

Reaktionen mit Aziridinen, 47. Mitt.¹⁾

Regiospezifität und Stereoselektivität der säurekatalysierten Alkoholyse von cis-2-Benzyl-3-phenyl-1-phenylsulfonylaziridin

Helmut Stamm* und Dieter Speth

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

Eingegangen am 28. Juli 1988

Die Titelverbindung wird in ROH/H₂SO₄ ausschließlich zwischen N und C-3 geöffnet, wobei überwiegend ein Diastereomer entsteht, so daß nur ein entsprechend kleiner Teil der Ringöffnung über ein freies Carbeniumion verlaufen kann. Die Schnelligkeit der Ringöffnung zeigt eine inverse Beziehung zur Größe von R.

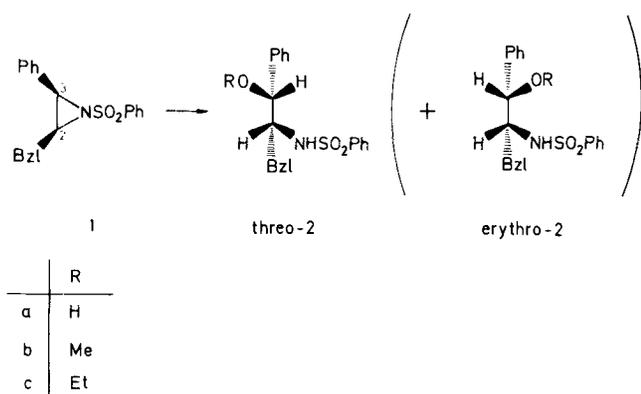
Reactions with Aziridines, XLVII:

Regiospecificity and Stereoselectivity of Acid Catalyzed Alcoholysis of cis-2-Benzyl-3-phenyl-1-phenylsulfonylaziridine

In ROH/H₂SO₄ the title compound is exclusively cleaved between N and C-3 yielding predominantly one diastereomer so that only a small portion of ring opening can proceed via a free carbenium ion. Ring opening shows an inverse dependence on the size of R.

Reaktivität und Reaktionsweise gegenüber Nucleophilen hängen bei Aziridinen in noch nicht ganz verständlicher Weise von der Aktivierung (d.h. N-Substitution) und von der C-Substitution des Aziridinringes sowie vom Nucleophil ab¹⁻⁴⁾. Bei doppelter Aktivierung²⁾ (elektronenziehender N-Substituent + Säurekatalyse) wird 2-Phenylaziridin durch Alkohole ausschließlich am benzylicischen C-2 geöffnet, und zwar ganz überwiegend ohne Auftreten eines freien Benzylkations: mit optisch aktivem Aziridin waren 96% Konfigurations-Inversion und 4% Retention gefunden worden²⁾.

Die Verlässlichkeit dieses Befundes der geringfügigen Retention ist nicht leicht zu beurteilen und sollte deshalb an einem ähnlichen System mit anderer Methodik überprüft werden. **1** erschien für diesen Zweck geeignet. Es sollte außerdem die Reaktivität an zwei sekundären Aziridin-C-Atomen miteinander vergleichen lassen, von denen eines benzylicischer Natur ist (C-3).



Ein Hauptergebnis entsprechender Versuche (Tab. 1) ist die ausschließliche Öffnung von **1** zwischen N und C-3. Eine Beimengung eines stellungsisomeren Produktes war nirgends zu erkennen. Ein solches Isomer hätte sich im

¹H-NMR-Spektrum (250 MHz) durch ein Dublett von Dublett nahe 4.5 ppm für N-CH-Ph wie bei den niederen Homologen³⁾ (Ph statt Bzl) von **2b,c** und vor allem durch ein leicht zu entdeckendes zweites Methoxy-Singulett in den Methanolysen (Vers. 1 - 3) anzeigend müssen.

Das zweite wichtige Resultat ist die Stereochemie der erhaltenen beiden Ether **2b** und **2c**. ¹H-NMR-Spektren und Schmelzverhalten lassen keinen Zweifel daran, daß beide Ether ganz überwiegend nur aus einem der jeweils möglichen Diastereomeren bestehen. Man muß annehmen, daß dieses Hauptprodukt unter Konfigurations-Inversion entsteht und ihm daher die threo-Konfiguration zukommt. Der Reaktionsmechanismus für die Bildung dieser threo-Ether muß dann im borderline-Bereich anzusiedeln sein.

