

174. Zur Stereochemie der thermischen Fragmentierung von Hydrazonderivaten substituierter N-Amino-aziridine

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von **Robert K. Müller [1]**, **Dorothee Felix**, **J. Schreiber** und **A. Eschenmoser**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

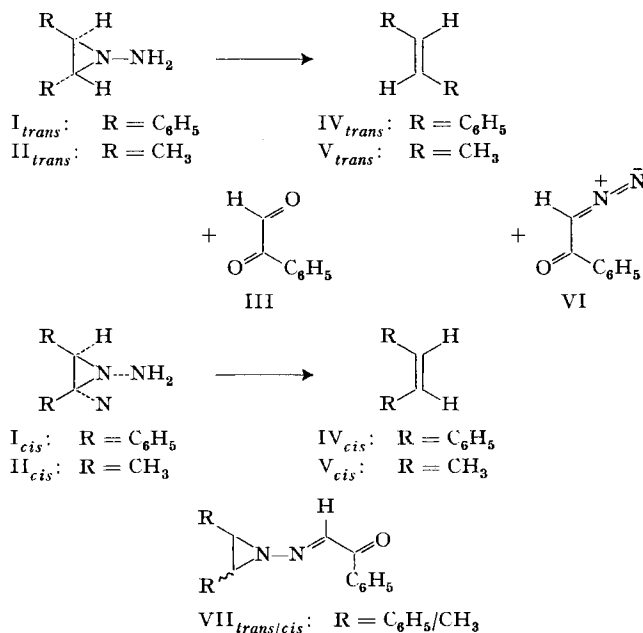
Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(24. VII. 70)

Summary. The thermally induced fragmentations of the hydrazones derived from phenylglyoxal and the diastereomeric 2,3-diphenyl-1-amino-aziridines and 2,3-dimethyl-1-amino-aziridines proceed with high stereospecificity.

Hydrazone aus cyclischen α,β -Epoxycarbonylverbindungen und 2-Phenyl-1-amino-aziridin gehen thermisch die Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung ein [2], vermutlich über Epoxy-diazoalkanderivate als Zwischenprodukte. Dementsprechend zerfällt das Hydrazone des Benzaldehyds bei ca. 100° in Phenyldiazomethan und Styrol [3], und bei der Reaktion von Phenylglyoxal mit 2-Phenyl-1-amino-aziridin entsteht bereits bei Raumtemperatur Diazo-acetophenon [2]. N-Amino-aziridine sind demnach präparativ interessante Reagentien zur Umwandlung von Carbonyl-

Reaktionsschema 1



¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll in Helv. erscheinen.

Tabelle 1. Stereochemie des Hydrazon-Zerfalls

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkte	
N-Amino-aziridin, bzw. entspr. Hydrazon		Olefin	VI
I_{trans} ($R = C_6H_5$)	c (I) = c (III) = 0,05 M in CH_2Cl_2 ; 15 Std. ca. 25° (Raumtemp.) Lichtausschluss/ N_2 -Atmosphäre; Produkte nach Entfernung des Lösungsmittels an Silicagel chromatographiert	IV $trans$: 93% Ausb.; kristallisierte Chr.-Fraktion Smp. 124°–125°, identifiziert durch Misch-Smp., IR. und GC.; nach GC.-Analyse 99,5% reines $trans$ -Stilben ²⁾	71% kristallisierte Chr.-Fraktion, 55% nach Umkrist., Smp. 48°; identifiziert durch Misch-Smp., IR., UV. und NMR.
I_{cis} ($R = C_6H_5$)	6,5 Std. ca. 40° (Rückfluss); im übrigen analog wie bei I_{trans}	IV cis : 98% Ausb.; flüss. Chr.- Fraktion ³⁾ nach GC.-Analyse 98,5% cis - und 1,5% $trans$ - Stilben ⁴⁾	90% kristallisierte Chr.-Fraktion, 74% nach Umkrist., Smp. 49°; identifiziert durch Misch-Smp., IR. und NMR.
$I, 0 II_{trans}$ ($R = CH_3$) ⁵⁾ + 1,03 III in $CHCl_3$; RT/1 Std.; 64% chromatographisch isoliertes, flüssiges Hydrazon VII $trans$ ($R = CH_3$)	c (VII $cis/trans$ /R = CH_3) = 0,68 M; in Triglym; 24 Std./56°	V $trans$: 77% volumetrisch bestimmte Ausb.; nach GC.- Analyse ⁶⁾ 98,5% $trans$ - und 1,5% cis -2-Buten	64%, 2mal umkrist., Smp. 48°; identifiziert durch Misch-Smp., IR. und UV.
II cis ($R = CH_3$) ⁵⁾ Bereitung des Hydrazons wie bei II $trans$	c (VII cis /R = CH_3) = 0,78 M; in Triglym; 15 Std./56°	V cis : 61% volumetrisch bestimmte Ausb.; nach GC.- Analyse ⁶⁾ 98,5% cis - und 1,5% $trans$ -2-Buten	58%, 2mal umkrist., Smp. 47°

