

Forschung, Wissenschaft

3-Amino-2H-azirine, Moleküle mit vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten*

Heinz Heimgartner**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

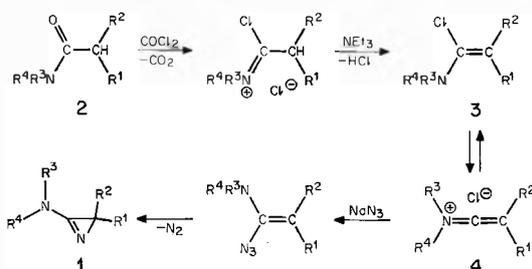
Abstract

3-Amino-2H-azirines, cyclic three-membered amidines with an estimated ring strain of about 200 kJ/mole, undergo a variety of reactions. Thereby, each of the azirine bonds can be broken: Thermolysis leads to the rupture of the C(2),C(3)-bond, with strong acids opening of the N(1),C(2)-bond takes place and the reaction with carboxylic acids leads to the cleavage of the N(1),C(3)-double bond. The versatile reactivity of the 3-amino-2H-azirines is demonstrated by some reactions with NH-acidic heterocycles and with heterocumulenes, respectively. In almost all cases new heterocyclic compounds result from these reactions.

1. Einleitung

Bei 3-Amino-2H-azirinen handelt es sich um dreigliedrige Amidine mit endocyclischer Lage der C,N-Doppelbindung. Die ersten Vertreter dieser Stoffklasse wurden 1970 von Rens und Ghosez beschrieben [1]. Das Vorliegen einer reaktiven Amidgruppe einerseits und andererseits die Ringspannung des Azirinsystems, die in der Grössenordnung von 200 kJ/mol liegen dürfte, liess eine vielseitige Reaktivität dieser Heterocyclen erwarten. Jedoch erst ihre leichte Zugänglichkeit durch die im folgenden skizzierten Reaktionen lässt die 3-Amino-2H-azirine auch als nützliche Ausgangsmaterialien für die organische Synthese erscheinen.

Bei der Umsetzung von N,N-disubstituierten Carbonsäureamiden mit Phosgen, gefolgt von basenkatalysierter HCl-Abspaltung, entstehen α -Chlorenamine 3,



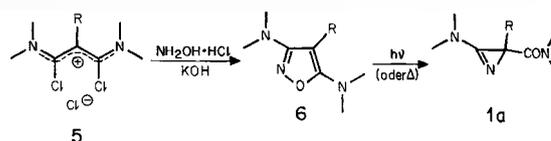
M. Rens und L. Ghosez 1970

Schema 1

* Vorgetragen auf Einladung als Träger des Preises 1978 der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, an deren Herbstversammlung, am 20. Oktober 1978 in Bern.

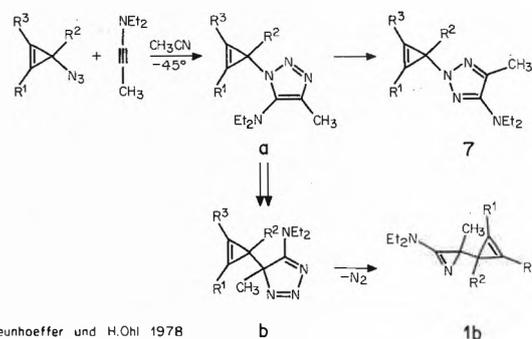
** Dr. H. Heimgartner, Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich-Irchel, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

die sich im Gleichgewicht mit den entsprechenden Keteniminiumsalzen 4 befinden (Schema 1). Mit Natriumazid werden via α -Azidoenamine¹ unter Stickstoffeliminierung die Aminoazirine 1 gebildet [2,3]. Die Gesamtausbeuten dieser auch in grossem Massstab leicht durchführbaren Synthesen liegen bei 70–80%. Ein zweiter Zugang zu 3-Amino-2H-azirinen wurde von Viehe et al. publiziert [5] (Schema 2). Dabei werden die durch die Umsetzung von 1,3-Dichlortrimethylcyaninen vom Typ 5 mit Hydroxylamin bei 0°C erhaltenen Isoxazole 6 photochemisch² oder thermisch³ in Aminoazirine des Typs 1a umgelagert, welche an C(2) eine Amidfunktion tragen. Auch bei diesem Syntheseweg sind die Ausbeuten gut (50–90%); die Variationsmöglichkeiten sind jedoch relativ gering.



H.G. Viehe et al. 1976

Schema 2



H. Neunhoeffer und H. Ohl 1978

Schema 3

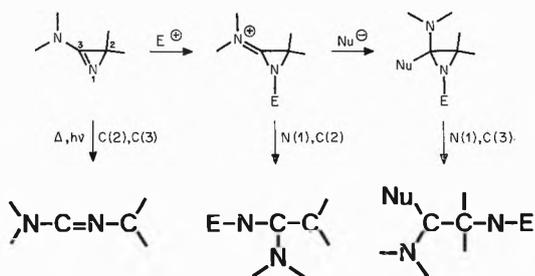
¹ Das Auftreten dieser Zwischenprodukte konnte in einigen Fällen IR-spektroskopisch oder durch Abfangreaktionen nachgewiesen werden [2,4].

² Zur photochemischen Ringverengung von arylsubstituierten Isoxazolen zu den entsprechenden 2-Acyl-2H-azirinen vgl. [6a,c].

³ Zur Synthese von 2-Acyl-2H-azirinen durch Thermolyse von Isoxazolen vgl. [6b,c].

Erst vor kurzem beschrieben *Neunhoffer* und *Ohl* einen dritten Syntheseweg für Aminoazirine [7] (Schema 3). Die Reaktion von Cyclopropenylaziden und Inaminen liefert neben den 2H-Triazolen **7** in etwa 20% Ausbeute die Aminoazirine **1b**. Als Bildungsmechanismus wird eine 1,3-dipolare Cycloaddition zum 1H-Triazol **a** diskutiert, welches sich zu **7** oder zum 4H-Triazol **b** umlagert. Letzteres geht dann unter Stickstoffabspaltung die Ringverengung zu **1b** ein. Inwieweit diese Reaktion verallgemeinert werden kann, wurde noch nicht untersucht.