Das erythro-Isomere **2b** ließ sich bei Vers. 1 zwar nicht in reiner Form erhalten, aber in der Kristallisationsmutterlauge von threo-**2b** eindeutig ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisen und charakterisieren. Ein Teil der Signale von erythro-**2b** war genügend weit abgesetzt von allen Signalen des threo-**2b**, so daß in allen Methanolysen (Vers. 1 - 3) das Verhältnis threo : erythro ermittelt werden konnte. Mit dem Verhältnis 96 : 4 bzw. 98 : 2 war der Anteil der über ein freies Carbeniumion verlaufenden Razemisierung von gleicher Größe wie beim 2-Phenylaziridin-Analogen²⁾ (s. oben). Bei **2c** ließ sich der erythro-Anteil nicht ermitteln und das erythro-Isomere auch nicht merklich anreichern. Der dritte wesentliche Befund ist der hohe Anteil an hydrolytischer Ringöffnung (**2a**). Trotz des großen Überschusses an Alkohol (z.B. überschlagsmäßig 700 : 1 in Vers. 1 und 1000 : 1 in Vers. 2) kann das anwesende Wasser (Restwasser in H₂SO₄ und Alkohol) erfolgreich konkurrieren, und zwar stärker als im Falle des 2-Phenyl-1-phenylsulfonylaziridins, bei dem die Methanolyse 96% Ether lieferte und

Tabelle 1. Säurekatalysierte Alkoholyse von **1** bei Raumtemperatur.

Vers.	1 mmol	H ₂ SO ₄ ^{a)} mmol	ROH ml	Zeit d	Produkte (Ausbeute in Klammern aus ¹ H-NMR-Analysen)		
1	4.46	4.8	30 MeOH	0.83	(82 %)	2b ^{b)} , (10 %)	2a
2	4.75	4.8	50 MeOH	0.04 ^{c)}	(88 %)	2b ^{b)} , (7 %)	2a
3	1.66	0.3	50 MeOH	1	98 %	2b ^{b)}	
4	4.66	4.8	50 EtOH	0.75	67 %	2c , (27 %)	2a
5	2.80	2.8	60 EtOH	0.21 ^{c)}	(74 %)	2c , (18 %)	2a
6	1.72	0.3	60 EtOH	5	82 %	2c , (16 %)	2a

a) H₂SO₄ 96 %.

b) Das Verhältnis threo-**2b** : erythro-**2b** war lt. ¹H-NMR-Analyse 96 : 4 in Vers. 1 und 3 bzw. 98 : 2 in Vers. 2.

c) Lt. dc-Kontrolle notwendige Reaktionszeit.

Hydrolyseprodukt nicht entdeckt werden konnte trotz größerer Wassermenge als der Säure (HClO₄ 70%)²⁾. Erst bei sehr großem Methanolüberschuß (4000 : 1) in Vers. 3 konnte kein **2a** entdeckt werden. Die Größe des reagierenden Nucleophils ROH (R = H, Me, Et) macht sich also als reaktionshemmender Faktor bemerkbar. Das bedeutet, daß ROH am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Hauptreaktion beteiligt sein muß in Übereinstimmung mit dem oben erwähnten borderline-Verhalten. Entsprechende Überschlagsberechnungen des Wassergehalts sind bei den Ethanolysen (Vers. 4-6) unsicherer. Die zu erwartende Reaktionsverlangsamung beim Übergang von Methanol zu Ethanol zeigt sich aber unmittelbar beim Zeitvergleich der Vers. 2 und 5. Diese beiden Versuche wurden unter DC-Kontrolle durchgeführt und sofort nach Verschwinden von **1** unterbrochen. Vers. 2 bietet auch die Möglichkeit eines weiteren Vergleichs. 2-Phenyl-1-phenylsulfonylaziridin ergab unter vergleichbaren Bedingungen 96% Ether bereits nach 30 min²⁾. Nach Vers. 2 reagiert **1** langsamer.

Als Resümee kann man feststellen, daß bei der sauren Alkoholyse **1** sich sehr ähnlich verhält wie ein sulfonylaktivierte 2-Phenylaziridin insbesondere hinsichtlich des S_N1-Anteils am Reaktionsgeschehen. Als Auswirkung der in **1** verstärkten sterischen Abschirmung ist lediglich die Reaktionsgeschwindigkeit verlangsamt und gleichzeitig die Geschwindigkeitsbeeinträchtigung durch die Größe von R in ROH ausgeprägter. Es ist unklar, wie weit dabei die cis-Anordnung der beiden Substituenten in **1** eine Rolle spielt, da bei sulfonylaktiviertem 2,3-Diphenylaziridin das cis-Isomer langsamer reagiert als das trans-Isomer³⁾.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchung.

