

References

- 1 J. J. Kaminski, J. A. Bristol, C. Puchalski, R. G. Lovey, A. J. Elloitt, H. Guzik, D. M. Solomon, D. J. Conn, M. S. Domalski, S. C. Wong, E. H. Gold, J. F. Long, P. J. S. Chiu, M. Steinberg, and A. T. McPail, *J. Med. Chem.* **28**, 876 (1985).
- 2 P. J. S. Chiu, G. Casciano, G. Tetzlaff, J. F. Long, and A. J. Barnett, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **226**, 121 (1983).
- 3 J. F. Long; P. J. S. Chiu, M. J. Derelenko, and M. Steinberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **226**, 114 (1983).
- 4 P. J. S. Chiu, C. Gerhart, A. D. Brown, and A. Barnett, *Arzneim. Forsch.* **34**, 783 (1984).
- 5 R. A. Carboni, D. D. Coffman, and E. G. Howard, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2838 (1958).
- 6 A. J. Fatiadi, *Synthesis* **3**, 165 (1978).
- 7 S. M. Fahmy and R. M. Mohareb, *Synthesis* **6**, 478 (1983).
- 8 K. U. Sadek, S. M. Fahmy, R. M. Mohareb, and M. H. Elnagdi, *Chemical Eng. Data* **29**, 101 (1984).
- 9 E. A. Hafez, M. A. Kahlifa, S. K. Guda, and M. H. Elnagdi, *Z. Naturforsch.* **35**, 485 (1980).
- 10 M. H. Elnagdi, E. M. Kandeel, E. M. Zayed, and Z. E. Kandil, *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 155 (1977).
[Ph 257]

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 604–608 (1987)

Reaktionen mit Aziridinen, 40. Mitt.¹⁾

Nucleophile Ringöffnung von 2,2-Dimethylaziridinen durch die Anionen von Fluoren und Carbazol: Regioselektivitätssteuerung durch die Art der Aziridin-Aktivierung

Petros Assithianakis, Andreas Onistschenko und Helmut Stamm*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364,
6900 Heidelberg

Eingegangen am 28. August 1986

Fluorenyl-Anion öffnet den Ring von sulfonyl-aktiviertem Dimethylaziridin **3** am unsubstituierten C-Atom. Fluorenyl- und Carbazol-Anion öffnen den Ring von acyl-aktiviertem **3** dagegen am tertiären C-Atom.

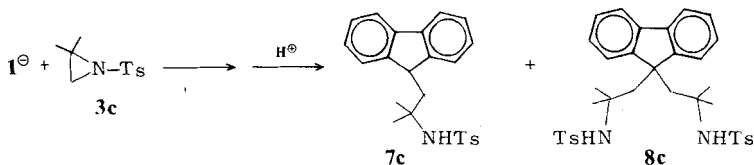
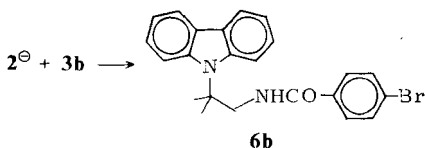
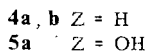
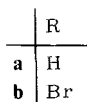
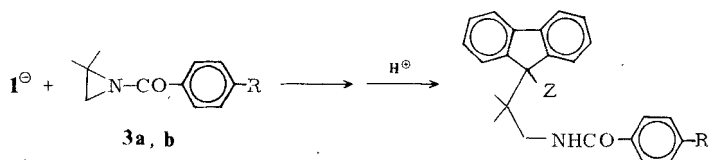
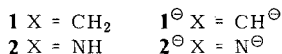
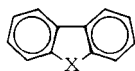
Reactions with Aziridines, XL:¹⁾

Nucleophilic Ring Opening of 2,2-Dimethylaziridines by the Anions of Fluorene and Carbazole. Control of Regioselectivity by the Kind of Aziridine Activation

The anion of fluorene opens the ring of sulfonylactivated 2,2-dimethylaziridine **3** at the unsubstituted carbon atom. In contrast, the anions of fluorene and carbazole open the ring of acyl-activated **3** at the tertiary carbon atom.