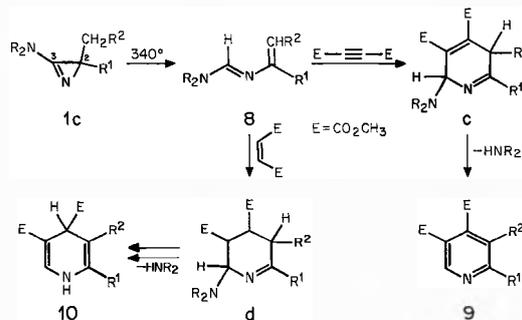
Im folgenden soll nun auf einige Reaktionen der 3-Amino-2H-azirine eingegangen werden. Alle bisher beschriebenen Umsetzungen – mit Ausnahme der Umsetzung von **1** mit Palladium-Komplexen [8] oder mit Zinkbromid [9] – verlaufen unter Öffnung des dreigliedrigen Ringes. Dabei werden alle drei Ringöffnungstypen beobachtet (Schema 4; vgl. [10]): Thermolyse führt zur Spaltung der C(2), C(3)-Bindung, mit Elektrophilen werden Iminiumaziridine gebildet, die eine Spaltung der N(1), C(2)-Bindung eingehen und in Gegenwart von genügend guten Nucleophilen entstehen Aziridine, die eine Ringöffnung zwischen N(1) und C(3) erleiden. Bei diesen Ringöffnungen werden formal die in Schema 4 gezeigten Atomsequenzen als Synthesebausteine bereitgestellt.



Schema 4

Die folgenden Beispiele sollen die erwähnten drei Reaktionstypen veranschaulichen. Die Gasphasenpyrolyse von Aminoazirinen **1c** bei ca. 340°C führt unter Spaltung der C,C-Bindung und 1,4-H-Verschiebung⁴ zu 2-Azabuta-1,3-dienen **8**, welche sich ihrerseits als nützliche Bausteine für die Synthese von sechsgliedrigen Heterocyclen erwiesen haben [10, 14] (Schema 5). Mit aktivierten Acetylenen und Olefinen geht **8** schon im Temperaturbereich von -20° bis Raumtemperatur eine Diels-Alder-Reaktion zu den Addukten **c** bzw. **d** ein, die unter spontaner Elimination des sekundären Amins die Pyridine **9** bzw. 1,4-Dihydropyridine **10** liefern.

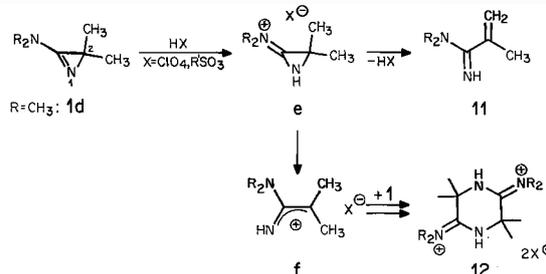
⁴ *Wendling* und *Bergman* beobachteten bei der Pyrolyse von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2H-azirin bei 472°C die Bildung von 24% 3-Methyl-1-phenyl-2-azabuta-1,3-dien, dessen Entstehung ebenfalls auf dem Bruch der C,C-Bindung des 2H-Azirins beruht [11]. 2-Phenyl- und 2-Vinyl-2H-azirine gehen dagegen thermisch eine Spaltung der C,N-Einfachbindung ein (vgl. z. B. [12, 13] und dort zit. Lit.).



L. Ghosez et al. 1975

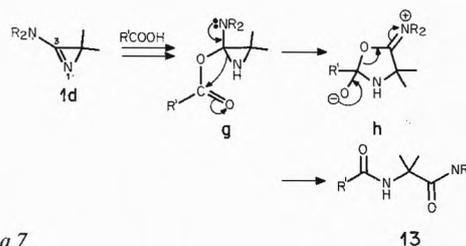
Schema 5

Bei der Umsetzung mit starken Protonensäuren wird das Aminoazirin **1** am Ringstickstoff protoniert. In Abwesenheit von guten Nucleophilen erfolgt dann in den Iminiumaziridinen **e** eine heterolytische Spaltung der ursprünglichen N(1), C(2)-Bindung zum 1-Aza-allylkation **f** (Schema 6). Deprotonierung führt zu Methacrylamidinen des Typs **11** und Reaktion von **f** mit einer zweiten Molekel Aminoazirin zu den häufig als Hauptprodukte isolierten Piperazin-Salzen **12** [1, 2, 15–17].



Schema 6

Unter Öffnung der N(1), C(3)-Doppelbindung verläuft z. B. die Reaktion von **1** mit Carbonsäuren [15, 18] (Schema 7). Dabei wird das Iminiumaziridin **e** vom Carboxylation nucleophil angegriffen. Das so gebildete Aziridin **g** lagert sich unter nucleophilem Angriff des Ringstickstoffatoms an der Carboxylgruppe zum Zwitterion **h** um. Ringöffnung unter Ladungsausgleich führt dann in nahezu quantitativer Ausbeute zum Diamid **13**⁵.



Schema 7

Dass im Falle der 2,2-dialkylierten 3-Amino-2H-azirine die Spaltung der C,N-Doppelbindung gegenüber der

⁵ Eine analoge Reaktion wurde von *Sato* et al. beim Erhitzen einer benzolischen Lösung von 3-Phenyl-2H-azirin und Benzoesäure unter Rückfluss beobachtet [19].

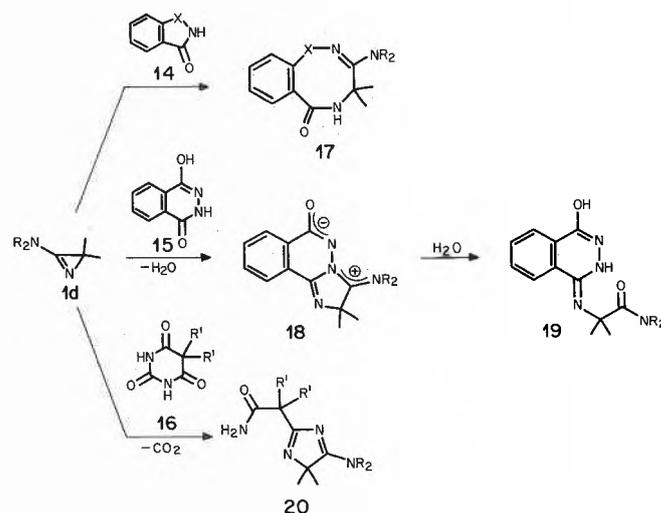
jenigen der C,N-Einfachbindung nur in Gegenwart eines guten Nucleophils bevorzugt ist, zeigt die Reaktion mit Carbonsäurechloriden bzw. -anhydriden [20] (vgl. auch [21]): Mit beiden Reagentien wird sicher primär der Ringstickstoff acyliert. Während jedoch in Gegenwart von Chloridionen via N(1),C(2)-Bindungsspaltung N²-Acyl-methacrylamidine gebildet werden, entstehen mit Anhydriden, d. h. in Gegenwart von Carboxylationen, via Bruch der ursprünglichen N(1),C(3)-Bindung α -Diacylamino-isobuttersäureamide.