Experimenteller Teil

IR-Spektrometer: Perkin-Elmer 283.- ¹H-NMR-Spektren (250 MHz, CDCl₃, TMS intern): Bruker WM 250 aufgenommen.- Chromatographie: Kieselgel Merck 0.063 - 0.2 mm, Säulenfüllung im Einzelfall angegeben (in cm).- DC: sofern nicht anders angegeben Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck, Fließmittel CH₂Cl₂. Der Wassergehalt beim verwendeten Methanol war kleiner als 0.01%, beim Ethanol ca. 0.05 - 0.2%. Die Schwefelsäure war 96proz.

cis-2-Benzyl-3-phenyl-1-phenylsulfonylaziridin (**1**)

Das Aziridin **1** wurde aus cis-2-Benzyl-3-phenylaziridin⁵⁾ und Benzol-sulfonylchlorid nach bewährtem Verfahren⁶⁾ hergestellt. Ausbeute (umkristallisiert aus CCl₄) 55%, Schmp. 94 - 95 °C.- IR (KBr): 1326; 1317; 1162; 1158 cm⁻¹ (alles SO₂).- ¹H-NMR: δ = 2.54 (d; J = 6.7 Hz, CH₂), 3.32 (m; H-2), 4.09 (d; J = 7.2 Hz), 6.85 - 6.90 (m; 2 o-H von Ph), 7.08 - 7.14 (m; 3 arom. H), 7.29 - 7.34 (m; 5 arom. H), 7.40 - 7.47 (m; 2 arom. H), 7.53 - 7.61 (m; 1 arom. H), 7.86 - 7.91 (m; 2 o-H von PhSO₂).- C₂₁H₁₉NO₂S (349.5) Ber. C 72.2 H 5.48 N 4.01 S 9.2 Gef. C 71.2 H 5.42 N 4.12 S 9.1.

Allgemeine Methode (Tab. 1)

Zur Lösung der Schwefelsäure im jeweiligen Alkohol wurde **1a** (Kristallin) gegeben. Die Mischung wurde fortgesetzt gerührt und zum Abbrechen der Reaktion mit kristallinem NaHCO₃ bis zum Aufhören der Gasentwicklung versetzt. Nach Eindampfen im Rotationsverdampfer wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Der beim erneuten Eindampfen erhaltene Rückstand wurde chromatographisch aufgearbeitet (siehe unten) oder (Vers. 3, 5 und 6) mittels ¹H-NMR-Spektrum analysiert.

Vers. 1. Chromatographie (3 x 60) lieferte mit CH₂Cl₂ 1.360 g (81%) **2b**, das bei 92 - 96 °C schmolz und das lt. ¹H-NMR-Analyse zu 1.332 g (78%) aus threo-**2b** und zu 48 mg (3%) erythro-**2b** bestand. Anschließend Elution mit Ethylacetat gab 185 mg eines Gemisches, das lt. ¹H-NMR-Analyse aus 169 mg (10%) **2a** und 16 mg (1%, insgesamt also 82%) **2b** bestand.

N-(1-Benzyl-2-hydroxy-2-phenylethyl)-benzolsulfonamid (**2a**)

Schmp. 113 - 115 °C (Benzol).- IR (KBr): 3515 (OH); 3280 (NH); 1318; 1310; 1165 cm⁻¹ (alles SO₂).- ¹H-NMR: δ = 2.69 (dd; J = 13.7 Hz, J = 6.8 Hz, 1 benzylisches H), 2.86 (d; J = 3.2 Hz, OH), 2.98 (dd; J = 13.7 Hz, J = 7.7 Hz, 1 benzylisches H), 3.61 (mc; N-CH), 4.69 (mc; t-ähnlich, "J" ca. 3.2 Hz, O-CH), 5.21 (d; J = 8.3 Hz, NH), 7.02 - 7.07 (m; 2 o-H von Ph), 7.10 - 7.24 (m; 10 arom. H), 7.32 - 7.43 (m; 3 arom. H, davon 2 o-H von PhSO₂).- C₂₁H₂₁NO₃S (367.5) Ber. C 68.6 H 5.76 N 3.8 Gef. C 68.8 H 5.75 N 3.6.

N-(1-Benzyl-2-methoxy-2-phenylethyl)-benzolsulfonamid (**2b**)

Schmp. (Petrolether 50 - 70 °C) 94 - 96 °C.- IR (KBr): 3355 (NH), 1320, 1151 cm⁻¹ (beide SO₂).- C₂₂H₂₃NO₃S (381.5) Ber. C 69.3 H 6.08 N 3.7 Gef. C 69.1 H 6.08 N 3.4.

threo-**2b**

¹H-NMR: δ = 2.75 (dd; J = 13.5 Hz, J = 6.5 Hz, 1 benzylisches H), 3.08 (dd; J = 13.5 Hz, J = 8.2 Hz, 1 benzylisches H), 3.21 (s; OMe), 3.58 (mc; N-CH), 4.19 (d; J = 3.1 Hz, O-CH), 4.97 (d; J = 8.3 Hz, NH), 7.03 - 7.11