2) GC. = Gaschromatogramm, Apiezon L, Kolonnentemperatur 226°; Nachweisempfindlichkeit für cis -, bzw. $trans$ -Stilben: 0,5% (durch Vergleichschromatogramme ermittelt).

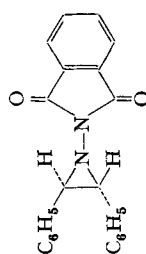
3) In analog durchgeführtem Vorversuch auch durch das IR.-Spektrum als cis -Stilben identifiziert.

4) In einem ohne rigorosen Ausschluss von Licht und Sauerstoff durchgeführten Vorversuch mit c (I_{cis}) = 0,10 M bei Raumtemperatur während 48 Std. wurde in 76% Ausbeute ein Gemisch von 80% cis - und 20% $trans$ -Stilben isoliert.

5) Mitbearbeitet von A. Rüttimann, Diplomarbeit ETH Zürich, 1969.

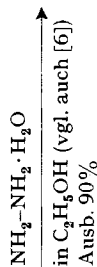
6) Nachweisempfindlichkeit von $trans$ -, bzw. cis -2-Buten ca. 0,5%; 20% Dimethyl-sulfolan, Kolonnentemperatur ca. 0° (vgl. [4]).

Tabelle 2. Darstellung und Eigenschaften der diastereomeren 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridine¹⁾

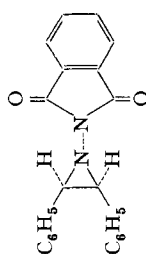


VIII,trans (rac.)

dargestellt nach Methode von Rees *et al.* [5] aus N-Amino-phthalimid, *trans*-Stilben und Pb(OAc)₄, vgl. [6]; Ausb. 73%. Smp. 177–179°



20 mMol VIII,trans bzw. VIII,cis in Gemisch von 45 ml Hydrazinhydrat und 45 ml Äthanol bei 40° ca. 20 min. (DC-Kontrolle) gerührt, wobei Edukte in Lösung gehen; Gemisch in 250 ml Äther aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem K₂CO₃ getrocknet, Lösungsmittel bei ca. 5° bis zur beginnenden Krist. eingeeengt, Krist. aus Äther-Pentan bei –20°



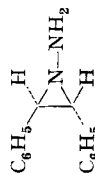
VIII,cis

dargestellt wie VIII,trans, aus *cis*-Stilben⁹⁾; Ausb. 46%; Smp. 129°; 4,13 (s/2H), 7,05–7,45 (m/10H), 7,50–7,95 (m/4H) ppm (CDCl₃); *m*⁺/*e*: 340 (*M*⁺/6%), 281 (6%), 236 (100%) etc.

⁷⁾ Von allen angeführten Verbindungen liegen korrekte Analysen vor.

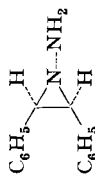
⁸⁾ Smp.-Bestimmung nach vorgängigem Erhitzen des Bades auf *T*_{Smp.} – ca. 10°.

⁹⁾ *cis*-Stilben dargestellt nach [7]; bei Decarboxylierung unter N₂ erhöhte sich die Ausbeute von 62–65% [7] auf 83%.



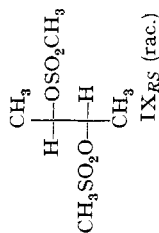
I,trans (rac.)