Die im folgenden angeführten Reaktionsbeispiele sollen zeigen, dass 3-Amino-2H-azirine im Sinne der eben besprochenen Reaktionstypen zur Synthese von Heterocyclen eingesetzt werden können. Dabei soll in diesem Aufsatz nur auf Umsetzungen mit NH-aciden Heterocyclen und mit Heterokumulenen eingegangen werden.

2. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit NH-aciden Heterocyclen

Die Umsetzungen von NH-aciden Heterocyclen mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1d**, R = CH₃) haben bis jetzt – in Abhängigkeit von der Struktur der Heterocyclen – zur Auffindung von drei unterschiedlichen Reaktionswegen geführt. In Schema 8 sind die entsprechenden Edukt-Produkt-Beziehungen wiedergegeben.

Die Reaktion von **1d** mit Saccharin oder Phthalimid (**14**, X = SO₂ bzw. CO) liefert 8 gliedrige Heterocyclen vom Typ **17** [22] (Schema 8). Diese Ringerweiterungsreaktion verläuft schon bei Raumtemperatur mit guten Ausbeuten. Durch eine analoge Ringerweiterung werden aus 3-Amino-2H-azirinen und Malonimiden (Azetidin-2,4-dione) die entsprechenden 1,5,6,7-Tetrahydro-2H-[1,4]diazepin-5,7-dione gebildet [23]. Ebenfalls schon bei Raumtemperatur setzt sich Phthalohydrazid (**15**) mit **1d** um [24]⁶. Das in absolutem Dimethylformamid (DMF) in 84% Ausbeute gebildete Produkt **18** (Schema 8) kann formal als Wasserabspaltungsprodukt eines (1:1)-Adduktes aufgefasst werden. In Dimethylamin-haltigem DMF wird dagegen neben sehr wenig **18** hauptsächlich das Hydrolyseprodukt **19** gebildet. Der dritte Reaktionstyp wird bei der Umsetzung von **1d** mit Heterocyclen beobachtet, die das Strukturelement –CO–NH–CO–NH– aufweisen. So wird z. B. mit 5,5-Diäthylbarbitursäure (**16**, R' = C₂H₅) in 2-Propanol bei 80–90°C in 80% Ausbeute das 4H-Imidazolderivat **20** erhalten [27] (Schema 8). Dass auch dieser Reaktionstyp von allgemeiner Bedeutung ist, wird durch die analog verlaufenden Reaktionen mit Uracil-4-carbonsäure-iso-



Schema 8

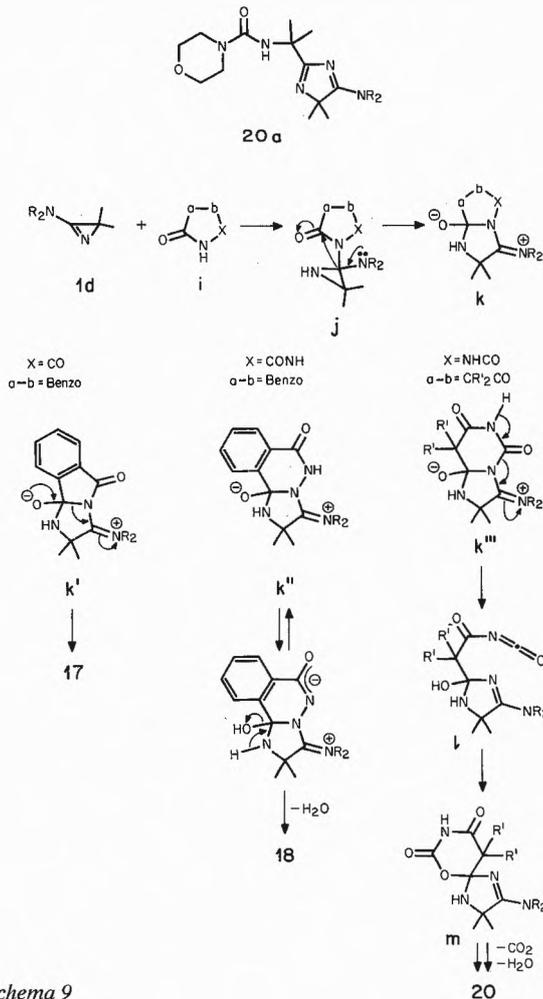
propylester (Orotsäureisopropylester), mit Chinazolin-2,4-dion, mit Imidazolidintrion (Parabansäure) [27] und mit 5,5-disubstituierten Hydantoinen [28] bewiesen. In allen Fällen werden unter Abspaltung von Kohlendioxid an C(2) substituierte 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4H-imidazole gebildet.

Die erwähnten Reaktionen von **1d** mit NH-aciden Heterocyclen können durch die in Schema 9 skizzierten Mechanismen erklärt werden. Protonierung von **1d** durch den Heterocyclen **i**, gefolgt von nucleophilem Angriff des N-Atoms am Amidinium-C des protonierten Aminoazirins, führt zu **j**. Analog zu der in Schema 7 für die Reaktion mit Carbonsäuren formulierten Umlagerung wird das Zwitterion **k** gebildet. Im Falle der Umsetzung mit Phthalimid stabilisiert sich das Zwitterion **k'** ($\equiv \mathbf{k}$, a-b = Benzo, X = CO) unter Ladungsausgleich zum ringerweiterten Heterocyclen vom Typ **17**. Das entsprechende Zwitterion **k''** ($\equiv \mathbf{k}$, a-b = Benzo, X = CONH), das bei der Umsetzung mit Phthalohydrazid entsteht, geht eine Wasserabspaltung zum zwitterionischen Produkt **18** ein, welches durch Delokalisation der Ladungen stabilisiert ist. Aus **k'''** ($\equiv \mathbf{k}$, a-b = CR₂CO, X = NHCO) kann unter Umprotonierung und Ringöffnung das ungeladene Zwischenprodukt **l**, ein Isocyanat, entstehen. Dieses liefert via das cyclische Urethan **m** und CO₂-Abspaltung das 4H-Imidazol **20**.