Monoaktivierte²⁾ 2,2-Dimethylaziridine **3** können bei nucleophilen Ringöffnungen stellungsisomere Produkte bilden, je nachdem welche der beiden N-C-Bindungen gelöst wird. Bei einem S_N2-artigen Mechanismus sollte der Angriff des Nucleophils am unsubstituierten C erfolgen (= normale Ringöffnung³⁾). Das wird bei starker Monoaktivierung (nämlich durch einen Sulfonylrest) gefunden²⁻⁴⁾. Der merkwürdige Befund, daß bei schwacher Aktivierung (z. B. durch einen Acylrest) die andere Bindung von **3** gelöst wird (= anomale Ringöffnung³⁾), d. h. das Nucleophil formal das hochsubstituierte C-Atom (vom tertiär-Alkyl-Typ) angreift^{3, 6)}, ist mit einer extremen Verlangsamung der S_N2-Reaktion und einem dadurch bedingten Wechsel zum SET-Mechanismus (single electron transfer-Mechanismus) erklärt worden³⁾. Dieser neuartige Öffnungsmechanismus ließ sich durch kräftige Indizien in einigen Fällen stützen^{4, 5)}. Die Regioselektivität von normaler bzw. anomaler Ringöffnung ist dabei sehr hoch: bislang konnte (mit einer Ausnahme³⁾) in keinem Falle das andere Isomere unter den Produkten entdeckt werden.

Wir geben nun einige überzeugende Beispiele solcher Regioselektivität an⁶⁾. Die Anionen **1**⁻ bzw. **2**⁻ von Fluoren **1** bzw. Carbazol **2** liefern mit den Aziridinen **3a, b** in hohen Ausbeuten (Tab. 1) die „anormalen“ Amidoethylderivate **4a, b** bzw. **6b**. Voraussetzung für eine hohe Ausbeute ist eine entsprechend lange Reaktionszeit (vgl. Vers. 1–3). Sorgfältiger O₂-Ausschluß ist wichtig, da **1**⁻ und auch das entspr. Fluorenyl-Anion eines Produktes sehr schnell oxidiert werden (vgl.⁷⁾). So entstand in Vers. 2 **5a**. Trotz dieses Nachweises für eine Deprotonierung des Primärproduktes in seiner Fluorenyl-9-Position konnte in keinem der Versuche 1–5 ein 9,9-Bis-amidoethylderivat entdeckt werden.



Tab. 1: Reaktionen der Anionen **1**[⊖] und **2**[⊖] mit den Aziridinen **3a–c** bei Raumtemp.

Vers. Nr.	mmol 1, 2	mmol Base ^{a)}	mmol Aziridin	ml THF	Reakt.-Zeit	Produkte
1	10 1	10 $\text{N}^{\ominus \text{a)}$	10 3a	170	8 d	83 % 4a
2	10 1	10 $\text{N}^{\ominus}$	10 3a	170	8 d	81 % 4a , 6 % 5a
3	12 1	10 $\text{N}^{\ominus}$	10 3a	210	4 d	48 % 4a , 11 % 5a
4	15 1	12 $\text{N}^{\ominus}$	5 3b	120	7 d	94 % 4b
5	15 2	12 $\text{N}^{\ominus}$	5 3b	120	7 d	78 % 6b
6	6 1	6 $\text{N}^{\ominus}$	4.6 3c	60	1 d	82 % 7c , 12 % 8c

a) Zum Deprotonieren von **1** bzw. **2** wurde Na-Naphthalenid $\text{N}^{\ominus} \text{Na}^{\oplus}$ verwendet. Man vgl. dazu ^{7, 8)}.

Die Tosylaktivierung (**3c**) in Vers. 6 ändert das Reaktionsverhalten wie erwartet. Vers. 6 zeigt 1.) ausschließlich normale Ringöffnung, 2.) schnelle Reaktion (man vgl. mit Vers. 3) und 3.) Weiterreaktion zu **8c** analog der bekannten⁷⁾ Neigung von Fluoren zur Disubstitution.

Die Entscheidung zwischen normaler und anomaler Öffnung ist sehr leicht an Hand der ¹H-NMR-Spektren der Produkte zu treffen. Die NH-CH₂-Teilstruktur bei anomaler Öffnung ist durch ihr Kopplungsmuster zu erkennen, das bei normaler Öffnung fehlt. Zu den chem. Verschiebung von **7c** und **8c**, insbesondere zum drastischen Unterschied bei den Geminal-Methyl-Signalen, vergleiche man Lit.^{7, 8)}

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

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren (CDCl₃, TMS intern): 60 MHz (Varian T 60-A) oder 90 MHz (Bruker HX-90 E). – IR-Spektren: Perkin-Elmer 283-Spektrometer. Chromatographie: Kieselgel 0.063-02 mm, Macherey und Nagel oder Merck. – Alle Umsetzungen wurden unter ständigem Rühren in hydroxylfreiem THF unter trockenem und O₂-freiem N₂ durchgeführt. Zur Herstellung der Na-Naphthalenid-Lösungen sowie für weitere experimentelle Details siehe^{7, 8)}.

Ausgangsmaterial.