(m; 4 arom. H), 7.15 - 7.25 (m; 8 arom. H), 7.31 - 7.38 (m; 1 arom. H), 7.40 - 7.45 (m; 2 o-H von PhSO₂).

erythro-2b

¹H-NMR (aus der Mutterlauge, im Gemisch mit dem threo-Isomeren): δ = 2.68 (d; J = 6.7 Hz, CH₂ von Benzyl), 3.31 (s; OMe), 3.57 - 3.68 (m; N-CH), 4.41 (d; J = 3.3 Hz, O-CH), 4.72 (d; J = 8.9 Hz, NH), 6.84 - 6.91 (m; 2 o-H von Ph), die anderen Aromaten-Signale fallen mit denen des threo-Isomeren zusammen.

Vers. 2. Chromatographie (1.8 x 60) mit CH₂Cl₂ lieferte 1.570 g (87%) **2b** (85% threo-**2b** und 2% erythro-**2b** lt. ¹H-NMR-Spektrum. Anschließende Elution mit Ethylacetat gab 150 mg einer Mischung aus (¹H-NMR) 128 mg (7%) **2a** und 22 mg (1%) **2b**.

Vers. 3. Der Eindampfrückstand bestand aus 619 mg (98%) **2b** mit der Zusammensetzung (¹H-NMR) 595 mg (94%) threo-**2b** und 24 mg (4%) erythro-**2b**.

Vers. 4. Chromatographie (1.8 x 60) lieferte mit CH₂Cl₂ 1.230 mg (67%) **2c** vom Schmp. 67 - 74 °C und mit Ethylacetat 470 mg (27%) **2a**.

N-(1-Benzyl-2-ethoxy-2-phenylethyl)-benzolsulfonamid (2c)

Schmp. 75 - 77 °C (nach fraktionierter Kristallisation aus Petrolether 50 - 70 °).- IR (KBr): 3390 (NH); 1340; 1334; 1163 cm⁻¹ (alles SO₂).- ¹H-NMR (für threo-**2c**): δ = 1.20 (t; J = 7.0 Hz, Me), 2.84 (dd; J = 13.4 Hz, J = 6.1 Hz, 1 benzylisches H), 3.10 (dd; J = 13.5 Hz, J = 8.8 Hz, 1 benzylisches H), 3.28 (dq; J = 9.2 Hz, J = 7.0 Hz, 1 H von O-CH₂), 3.42 (dq; J = 9.2 Hz,

J = 7.0 Hz, 1 H von O-CH₂), 3.56 (mc; N-CH), 4.26 (d; J = 2.8 Hz, O-CH), 4.90 (d; J = 8.4 Hz, NH), 6.99 - 7.05 (m; 2 o-H von Ph), 7.12 - 7.30 (m; 10 arom. H), 7.34 - 7.38 (m; 1 arom. H), 7.40 - 7.46 (m; 2 o-H von PhSO₂).- C₂₃H₂₅NO₃S (395.5) Ber. C 69.8 H 6.37 N 3.5 Gef. C 69.8 H 6.42 N 3.4.

Vers. 5. Der Eindampfrückstand (1.010 g) bestand lt. ¹H-NMR-Spektrum aus 820 mg (74%) **2c** und 170 mg (18%) **2a**.

Vers. 6. Der Eindampfrückstand (653 mg) bestand lt. ¹H-NMR-Spektrum aus 555 mg (82%) **2c** und 98 mg (16%) **2a**.

Literatur

46. Mitteilung: T. Mall und H. Stamm, Chem. Ber. 121, 1353 (1988).
- B. Buchholz und H. Stamm, Isr. J. Chem. 27, 17 (1986).
- T. Mall und H. Stamm, J. Org. Chem. 52, 4812 (1987).
- H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz und R. Weiß, Tetrahedron Lett. 23, 5021 (1982); B. Buchholz, A. Onistschenko und H. Stamm, Z. Naturforsch. 41b, 1311 (1986); A. Onistschenko, B. Buchholz und H. Stamm, Chem. Ber. 119, 2678 (1986); A. Onistschenko, B. Buchholz und H. Stamm, Tetrahedron 43, 565 (1987); B. Buchholz und H. Stamm, Chem. Ber. 120, 1239 (1987); T. Mall und H. Stamm, Chem. Ber. 121, 1353 (1988).
- K. Kotera und K. Kitahonoki, Organic Synthesis, Coll. Vol. 5, p. 83 - 88, John Wiley & Sons, New York and London 1973.
- C.W. Woods, A.B. Borkovec und F.M. Hart, J. Med. Chem. 7, 371 (1964).

[Ph551]