Smp. 93–96° (Zers.)⁸⁾; farbl. Klötzchen; 1603^w, 1582^w, 1495^m, *breit*, 1450^m etc. cm⁻¹ (CHCl₃); 3,10 (s, *breit*/2H), 3,22/3,36 (AB/J ~ 5 Hz/2H), 7,2–7,5 (m/10H) ppm (CDCl₃); *m*⁺/*e*: 210 (*M*⁺/2%), 194 (40%), 180 (100%) etc. (*T* = 80°)

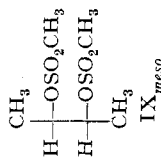


I,cis

Smp. 116–119° (Zers.)⁸⁾; farbl. Nadeln; 1605^w, 1590^m, 1582^w, *sch.*, 1497^s, 1454^w, 1447^w, *sch.* etc. cm⁻¹ (CHCl₃); 3,16 (s/2H), 3,73 (s, *breit*/2H), 7,13 (s/10H) ppm (CDCl₃); *m*⁺/*e*: 210 (*M*⁺/4%), 194 (100%), 180 (13%), 179 (19%) etc. (*T* = 80°)

Tabelle 3. Darstellung und Eigenschaften der diastereomeren 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridine⁷⁾

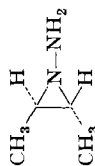
dargestellt aus *R,S*-2,3-Butandiol [8]¹⁰⁾; Smp. 102–104°; charakt. durch IR., NMR., MS.



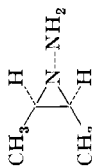
aus *meso*-2,3-Butandiol [8]¹⁰⁾; Smp. 69,5–71,5°; charakt. durch IR., NMR., MS.



1 Mol IX in 500 ml Hydrazin-Hydratzinhydrat-Gemisch (1:1/Vol.) suspendiert, im Laufe von 2 Std. auf 68° erwärmt, bei 125 Torr/68° ca. 100 ml abdestilliert, Destillat mit gesättigtem wässrigem KOH 5mal geschüttelt und überstehende Phase über festem KOH bei 125 Torr/ca. 70° destilliert¹²⁾

II_{trans} (rac.)

Sdp. 68° (125 Torr); stark hygroskopisch; 1,00–1,45 (*m*/7H), 1,45–1,85 (*m*/1H), 3,27 (*s*/2H) ppm (CDCl₃); *m*⁺/*e*: 86 (*M*⁺/19%), 71 (45%), 55 (58%), 41 (55%), 32 (100%) etc.

II_{cis}

Sdp. 60° (120 Torr); stark hygroskopisch; 0,9–1,2 (*m*, asym. (1)/6H), 1,20–1,70 (*m*/2H), 3,32 (*s*/2H) ppm (CCl₄); *m*⁺/*e*: 86 (*M*⁺/37%), 70 (100%), 57 (54%), 41 (99%), 29 (98%) etc.

¹⁰⁾ 2,3-Butandiol *pract. Fluka AG*, Buchs (*RS-meso* ~ 1:1) durch fraktionierende Destillation in die nach GC. über 98% einheitlichen Diastereomeren aufgetrennt (Vakuummantel-Füllkörper-Kolonne 150 cm, *NORMAG*); Sdp._{gs} = 86°/11 Torr, Sdp._{meso} = 89°/11 Torr.

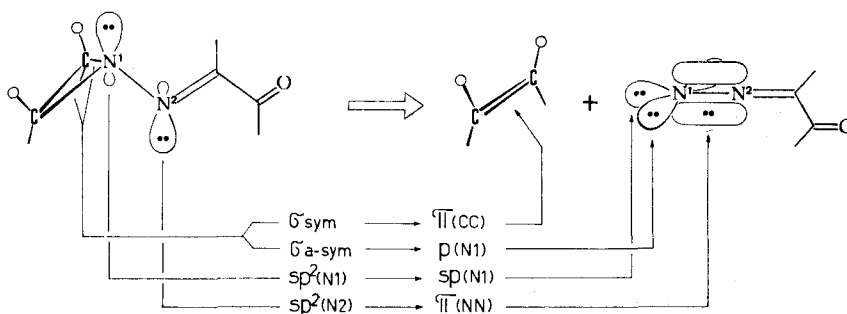
¹¹⁾ Methode zur Darstellung von *N*-Amino-aziridinen nach [9].