Die Aziridine **3a, c** sind beschrieben²⁾. **3b** wurde nach⁹⁾ aus p-Brombenzoylchlorid und 2,2-Dimethylaziridin hergestellt.

1-p-Brombenzoyl-2,2-dimethylaziridin (**3b**)

Ausbeute 75 %. Schmp. 37° – IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) = 1.28 (s, Me, Me), 2.34 (s, CH₂), 7.54–7.89 (m, ArH). C₁₁H₁₂BrNO (254.1) Ber. C 51.99 H 4.76 N 5.51 Gef. C 52.61 H 4.77 N 5.43.

Umsetzungen von **3a–c**. Allgemeine Methode

Zur Na-Naphthalenid-Lösung (100 ml THF, 150 ml in Vers. 3, 60 ml in Vers. 4 und 5, 30 ml in Vers. 6) wurden die THF-Lösungen (40 ml, 10 ml in Vers. 6) von **1** bzw. **2** getropft und dann die THF-Lösungen (20–30 ml) von **3a–c**. Nach der in Tab. 1 angegebenen Zeit wurde im Rotationsverdampfer eingedampft

und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über eine Säule von 3 cm $\times$ 60 cm in der u. a. Weise chromatographiert.

Vers. 1. Elution mit CH_2Cl_2 lieferte zuerst Kohlenwasserstoffe (Naphthalin, Dihydronaphthalin, Fluoren) und dann 2.85 g (83 %) **4a**.

N-[3-(Fluorenyl-9)-3-methylpropyl]-benzamid (**4a**)

Schmp. 121–122°. – IR (KBr): 3280 (NH), 1635 (Amid I), 1560 cm^{-1} (Amid II). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): δ (ppm) = 1.30 (s, Me, Me), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, CH_2), 3.90 (s, Fluorenyl-9-H), 5.53 (t, br, J = 6 Hz NH), 7.10–7.80 (m, ArH). – $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}$ (341.5) Ber. C 84.4 H 6.79 N 4.1 Gef. C 84.1 H 6.69 N 4.3.

Vers. 2. Elution mit CH_2Cl_2 lieferte zuerst die Kohlenwasserstoffe und dann nacheinander 2.75 g (81 %) **4a** und eine Mischung aus (lt. $^1\text{H-NMR}$) 28 mg (2 %) *N*-Methylbenzamid⁴⁾ und 82 mg (5 %) *N*-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-benzamid⁴⁾, beides aufarbeitungsbedingte Artefakte von nicht umgesetztem **3a**⁴⁾. Mit Ethylacetat wurden schließlich 226 mg (6 %) **5a** eluiert.

N-[3-(9-Hydroxyfluorenyl-9)-3-methylpropyl]-benzamid (**5a**)

Schmp. 181–183°. – IR (KBr): 3330 (NH, OH), 1640 (Amid I), 1530 cm^{-1} (Amid II). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): δ (ppm) = 0.85 (s, Me, Me), 3.37 (d, J = 5.4 Hz, CH_2), 3.53 (s, OH), 6.97–7.99 (m, ArH), 8.17 (t, br, J = 5 Hz, NH). – $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (357.5) Ber. C 80.6 H 6.48 N 3.9 Gef. C 80.4 H 6.39 N 3.7.

Vers. 3. Elution mit CH_2Cl_2 lieferte zuerst die Kohlenwasserstoffe und dann 1.65 g (48 %) **4a**. Elution mit CH_2Cl_2 Ethylacetat (3:1) lieferte 0.39 g (11 %) **5a**.

Vers. 4. Mit Petrolether wurden die Kohlenwasserstoffe eluiert und dann mit CH_2Cl_2 /Ethylacetat (5:1) 1.97 g (94 %) **4b**.

N-[3-Fluorenyl-9)-3-methylpropyl]-4-brombenzamid (**4b**)

Schmp. 148°. – IR (KBr): 3420 (NH), 1625 (Amid I), 1570 cm^{-1} (Amid II). – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ (ppm) = 1.25 (s, Me, Me), 3.05 (d, J = 6.3 Hz, CH_2), 3.81 (s, Fluorenyl-9-H), 5.54 (t br, J = 6.3 Hz, NH), 6.66–7.58 (m, m-H von Brombenzoyl, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 7-H, 8-H von Fluorenyl), 7.67 (mc, o-H von Brombenzoyl), 7.77 (mc, 4-H und 5-H von Fluorenyl). – $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrNO}$ (420.4) C 68.6 H 5.28 N 3.3 Gef. 68.4 H 5.38 N 3.1.

Vers. 5. Aufarbeitung wie Vers. 4. Ausbeute 1.64 g (78 %) **6b**.