Für die Bildung von **20** aus **k'''** können noch andere Reaktionswege diskutiert werden; für den hier aufgezeigten Weg sprechen jedoch die folgenden zwei Befunde: Die mit 5,5-Dialkylhydantoinen beobachtete Bildung von 2-substituierten 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4H-imidazolen wird sowohl durch die Einführung eines Substituenten an N(1) als auch an N(3) verhindert. Auch unter energischeren Bedingungen konnte keine Bildung von 4H-Imidazolen festgestellt werden [28]. Andererseits wurde bei der Reaktion von 5,5-Dimethylhydantoin mit **1d** in Acetonitril in Gegenwart von Morpholin in 41% Ausbeute das Harnstoff-

⁶ Benzohydrazide zeigen mit **1d** ein ganz anderes Reaktionsverhalten. In Acetonitril bei 80°C werden in guten Ausbeuten 5-(1-Amino-1-methyl-äthyl)-2-aryl-1,3,4-oxadiazole gebildet [25,26]. Salicylohydrazid setzt sich dagegen mit **1d** in Acetonitril bei Raumtemperatur zum N-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyl-äthyl)-salicylamidrazon um, das anschließend zu 1,2,4-Triazinderivaten cyclisiert werden kann [25].

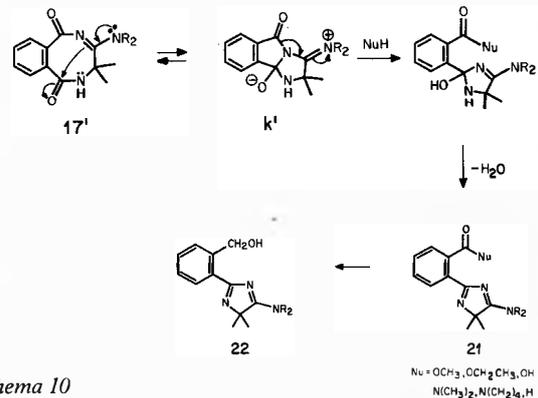
derivat **20a** isoliert, welches das Abfangprodukt des entsprechenden Isocyanates darstellt [28].



Schema 9

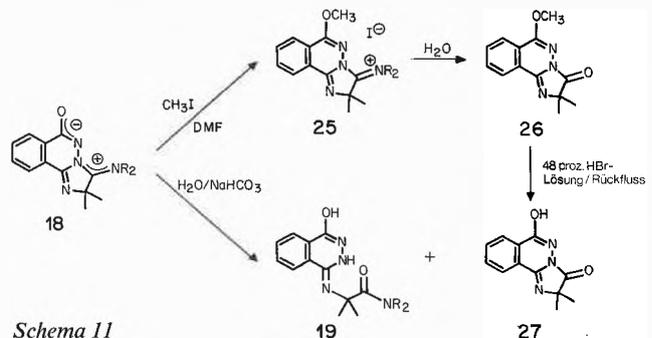
Am Beispiel der Reaktionsprodukte **17** und **18** (Schema 9) soll nun gezeigt werden, dass die primär durch die Umsetzung mit Aminoazirinen erhaltenen Verbindungen ihrerseits wiederum in interessante Heterocyclen umgewandelt werden können. So geht z. B. das Diazocinderivat **17'** (\equiv **17**, $\text{X} = \text{CO}$) in polaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Nucleophilen eine Umlagerung zu 4H-Imidazolen des Typs **21** ein (Schema 10). Diese Reaktionen können am einfachsten via eine transannulare Ringkontraktion im Sinne der in Schema 10 dargestellten Sequenz erklärt werden⁷. Der erste Schritt der Reaktion zu k' entspricht dabei der Umkehrung des Schrittes $\text{k}' \rightarrow \text{17}'$ bei der Bildung des Diazocins (Schema 9). Nach dem gleichen Mechanismus erscheint auch die Bildung des Benzylalkohols **22** bei der NaBH_4 -Reduktion von **17'** plausibel: Ringverengung führt zum Zwitterion k' , das durch nucleo-

philen Angriff des Hydridions zum Benzaldehyd vom Typ **21** ($\text{Nu} = \text{H}$) geöffnet und unter den Reaktionsbedingungen sofort zu **22** reduziert wird⁸.



Schema 10

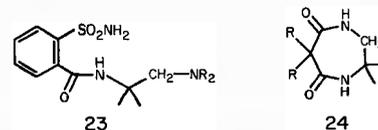
Das zwitterionische Produkt **18** (Schema 9) bildet bei der Methylierung in DMF das Iminiums Salz **25**, das in Wasser glatt zum 2-Imidazolin-5-on **26** hydrolysiert wird [24] (Schema 11). Direkte Hydrolyse von **18** mit wässriger NaHCO_3 -Lösung bei Raumtemperatur führt zu einem Gemisch der Produkte **19** und **27**, während mit Wasser/Triäthylamin ausschliesslich **27** resultiert.



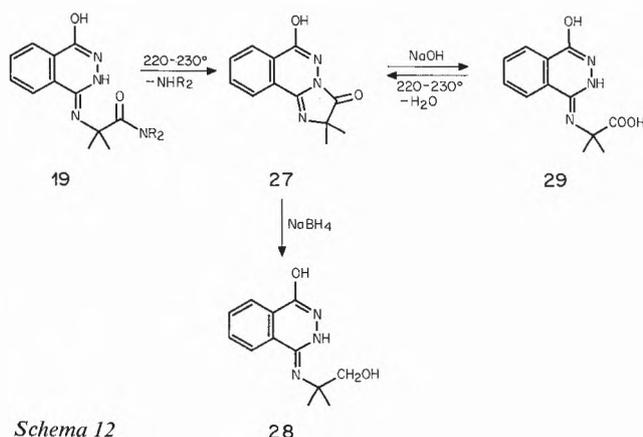
Schema 11

Das 6-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]phthalazin-3-on (**27**) wird auch bei der Thermolyse ($220\text{--}230^\circ\text{C}$) des Amids **19** oder der Carbonsäure **29** gebildet [24] (Schema 12). Bemerkenswert ist die glatte Reduktion von **27** mit NaBH_4 bei Raumtemperatur zum Phthalazin **28**. Dasselbe Produkt **28** wird auch bei der NaBH_4 -Reduktion des Amids **19** gebildet, wobei das Auftreten von **27** als Zwischenprodukt angenommen werden muss.

⁸ Einen anderen Verlauf nehmen die NaBH_4 -Reduktionen von **17** ($\text{X} = \text{SO}_2$) und von 1,5,6,7-Tetrahydro-2H-[1,4]diazepin-5,7-dionen. Während im ersten Fall die C,N-Doppelbindung des «Sulfonylamidin-Systems» reaktiv zum Sulfonylamid **23** gespalten wird, entsteht im zweiten Fall das Perhydro-1,4-diazepin-5,7-dion **24** (vgl. dazu [23]).

