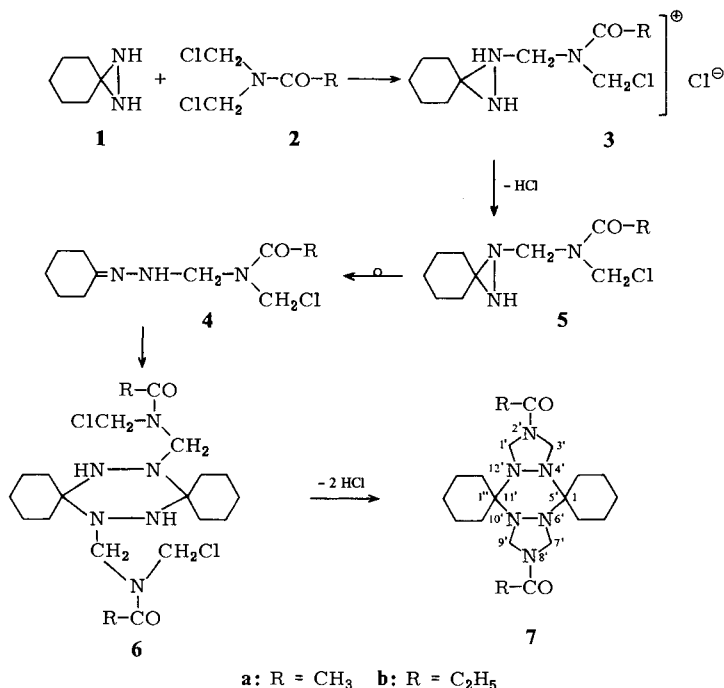
Eingegangen am 8. Januar 1982

Reaction Products from *N,N*-Bis(chloromethyl)carboxamides and Diaziridines

Spiro[cyclohexane-1,3'-diaziridine] (1) reacts with *N,N*-bis(chloromethyl)carboxamides (2) to form pentacyclic ditriazolidino-*s*-hexahydrotriazines 7.

N,N-Bis(chlormethyl)carboxamide¹⁾ reagieren mit *N,N'*-Dimethylhydrazin unter Ringschluß zu 4-Acyl-1,2-dimethyl-1,2,4-triazolidinen²⁾. Von Interesse war nun, ob ähnliche Umsetzungen mit Diaziridinderivaten³⁾ erfolgen.

Bei Raumtemperatur vereinigten wir unter Feuchtigkeitsausschluß Acetonitrillösungen äquimolarer Mengen von *N,N*-Bis(chlormethyl)acetamid (2a) und Spiro[cyclohexan-1,3'-diaziridin] („3,3-Pentamethylendiaziridin“) (1)⁴⁾ in Gegenwart der doppeltmolaren Menge Triethylamin,



wobei unter leichter Erwärmung Umsetzung eintrat. Elementaranalyse, osmometrische Bestimmung der Molmasse und Massenspektrum nach der Felddesorptionsmethode des farblosen Reaktionsproduktes ließen auf die Summenformel $C_{20}H_{34}N_6O_2$ schließen und damit auf eine aus je zwei Molekeln der Ausgangsprodukte **1** und **2a** entstandene Substanz. Die NMR-Spektren belegen die Struktur des pentacyclischen Ditriazolidino-*s*-hexahydrotetrazinderivates **7a**.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz in CDCl_3) erkennt man ein breites Multiplett um $\delta = 1.64$ für die 20 Cyclohexanprotonen, zwei scharfe 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 2.24$ und 2.25 für die Methylprotonen der *syn*- bzw. *anti*-ständigen Acylreste sowie für die Methylenprotonen der Triazolidininringe zwei AB-Systeme, deren Äste z. T. weiter aufgespalten sind. Die Protonen des AB-Systems bei $\delta = 3.27$ und 4.65 koppeln mit einer Konstanten von 13 Hz und sind zum Carbonylsauerstoffatom *cis*-ständig. Das AB-System der *trans*-ständigen Methylenprotonen wird bei $\delta = 3.77$ und 5.27 mit einer Kopplungskonstanten von 14 Hz registriert. Das Vorhandensein von zwei AB-Systemen kann mittels Homospinentkopplung und Vergleich mit Literaturangaben⁵⁾ durch die infolge Amidmesomerie bedingte Rotationshinderung der Acylreste gedeutet werden. Beim Abkühlen der Meßlösung auf -40°C werden weitere Signale der AB-Systeme aufgespalten. Die Aufnahme eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bei 400 MHz Meßfrequenz zeigt schließlich schon bei Raumtemperatur für alle Signale der AB-Systeme Verdoppelungen, teilweise auch noch weitergehende Aufspaltungsmuster.

Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren bei 25 und 100 MHz Aufnahme Frequenz weisen analoge Aufspaltungen der Signale auf. So werden für die Methylenkohlenstoffatome bei Raumtemperatur insgesamt vier Signale registriert, je zwei bei $\delta = 65.61$ und 65.82 für das zur Carbonylgruppe *cis*-ständige und bei $\delta = 68.88$ und 69.10 für das *trans*-ständige. Das Resonanzsignal des Carbonylkohlenstoffatoms weist ebenfalls zwei Signale bei $\delta = 169.78$ und 169.95 auf. Auch die Peaks der Cyclohexankohlenstoffatome zeigen teilweise Signalverdopplungen. Die Aufnahme bei $+100^\circ\text{C}$ in CDBr_3 läßt die zusätzlichen, nicht durch Amidmesomerie hervorgerufenen Aufspaltungen der Signale verschwinden. Es werden insgesamt scharfe Signale registriert. Tieftemperatur- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (bis -100°C in CD_2Cl_2) bei 100 MHz lassen stark verbreiterte Signale erkennen (bei etwa -50°C), die schließlich beginnen, in eine Vielzahl von Einzelsignalen aufzuspalten.

Die $^{15}\text{N-NMR}$ -Spektren weisen bei Raumtemperatur eine Resonanz für die beiden Amidstickstoffatome bei $\delta = 134.23$ (flüssiges Ammoniak als externer Standard) auf. Vier Signale bei $\delta = 114.52$, 116.10 , 117.30 und 118.75 werden für die vier Tetrazinstickstoffatome registriert, die bei $+80^\circ\text{C}$ (in CDBr_3) miteinander zu verschmelzen beginnen.

Diese Beobachtungen deuten auf das Vorliegen von Konformations-Isomeren, bedingt durch Ringinversion des Tetrazinsechsrings und damit verbundener Stickstoffinversion von dessen vier Stickstoffatomen⁶⁾. Bei Raumtemperatur liegen zumindest zwei Isomere im für die NMR-Zeitskala langsamen Austausch miteinander vor; daß daneben offenbar eine Vielzahl von Isomeren sich im schnellen Austausch ineinander umwandeln, zeigt das 100-MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei -100°C .

Die Bildung des *s*-Tetrazinabkömmlings **7a** dürfte durch die Reaktion zwischen einer *N*-Chlormethylgruppe des *N,N*-Bis(chlormethyl)acetamids (**2a**) und einem Stickstoffatom des Spiroziridins **1** eingeleitet werden. Die aus dem Primärprodukt **3a** unter Verlust von Chlorwasserstoff entstehende Base **5a** unterliegt einer Diaziridin-Hydrazon-Umlagerung⁷⁾ zu **4a**, dessen Dimerisierung zum Hexahydro-*s*-tetrazin-Derivat **6a** führt⁸⁾; hieraus entsteht durch zweimalige intramolekulare Dehydrohalogenierung das pentacyclische Ditriazolidino-*s*-hexahydrotetrazinderivat **7a**.

Auch *N,N*-Bis(chlormethyl)propionamid (**2b**) und **1** reagieren in analoger Weise unter Bildung des homologen Tetrazinderivates **7b**.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, Herrn Dr. S. Berger vom Institut für Organische Chemie der Universität Marburg für die Aufnahme von Hochfeld-NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Zur Aufnahme der NMR-Spektren dienten die Geräte Varian T-60 (^1H , bei 37°C) und XL-100 A (^{13}C), Jeol JNM-FX-100 (^1H , ^{13}C , ^{15}N bei 22°C) und Bruker WH 400 (^1H , ^{13}C). Als innerer Standard wurde TMS (^1H und ^{13}C), als externer flüssiges Ammoniak (^{15}N) verwendet.