N-[3-Carbazolyl-9)-3-methylpropyl]-4-brombenzamid (**6b**)

Schmp. 189°. – IR (KBr): 3250 (NH), 1635 (Amid I), 1550 cm^{-1} (Amid II). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ (ppm) = 2.05 (s, Me, Me), 4.17 (d, J = 6.3 Hz, CH_2), 5.76 (t br, J = 6.3 Hz, NH) 7.03–7.54 (m, m-H von Brombenzoyl, 1-H, 2-H, 3-H, 6-H, 7-H und 8-H von Carbazolyl), 7.77–7.87 (m, o-H von Brombenzoyl), 8.04–8.14 (m, 4-H und 5-H von Carbazolyl). – $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$ (421.3) Ber. C 65.5 H 5.02 N 6.6 Gef. C 65.2 H 5.06 N 6.3.

Vers. 6. Mit Toluol/ CH_2Cl_2 (1:1) wurden die Kohlenwasserstoffe eluiert und dann 1.47 g (82 %) **7c**. Anschließende Elution mit Ethylacetat gab 0.17 g (12 %) **8c**.

N-[1,1-Dimethyl-2-(fluorenyl-9)]-4-toluolsulfonamid (**7c**)

Schmp. 163°. IR (KBr): 3280 (NH), 1320 (SO_2), 1155 cm^{-1} (SO_2). – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): δ (ppm) = 1.23 (s, Me, Me), 2.29 (d, J = 7.4 Hz, CH_2), 2.33 (s, Me von Ts), 3.92 (t, J = 7.4 Hz, Fluorenyl-9-H), 5.18 (s, br,

NH), 7.00–7.93 (m, ArH). $C_{24}H_{25}NO_2S$ (391.5) Ber. C 73.6 H 6.43 N 3.6 S 8.2 Gef. C 73.8 H 6.62 N 3.4 S 8.4.

9,9-Bis-[2-methyl-2-(4-toluolsulfonamido)-propyl]-fluoren (8c)

Schmp. 191°. – IR (KBr): 3275 (NH), 1320 (SO_2), 1157 cm^{-1} (SO_2). – 1H -NMR (60 MHz): δ (ppm) = 0.50 (s, 4 Me), 2.37 (s, 2 Me von Ts), 2.47 (s, 2 CH_2), 3.80 (s, br, 2 NH), 7.00–7.80 (m, ArH). $C_{35}H_{40}N_2O_4S_2$ (616.9) Ber. C 68.1 H 6.54 N 4.5 S 10.4 Gef. C 67.8 H 6.41 N 4.4 S 10.3.

Literatur und Fußnoten

- 1 39. Mitt.: A. Onistschenko, B. Buchholz und H. Stamm, *Tetrahedron* **43**, 565 (1987).
- 2 Zu den Begriffen der einfachen und doppelten Aktivierung vgl.: B. Buchholz und H. Stamm, *Israel J. Chem.* **27**, 17 (1987).
- 3 H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz und R. Weiß, *Tetrahedron Lett.* **23**, 5021 (1982).
- 4 H. Stamm, A. Sommer, A. Woderer, W. Wiesert, T. Mall und P. Assithianakis, *J. Org. Chem.* **50**, 4946 (1985).
- 5 H. Stamm, P. Assithianakis, R. Weiß, G. Bentz und B. Buchholz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 753.
- 6 Über zwei Beispiele (Vers. 1 und 6, Tab. 1) wurde in einer Vorabmitt. kurz berichtet³), ansonsten sind die Produkte und Reaktionsweisen noch nicht beschrieben.
- 7 H. Stamm und W. Wiesert, *Chem. Ber.* **111**, 2665 (1978).
- 8 H. Stamm und W. Wiesert, *Chem. Ber.* **111**, 502 (1978).
- 9 C. W. Woods, A. B. Borkover und F. M. Hart, *J. Med. Chem.* **7**, 371 (1964).

[Ph 261]

Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 608–616 (1987)

H₂-Antihistaminika, 36. Mitt.¹⁾

Isolamtidin und Analoge

Johannes Bonjean⁺ und Walter Schunack*

⁺ Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33
Eingegangen am 2. September 1986

Isolamtidin (**9a**), ein Stellungsisomer des Lamtidins (**8a**), sowie die analogen N³-substituierten 1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamine **9e–i, k** wurden durch spezifische Synthese dargestellt und am isolierten Meerschweinchenvorhof und an der histaminstimulierten Säuresekretion der narkotisierten Ratte auf H₂-antagonistische Wirkung untersucht.

0365-6233/87/0707-0608 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987