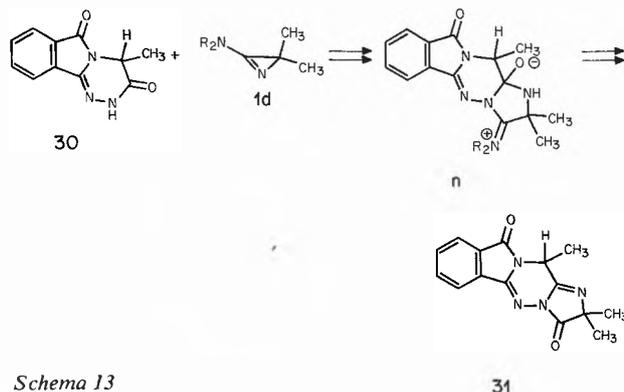


⁷ Eine analoge Ringkontraktion zu 4H-Imidazolen erleiden auch die aus **1d** und Malonimiden gebildeten 1,5,6,7-Tetrahydro-2H-[1,4]diazepin-5,7-dione beim Erhitzen in Äthanol [23].



Schema 12

Zu Vergleichszwecken synthetisierten wir die **27** entsprechende, von *Flitsch* und *Peters* [29] beschriebene, an C(2) monomethylierte Verbindung. Aufgrund der sehr unterschiedlichen spektralen Daten – insbesondere der IR-Spektren – der beiden Verbindungen, postulierten wir für das nach [29] erhaltene Produkt die 6-5-6-Ringstruktur **30** (Schema 13), welche durch eine unabhängige Synthese gesichert wurde [30]. Die Umsetzung von **30**, bei dem es sich wieder um einen NH-aciden Heterocyclus handelt, mit dem Aminoazirin **1d**, ergab ein wenig stabiles, nicht in reiner Form isoliertes (1:1)-Addukt, bei dem es sich um **n** handeln dürfte. Hydrolytische Aufarbeitung lieferte dann den 6-5-6-5-Ring-Heterocyclus **31**, dessen Konstitution durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse bewiesen wurde.



Schema 13

3. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit Heterokumulenen

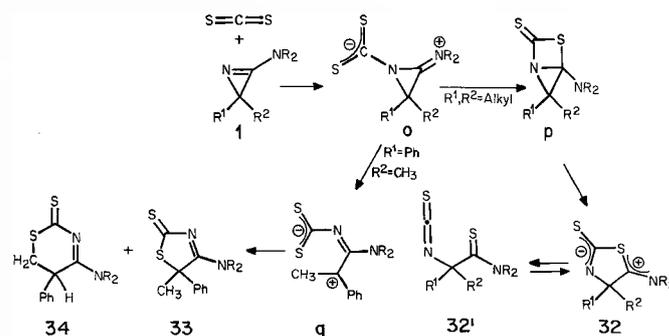
Reaktionen von Amidinen mit Heterokumulenen wie z. B. Schwefelkohlenstoff, Isothiocyanaten und Ketenen sind gut bekannt (vgl. die in [31] zit. Lit.). Dabei wird angenommen, dass im ersten Reaktionsschritt stabilisierte Dipole gebildet werden⁹. Die Umsetzungen von Heterokumulenen mit 3-Amino-2H-azirinen, d. h. mit einem gespannten cyclischen Amidin, sind insofern von besonderem Interesse, als sich der primär gebildete

⁹ In mehreren Fällen ist es gelungen, entsprechende Dipole zu isolieren (vgl. dazu [32, 33]).

Dipol vom Typ **o** (Schema 14) durch Öffnung des dreigliedrigen Ringes stabilisieren kann.

Mit Schwefelkohlenstoff reagieren 3-Amino-2H-azirine vom Typ **1** schon bei Raumtemperatur in fast quantitativer Ausbeute zu (1:1)-Addukten [34–39]¹⁰. Wenn es sich bei den Substituenten **R¹** und **R²** des Aminoazirins um Alkylgruppen handelt, liegt das (1:1)-Addukt im kristallinen Zustand als Zwitterion **32** vor (Schema 14)¹¹. In Lösung dagegen ist nur das zu **32** valenzpolaromere¹² Isothiocyanat **32'** populiert. Erwähnenswert ist dabei, dass beide valenzpolaromeren Formen des (1:1)-Adduktes an Folgereaktionen teilnehmen können. So reagiert im Falle des Adduktes von **CS₂** und **1** (**R = R¹ = R² = CH₃**) bei der Methylierung, der Hydrolyse und der Reduktion offensichtlich die zwitterionische Struktur **32**, während bei der Umsetzung mit Aminen oder mit einem zweiten Mol **1** die Reaktion aus der Heterokumulenumstruktur **32'** erfolgt [35, 38]. Die Bildung des Dipols **32** ist im Schema 14 skizziert: Im Zwitterion **o** erfolgt ein intramolekularer, nucleophiler Angriff des Schwefelatoms am Amidinium-C zum gespannten Bicyclus **p**, dessen zentrale Bindung zum stabilisierten Zwitterion **32** geöffnet wird. Dabei wird die ursprüngliche N(1), C(3)-Bindung des Azirins gespalten [34, 35].

Befindet sich an C(2) des Aminoazirins **1** jedoch eine Phenylgruppe (**R¹ = Ph**), erfolgt die Ringöffnung im Zwitterion **o** unter Spaltung der ursprünglichen N(1), C(2)-Bindung, wobei das 1-Aza-allylkation **q** entsteht. Dieses cyclisiert dann zu den beiden Produkten **33** und **34** [39].



Schema 14

In gleicher Weise wie bei der Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff stabilisiert sich das aus **1** (**R¹ = R² = CH₃**)

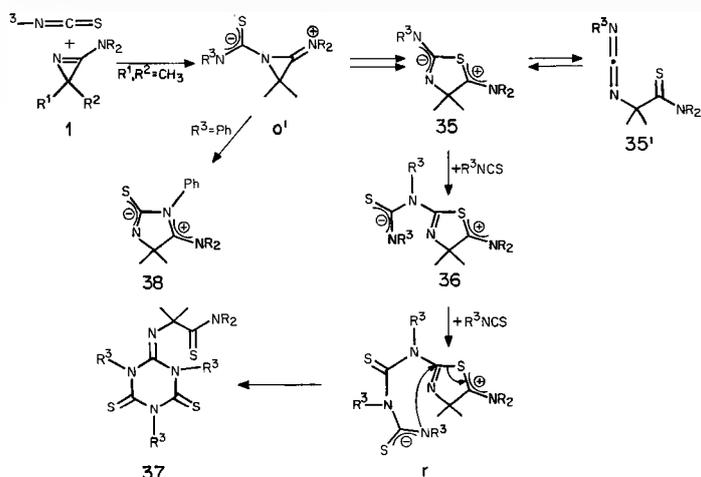
¹⁰ 3-Phenyl-2H-azirine bilden mit Schwefelkohlenstoff bei 100 °C 4-Thiazolin-2-thione, deren Entstehung analog wie diejenige von **32** formuliert wird [40].