¹²⁾ Destillate enthalten nach GC.-Analyse wechselnde Mengen Hydrazin und Wasser; sterische Einheitlichkeit von II_{trans} bzw. *cis* ca. 99%. Zur Charakterisierung gelangten durch GC. von Hydrazin und Wasser befreite Proben. Verhältnisse der Retentionszeiten: II_{trans}:II_{cis} ~ 7:6; Kolonne: 20% SE 30, 60°.

systemen in Diazoalkylderivate, bzw. deren thermische Folgeprodukte. Die Kenntnis der Stereochemie solcher Hydrazon \rightarrow Diazoalkan-Zerfallsreaktionen dient vorab dem Verständnis des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit und damit der Möglichkeit, bisher nicht erschlossene Reaktions- und Verwendungswege der N-Amino-aziridin-Verbindungen abzuschätzen. Wir berichten hier über die Stereochemie des thermischen Zerfalls der Hydrazone aus Phenylglyoxal mit *trans*- und *cis*-2,3-Diphenyl-, bzw. 2,3-Dimethyl-1-amino-aziridinen in Diazo-acetophenon und die diastereomeren Stilbene, bzw. 2-Butene (vgl. Reaktionsschema 1) (experimentelle Resultate siehe Zusammenstellung in Tab. 1; Darstellung und analytisch-spektroskopische Daten der verwendeten N-Amino-aziridine siehe Tab. 2 und 3).

Die thermisch induzierte Fragmentierung der untersuchten Hydrazone erfolgt unter den angewandten Bedingungen praktisch stereospezifisch. Die Situation entspricht jener beim Zerfall der N-Nitroso-aziridine in Olefine und N_2O [10]¹³). Hier wie dort [12] erscheint bei Unterstellung eines synchronen Reaktionsablaufs die Fragmentierung in jener Zerfallskonformation Orbital-symmetrie-erlaubt, welche die Delokalisation des σ -Elektronenpaares des antisymmetrischen Aziridin- σ -Orbitals in das π^* -Orbital des ($-N=C-C=O$)-Systems ermöglicht (vgl. Reaktionsschema 2¹⁴)). Diese ($\sigma_A \rightarrow \pi^*$)-Delokalisation hat ihre Entsprechung in der ($\sigma_A \rightarrow \sigma^*$)-, bzw. ($\sigma_A \rightarrow p$)-

Reaktionsschema 2



Delokalisation bei den bekanntlich [13] hochbeschleunigten Solvolyseprozessen in Cyclopropylcarbinyl-Systemen.

Im Lichte des Postulats, dass erhöhte thermodynamische Produktstabilität sich vor allem dann in erhöhter Bildungsgeschwindigkeit reflektiert, wenn der produktstabilisierende Faktor bereits im Übergangszustand operiert, beschreibt dieses Reaktionsmodell befriedigend den stark beschleunigenden Einfluss einer Carbonylgruppe auf die Hydrazon-Zerfallsgeschwindigkeit. Das alternative, konformationell zu obigem unterschiedliche Zerfallsmodell einer sogenannten nicht-linearen cheletropen Reaktion, wie es für den N-Nitroso-aziridin-Zerfall diskutiert wurde [12], ist hier ebenfalls nicht auszuschliessen; doch dürfte die zum ($\sigma_A \rightarrow \pi^*$)-Zerfallsmodus in

¹³) Eine Analogie besteht auch zu jenen Zerfallsreaktionen, für welche Äthylen-azamine als Zwischenprodukte angenommen werden. Diese Reaktionen verlaufen nach Lit.-Angaben teils stereospezifisch (Umsetzung von Aziridinen mit Difluorammin [11]) und teils stereo-unspezifisch (Oxydation von 2,3-Diphenyl-1-amino-aziridinen mit MnO_2 [6]).

¹⁴) Von den zwei möglichen Konformationen ist die sterisch günstigere dargestellt.