2', 8'-Diacyltetrahydrodispiro[cyclohexan-1,5'-[1H, 7H]bis[1,2,4]triazolo[1,2-a:1',2'-d]-[1,2,4,5]tetrazin-11',1''-cyclohexan] (**7a**): Zur Lösung von 5.8 g (51 mmol) **1**⁴) und 10.4 g (103 mmol) Triethylamin in 150 ml wasserfreiem Acetonitril läßt man unter Feuchtigkeitsschluß und Rühren innerhalb von 15 min 8.0 g (51 mmol) *N,N*-Bis(chlormethyl)acetamid (**2a**)¹) in 20 ml Acetonitril tropfen, wobei sich das Gemisch leicht erwärmt. Man rührt noch 1 h bei Raumtemp., trennt ausgeschleudertes Triethylammoniumchlorid über eine Fritte ab und engt das Filtrat ein. Es hinterbleibt ein zähflüssiges, braunes Öl, das nach kurzer Zeit glasartig erstarrt. Man behandelt mit Wasser und kristallisiert dabei Nichtgelöstes aus Ethanol um. Farblose Kristalle, Schmp. 235°C , Ausb. 1.1 g (11%). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.64 (bs, Cyclohexan-H), 2.24 (s, CH_3), 2.25 (s, CH_3), 3.27 (B-I, J_{AB} = 13 Hz, *cis*- CH_2), 3.77 (B-II, J_{AB} = 14 Hz, *trans*- CH_2), 4.65 (A-I), 5.27 (A-II). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDBr_3 , 22°C): δ = 21.45 (CH_3), 23.88, 24.13, 24.39 (Cyclohexan-C-2/C-6, C-4), 29.76 (Cyclohexan-C-3/C-5), 62.65, 62.79 (Cyclohexan-C-1), 65.61, 65.82 (*cis*- CH_2), 68.88, 69.10 (*trans*- CH_2), 169.78, 169.95 (CO). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDBr_3 , 100°C): δ = 21.84 (CH_3), 24.75 (Cyclohexan-C-2/C-6), 25.12 (Cyclohexan-C-4), 30.52 (Cyclohexan-C-3/C-5), 63.56 (Cyclohexan-C-1), 66.40 (*cis*- CH_2), 69.60 (*trans*- CH_2), 170.34 (CO). Bei 120°C verschmelzen beide CH_2 -Signale (68.39, bs). – $^{15}\text{N-NMR}$ (CDCl_3 , 22°C): δ = 114.52, 116.10, 117.30, 118.75 (Tetrazin-N), 134.23 (Amid-N). – Molmasse (osmometr. in CHCl_3): 353. – MS (Felddesorption): M^+ = 390.

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ (390.5) Ber. C 61.52 H 8.78 N 21.52 Gef. C 61.38 H 8.87 N 21.22

Tetrahydro-2', 8'-dipropionylldispiro[cyclohexan-1,5'-[1H, 7H]bis[1,2,4-triazolo[1,2-a:1',2'-d]-[1,2,4,5]tetrazin-11',1''-cyclohexan] (**7b**) wurde aus *N,N*-Bis(chlormethyl)propionamid (**2b**)¹) und **1**⁴) analog **7a** gewonnen. Farblose Kristalle, Schmp. 248°C (aus Ethanol), Ausb. 1.0 g (7%). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.20 (t; 2 CH_3), 1.75 (bs; Cyclohexan-H), 2.55 (q; 2 CH_2), 3.27 (B-I, J_{AB} = 12 Hz, *cis*- CH_2), 3.80 (B-II, J_{AB} = 14 Hz, *trans*- CH_2), 4.82 (A-I), 5.34 (A-II). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 22°C): δ = 8.69 (CH_3), 24.93 (CH_2), 25.17, 25.31, 26.67 (Cyclohexan-C-2/C-6, C-4), 30.75 (Cyclohexan-C-3/C-5), 63.93 (Cyclohexan-C-1), 67.23, 67.42 (*cis*- CH_2), 69.12, 69.29 (*trans*- CH_2), 174.32, 174.46 (CO). – Molmasse (osmometr. in CHCl_3): 399. – MS (Felddesorption): M^+ = 418.

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2$ (418.6) Ber. C 63.12 H 9.15 N 20.08 Gef. C 63.03 H 9.03 N 20.11

¹) H. Böhme, J.-P. Denis und H.-J. Drechsler, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.

²) H. Böhme und J.-P. Denis, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **315**, 227 (1982).

³) Zusammenfassungen: E. Schmitz, Adv. Heterocycl. Chem. **2**, 83 (1963), **24**, 63 (1979).

⁴) E. Schmitz und R. Ohme, Chem. Ber. **94**, 2166 (1961).

⁵) L. Toldy und L. Radics, Tetrahedron Lett. **1966**, 4753; H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385, 3397 (1967).

⁶) H. Kessler, H. Möhrle und G. Zimmermann, J. Org. Chem. **42**, 66 (1977).

⁷) E. Schmitz, Dreiringe mit zwei Heteroatomen, Organische Chemie in Einzeldarstellungen, Bd. 9, S. 100, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967.

⁸) V. P. Wjstrach in Heterocyclic Compounds, Vol. 8, p. 147, R. C. Elderfield, Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Sydney 1967.