¹¹ Im Falle von **R¹ = R² = CH₃** und **NR₂ = N(CH₃)₂** wurde diese Struktur mit Hilfe einer Röntgen-Kristallstrukturanalyse bewiesen [37].

¹² Durch den Begriff Valenzpolaromerie soll die Fähigkeit einer Verbindung charakterisiert werden, in einer dipolaren (zwitterionischen), cyclischen Form und in einer nicht dipolaren (ungeladenen), offenkettigen Form oder vice versa auftreten zu können [35].

und Isothiocyanaten gebildete Zwitterion o' unter Abbau der Dreiringsspannung (Schema 15). Ringschluss über das S-Atom führt zum Dipol **35**. Diese (1:1)-Addukte sind stabile, isolierbare Verbindungen, wenn es sich beim Substituenten R^3 um einen Elektronenakzeptor wie z. B. C_6H_5CO oder $CH_3C_6H_4SO_2$ handelt [41, 42]. Ist R^3 dagegen ein sterisch anspruchsvoller Alkylrest, geht **35** die Ringöffnung zum valenzpolaromeren Carbodiimid **35'** ein.

Die Umsetzungen von **1** ($R^1 = R^2 = CH_3$) mit Methyl-, Äthyl- oder Benzylisothiocyanat führt je nach Reaktionstemperatur zu (1:2)- oder (1:3)-Addukten des Typs **36** bzw. **37** [42–45]; die als Zwischenprodukte auftretenden (1:1)-Addukte konnten in diesen Fällen nicht nachgewiesen werden. Interessant erscheint die Bildung des (1:3)-Adduktes **37**. Das Zwitterion **35** reagiert offensichtlich via N-Verknüpfung mit zwei weiteren Molekeln Isothiocyanat zu **r**, welches unter Ladungsausgleich die in Schema 15 angegebene Umlagerung zum Triazin **37** eingeht.



Schema 15

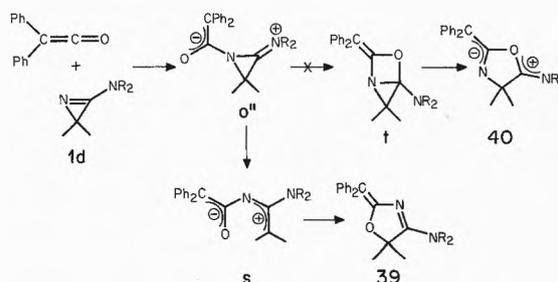
Einen Sonderfall stellt Phenylisothiocyanat dar, da bei der Reaktion mit **1** ($R^1 = R^2 = CH_3$) nicht ein Thiazolinderivat sondern das zwitterionische Imidazolium **38** gebildet wird [31]. Im Primäraddukt o' ($R^3 = Ph$) erfolgt also der nucleophile Angriff über das N-Atom¹³.

Bei der Bildung aller Produkte aus Isothiocyanaten und 3-Amino-2,2-dialkyl-2H-azirinen wird die N(1),C(3)-Bindung des Aminoazirins gespalten. *Schaumann* und *Grabley* [44] haben jedoch gezeigt, dass bei der Umsetzung von 2-Alkyl-3-dimethylamino-2-phenyl-2H-azirinen (**1**, $R^1 = Ph$, $R^2 = Alkyl$) mit Methylisothiocyanat – analog wie im Falle der Reaktion mit CS_2 – die Spaltung der N(1),C(2)-Bindung in den Vordergrund tritt. Hauptprodukt der Reaktion sind dann

¹³ In der Literatur sind Beispiele von Cycloadditionen mit Isothiocyanaten bekannt, bei denen die Phenylverbindung ebenfalls eine Sonderstellung einnimmt (vgl. die in [31] zit. Lit.).

5-Alkyl-4-dimethylamino-1-methyl-5-phenyl-3-thiazolin-2-thione.

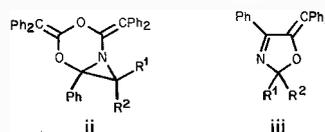
Als dritter Vertreter von Heterokumulenen wurden Ketene mit dem Aminoazirin **1d** umgesetzt¹⁴. Mit Diphenylketen wird als Hauptprodukt das 3-Oxazolin **39** (Schema 16) erhalten [2, 34, 48]. Der Bildungsmechanismus führt via Spaltung der ursprünglichen N(1),C(2)-Bindung zum Aza-allylkation **s**, das den Ringschluss zu **39** eingeht. Das Zwitterion **40** (oder dessen Folgeprodukte), das in Analogie zur Bildung der Produkte **32**, **35** und **38** (Schemata 14 und 15) bei der Umsetzung von **1d** mit Schwefelkohlenstoff bzw. Isothiocyanaten via **t** entstehen könnte, wird nicht gebildet. Dieser Befund kann wiederum mit der unterschiedlichen Nucleophilie der Heteroatome in den Primäraddukten o und o' bzw. o'' erklärt werden: Während in o und o' das Schwefelatom als gutes Nucleophil am Amidinium-C-Atom angreift, geht o'' anstelle des schlechteren nucleophilen Angriffes über das O-Atom die Ringöffnung zum Aza-allylkation ein. Damit beruht die Selektivität der N(1),C(3)- bzw. N(1),C(2)-Ringöffnung der 2,2-Dialkyl-aminoazirine bei der Umsetzung mit Heterokumulenen ebenfalls auf dem in der Einleitung für die Umsetzung mit Protonensäuren beschriebenen Prinzip (vgl. Schemata 6, 7).