Opposition stehende ($sp_N^{2-3} \rightarrow \pi^*$)-Delokalisation hier von geringerem Gewicht sein. Im Unterschied zur Fragmentierung der N-Nitroso-aziridine ist beim Hydrazonzerfall die Frage nach der Zerfalls-Konformation konstitutionell relevant, so z.B. für das Problem des Mechanismus der $\alpha\beta$ -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung.

Diese Arbeit wurde von den Firmen *Firmenich & Co.*, Genf, sowie *CIBA AG* Basel, unterstützt. Ferner anerkennen wir hier die ausgezeichnete experimentelle Mitarbeit von Herrn *Stefan Baumberger*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *R.K. Müller*, Diss. ETH Zürich (noch nicht erschienen).
 [2] *D. Felix*, *J. Schreiber*, *K. Piers*, *U. Horn* & *A. Eschenmoser*, *Helv.* 51, 1461 (1968); *U. Horn*, Diss. ETH Zürich, 1969; *R. Joos*, Diss. ETH Zürich (noch nicht erschienen).
 [3] *H. König*, *H. Metzger* & *K. Seelert*, *Chem. Ber.* 98, 3724 (1965); *R. Huisgen*, *R. Sustmann* & *K. Bunge*, *Tetrahedron Letters* 1966, 3603.
 [4] *G.E. Hartzell* & *J.N. Paige*, *J. org. Chemistry* 32, 459 (1967).
 [5] *D.J. Anderson*, *T.L. Gilchrist*, *D.C. Horwen* & *C.W. Rees*, *J. chem. Soc. [C]* 1970, 576.
 [6] *L.A. Carpino* & *R.K. Kirkley*, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 1784 (1970).
 [7] *R.E. Buckles* & *N.G. Wheeler*, *Org. Synth.*, Coll. Vol. 4, 857.
 [8] *Ch.E. Wilson* & *H.J. Lucas*, *J. Amer. chem. Soc.* 58, 2396 (1936).
 [9] *H. Paulsen* & *D. Stoye*, *Angew. Chem.* 80, 120 (1968).
 [10] *R.D. Clark* & *G.K. Helmkamp*, *J. org. Chemistry* 29, 1316 (1964); *E. Bertele*, *H. Boos*, *J.D. Dunitz*, *F. Elsinger*, *A. Eschenmoser*, *I. Felner*, *H. P. Gribi*, *H. Gschwend*, *E. F. Meyer*, *M. Pesaro* & *R. Scheffold*, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964); *Angew. Chem. Int. Ed.* 3, 490 (1964) (vgl. Anmerkung 12) daselbst).
 [11] *J.P. Freemant* & *W.H. Graham*, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 1761 (1967).
 [12] *R.B. Woodward* & *R. Hoffmann*, «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», S.159, Verlag Chemie Weinheim 1970.
 [13] *J.D. Roberts* & *R.H. Mazur*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 2509 (1951); *H. Hart* & *J.M. Sandri*, *ibid.* 81, 320 (1959); *G. Olah*, *Science* 168, 1298 (1970).

175. C-glycosides III¹⁾. Cyclo-additions dipolaires - 1,3 d'oxydes de nitriles et de nitrilimines.

Communication préliminaire²⁾

par **J. M. J. Tronchet**, **A. Jotterand**, **N. Le Hong**, **Melle F. Perret**,
Mme S. Thorndahl-Jaccard, **Mme J. Tronchet**, **J. M. Chalet**
 et **Melles L. Faivre**³⁾, **C. Hausser**³⁾ et **C. Sébastian**³⁾

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(24 VII 70)

Summary. 1.3-dipolar cycloaddition of alkenes (or alkynes) on sugars-nitriloxides and -nitrilimines led respectively to 3-glycosyl-isoxazolines (or isoxazoles) and 3-glycosyl-pyrazolines (or pyrazoles). 5-glycosyl-isoxazolines were similarly prepared from aryl-nitriloxides and α - or ω -unsaturated sugars. These new C-glycosides are potential antiviral and anti-tumor agents.

1) La référence [2] constitue la 2me communication de cette série.

2) Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

3) Etudiants en Pharmacie dont les travaux de diplôme ont été utilisés pour une partie de cette note.