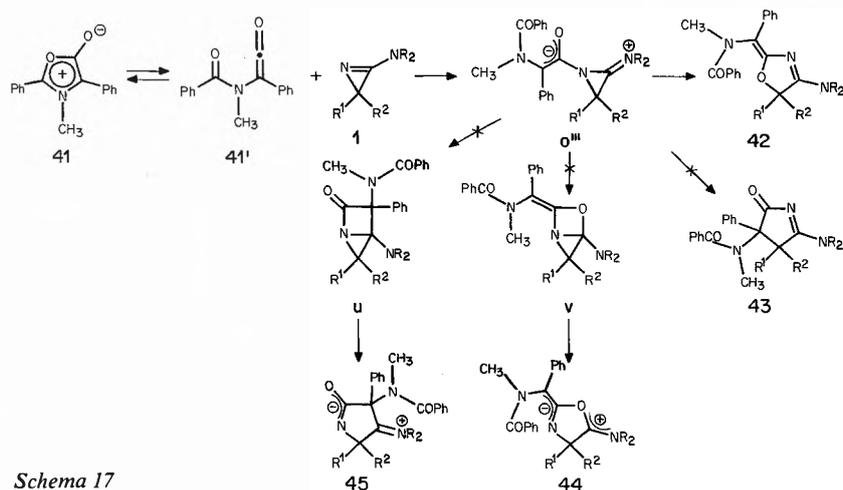
Schema 16

Die voranstehend beschriebenen, in guten Ausbeuten verlaufenden Reaktionen von **1d** mit Heterokumulenen legen nahe, Aminoazirine als Abfangreagenzien für die mit mesoionischen Heterocyclen im Gleichgewicht stehenden valenzpolaromeren Heterokumulene (vgl. Schema 17) einzusetzen¹⁵. Das 1,3-Oxazolylium-5-olat **41** (ein «Münchnon») reagiert mit **1** ($R = R^1 = R^2 = CH_3$) in Acetonitril bei Raumtemperatur zu einem

¹⁴ Bei der Umsetzung von Diphenylketen mit 3-Phenyl-2H-azirinen bei 25°C in Äther werden (2:1)-Addukte des Typs **ii** gebildet [46], während photochemisch 3-Oxazoline des Typs **iii** entstehen [47].

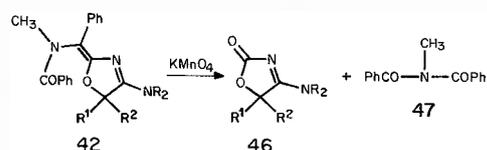


¹⁵ *Funke* und *Huisgen* haben gezeigt, dass das «Münchnon» **41** mit der valenzpolaromeren Ketenform **41'** im Gleichgewicht steht und letztere mit Iminen abgefangen werden kann [49].



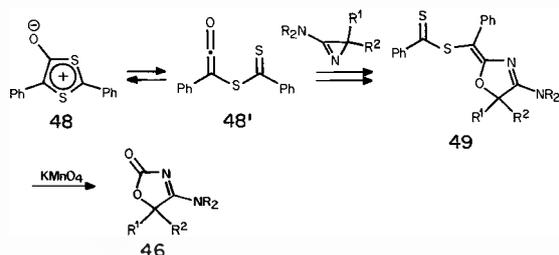
Schema 17

(1:1)-Addukt, das nach Chromatographie in 73% Ausbeute erhalten wird [50,51]. Im Schema 17 sind die vier (1:1)-Addukte 42–45, die aus dem Primäraddukt o''' entstehen könnten, aufgeführt. Die Bildung der Zwitterionen 44 und 45 würde sich über die Bicyclen v und u , gefolgt von Spaltung der ursprünglichen C,N-Doppelbindung erklären lassen, während 42 und 43 aus einer Azirinöffnung zwischen N(1) und C(2) resultieren. Die zwitterionischen Strukturen konnten aufgrund des chemischen Verhaltens des (1:1)-Adduktes ausgeschlossen werden. Der Beweis, dass es sich beim isolierten Produkt um 42 handelt, gelang mittels oxydativer Spaltung der exocyclischen Doppelbindung mit Kaliumpermanganat in einem Zweiphasensystem, die zum 3-Oxazolin-2-on 46 und zu N-Benzoyl-N-methyl-benzamid (47) führt (Schema 18). Eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse beseitigte die letzten Zweifel [50].



Schema 18

Als Test für die Güte des Aminoazirins **1** ($R = R^1 = R^2 = CH_3$) als Abfangreagenz für Ketene wurde es mit dem mesoionischen Dithiol **48** [52] umgesetzt, für



Schema 19

welches bisher weder spektroskopisch noch mittels Abfangreaktionen das Vorliegen des valenzpolaren Ketens **48'** nachgewiesen wurde¹⁶. Die Reaktion mit **1** in Acetonitril bei 80°C lieferte nun in einer Ausbeute von 20% das 3-Oxazolin **49**, bei dem es sich offensichtlich um das Addukt mit **48'** handelt.

4. Schlussbemerkungen

Wie die beschriebenen Reaktionsbeispiele zeigen, sind 3-Amino-2H-azirine sehr reaktionsfreudige Verbindungen, die sich mit einer Vielzahl von Protonensäuren und anderen Elektrophilen umsetzen lassen. In allen erwähnten Umsetzungen wird der dreigliedrige Ring im Laufe der Reaktion geöffnet. In den Abschnitten 2 und 3 wird gezeigt, dass aber in sehr vielen Fällen die dipolaren Zwischenprodukte zu neuen Heterocyclen cyclisieren. Damit könnten 3-Amino-2H-azirine, die leicht durch die in der Einleitung zusammengestellten Synthesen hergestellt werden können, nützliche Bausteine in der Heterocyclensynthese werden.

Dank

Ich möchte allen Kollegen und Mitarbeitern für ihr Interesse an den erwähnten Untersuchungen und für ihren Einsatz bei der Durchführung der Experimente sowie meinem verehrten Lehrer Prof. Dr. Hans Schmid † für seine wohlwollende Unterstützung und Hilfe herzlich danken. Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich den Herren Prof. Dr. K. Bernauer und Dr. H. Link, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Zusammenarbeit und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung.

Literaturverzeichnis

- 1 M. Rens und L. Ghosez: *Tetrahedron Letters* 1970, 3765.
- 2 M. Rens: Dissertation Université Catholique de Louvain 1973.

¹⁶ Vor kurzem wurde berichtet, dass bei der Behandlung eines 2-Amino-1,3-dithiolylium-4-olats mit Methanol bei Raumtemperatur ein Ester gebildet wird, der als Abfangprodukt der valenzpolaren Kettenform betrachtet werden kann [53].

- 3 L. Ghosez und J. Marchand-Brynaert: "Iminium Salts in Organic Chemistry", H. Böhme und H. G. Viehe (Eds.), Vol. 9, Part I in the series "Advances in Organic Chemistry", E. C. Taylor (Ed.), Wiley-Interscience, New York 1976, S. 421.
- 4 Lit. [3], S. 482.
- 5 G. J. de Voghel, T. L. Eggerichs, B. Clamot und H. G. Viehe: *Chimia* 30 (1976) 191.
- 6a B. Singh und E. F. Ullman: *J. Amer. chem. Soc.* 89 (1967) 6911;
B. Singh, A. Zweig und J. B. Gallivan: *ibid.* 94 (1972) 1199;
T. Nishiwaki und F. Fujiyama: *J. C. S. Perkin I* 1972, 1456;
A. Padwa, E. Chen und A. Ku: *J. Amer. chem. Soc.* 97 (1975) 6484;
J. P. Ferris und R. W. Trimmer: *J. Org. Chemistry* 41 (1976) 13;
K. Dietliker, P. Gilgen, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2074.
- b T. Nishiwaki, T. Kitamura und A. Nakano: *Tetrahedron* 26 (1970) 453;
T. Nishiwaki und T. Saito, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 2648.
- c T. Nishiwaki: *Synthesis* 1975, 20.
- 7 H. Neunhoeffer und H. Ohl: *Chem. Ber.* 111 (1978) 299.
- 8 A. Hassner, C. A. Bunnell und K. Haltiwanger: *J. Org. Chemistry* 43 (1978) 57.
- 9 K. Dietliker, U. Schmid, G. Mukherjee-Müller und H. Heimgartner: *Chimia* 32 (1978) 164.
- 10 L. Ghosez, A. Demoulin, M. Henriët, E. Sonveaux, M. Van Meerssche, G. Germain und J.-P. Declercq: *Heterocycles* 7 (1977) 895.
- 11 L. A. Wendling und R. G. Bergman: *J. Org. Chemistry* 41 (1976) 831.
- 12 K. Isomura, T. Tanaka und H. Taniguchi: *Chemistry Letters* 1977, 397; H. Taniguchi, K. Isomura und T. Tanaka: *Heterocycles* 6 (1977) 1563.
- 13 V. Nair und K. H. Kim: *Heterocycles* 7 (1977) 353.
- 14 A. Demoulin, H. Gorissen, A.-M. Hesbain-Frisque und L. Ghosez: *J. Amer. chem. Soc.* 97 (1975) 4409.
- 15 P. Hoet: *Dissertation Université Catholique de Louvain* 1975.
- 16 B. P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 1191.
- 17 B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2270.
- 18 P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet und L. Ghosez: *Tetrahedron* 30 (1974) 3740.
- 19 S. Sato, H. Kato und M. Ohta: *Bull. Chem. Soc. Japan* 40 (1967) 2938.
- 20 E. Schaumann, E. Kausch und W. Walter: *Chem. Ber.* 108 (1975) 2500.
- 21 U. Widmer, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 815.
- 22 S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer und W. E. Oberhänsli: *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2476.
- 23 B. Scholl, J. H. Bieri und H. Heimgartner: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 3050.
- 24 H. Link, K. Bernauer, S. Chaloupka, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2116.
- 25 S. Chaloupka und H. Heimgartner: *Chimia* 32 (1978) 332.
- 26 H. Link: *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2419.
- 27 G. Mukherjee-Müller, S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, P. Schönholzer und J. J. Daly: *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- 28 G. Mukherjee-Müller und H. Heimgartner: in Vorbereitung.
- 29 W. Flitsch und H. Peters: *Chem. Ber.* 102 (1969) 1304.
- 30 S. Chaloupka, J. H. Bieri und H. Heimgartner: in Vorbereitung.
- 31 U. Schmid, H. Heimgartner und H. Schmid: *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 160.
- 32 R. Gompper, B. Wetzel und W. Elser: *Tetrahedron Letters* 1968, 5519;
B. Wetzel: *Dissertation Universität München* 1970;
R. Gompper und B. Wetzel: *Tetrahedron Letters* 1971, 529.
- 33 E. Schaumann, S. Sieveking und W. Walter: *Tetrahedron* 30 (1974) 4147; *Chem. Ber.* 107 (1974) 3589;
E. Schaumann, A. Röhr, S. Sieveking und W. Walter: *Angew. Chem.* 87 (1975) 486;
E. Schaumann und S. Sieveking: *Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2284;
E. Schaumann, E. Kausch und E. Rossmannith: *ibid.* 1978, 1543;
E. Schaumann und E. Kausch: *ibid.* 1978, 1560.
- 34 E. Schaumann, E. Kausch und W. Walter: *Chem. Ber.* 107 (1974) 3574.
- 35 S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer und K. Bernauer: *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2566.
- 36 S. Chaloupka, B. P. Chandrasekhar, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Link, W. E. Oberhänsli und P. Schönholzer: *Chimia* 31 (1977) 66.
- 37 E. Schaumann, E. Kausch, J.-P. Imbert, K.-H. Klaska und R. Klaska: *J. C. S. Perkin II* 1977, 466.
- 38 E. Schaumann, E. Kausch, S. Grabley und H. Behr: *Chem. Ber.* 111 (1978) 1486.
- 39 E. Schaumann, S. Grabley, K.-D. Seidel und E. Kausch: *Tetrahedron Letters* 1977, 1351.
- 40 V. Nair und K. H. Kim: *J. Org. Chemistry* 40 (1975) 1348.
- 41 U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Schönholzer, H. Link und K. Bernauer: *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 2222.
- 42 E. Schaumann, E. Kausch und W. Walter: *Chem. Ber.* 110 (1977) 820.
- 43 U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid und W. E. Oberhänsli: *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2768.
- 44 E. Schaumann und S. Grabley: *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1568.
- 45 E. Schaumann, E. Kausch, K.-H. Klaska, R. Klaska und O. Jarchow: *J. Heterocyclic Chem.* 14 (1977) 857.
- 46 F. P. Woerner, H. Reimlinger und R. Merényi: *Chem. Ber.* 104 (1971) 2786;
A. Hassner, A. S. Miller und M. J. Haddadin: *Tetrahedron Letters* 1972, 1353;
A. Hassner, M. J. Haddadin und A. B. Levy: *ibid.* 1973, 1015.
- 47 H. Heimgartner, P. Gilgen, U. Schmid, H.-J. Hansen, H. Schmid, K.-H. Pfoertner und K. Bernauer: *Chimia* 26 (1972) 424;
vgl. auch P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid und H.-J. Hansen: *Heterocycles* 6 (1977) 143.
- 48 G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner und H. Schmid: in Vorbereitung.
- 49 E. Funke und R. Huisgen: *Chem. Ber.* 104 (1971) 3222.
- 50 J. Lukáč, J. H. Bieri und H. Heimgartner: *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1657.
- 51 J. Lukáč: *Dissertation Universität Zürich* 1979.
- 52 H. Gotthardt und B. Christl: *Tetrahedron Letters* 1968, 4743;
H. Gotthardt, C. M. Weissshuhn und B. Christl: *Chem. Ber.* 109 (1976) 740.
- 53 H. Gotthardt und C. M. Weissshuhn: *Chem. Ber.* 111 (1978) 2021.