

GÜNTER HILGETAG, LIESELOTTE PAUL und AXEL DRAEGER

Zur Umsetzung von Phthalylglycylchlorid mit Amidinen

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 22. Januar 1963)

Die Einwirkung von Phthalylglycylchlorid auf *N,N*-dialkyl-*N'*-aryl-substituierte Benzamide führt zu α -Dialkylamino- β -phthalimido-styrolen und Isocyanaten. Es wird postuliert, daß bei der Reaktion intermediär Azetidinone-(2) entstehen, die hier besonders leicht eine Sprengung des Vierringes nach Art einer von STAUDINGER beobachteten Olefin-Isocyanat-Spaltung in Enamin und Isocyanat erfahren. Hydrolyse der Enamine liefert die entsprechenden ω -Phthalimido-ketone, die auch durch GABRIELsche Synthese zugänglich sind.

Wie bereits SHEEHAN und Mitarbb.¹⁾ aufgezeigt haben, verläuft die Kondensation von *N*-diacylierten α -Aminosäurechloriden mit Azomethinen glatt unter Bildung von β -Lactamen. Über die systematische Abgrenzung dieser Vierringsynthese ist unseres Wissens bis heute nichts Näheres bekannt geworden. Wir versuchten, die Reaktion auf andere geeignet erscheinende Systeme mit einer CN-Doppelbindung zu übertragen und wählten als Ausgangsmaterial die bequem zugänglichen *N,N,N'*-trisubstituierten Amidine I–IV, von denen das *N,N*-Diäthyl-*N'*-[*p*-tolyl]-benzamidin (III) und das *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-*p*-tolamidin (IV) analog zu dem bekannten *N,N*-Dimethyl-*N'*-phenyl-benzamidin (I)^{2,3)} und dem *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-benzamidin (II)⁴⁾ hergestellt wurden. Die Amidine (I–IV) setzten mit wir Phthalylglycylchlorid in ätherischer Lösung in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur um. Damit wandten wir die gleichen Reaktionsbedingungen wie SHEEHAN¹⁾ bei seinen β -Lactam-Synthesen an. In unserem Falle zeigte sich jedoch, daß die Reaktion über eine Vierringbildung hinaus einen andersartigen Verlauf nimmt. Als einzige Reaktionsprodukte wurden nämlich ein Enamin und ein Isocyanat isoliert. Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß intermediär eine normale β -Lactam-Synthese abgelaufen ist. Die erwarteten 1,4-Diaryl-4-dialkylamino-3-phthalimido-azetidinone-(2) erleiden jedoch trotz der milden Reaktionsbedingungen sofort eine Spaltung unter Bildung eines Enamins und eines Isocyanates, die sich beide gut trennen und isolieren lassen.

H. STAUDINGER^{5,6)} hat bereits bei seinen Untersuchungen über die Beständigkeit des β -Lactam-Ringes bei der Pyrolyse von 1,4-diaryl-substituierten β -Lactamen neben der häufig in Umkehr ihrer Bildung verlaufenden Spaltung in Keten und Schiffische Base gelegentlich auch eine Olefin-Isocyanat-Spaltung des β -Lactam-Ringes beob-

1) J. C. SHEEHAN und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 72, 3828 [1950]; 73, 1204, 4367, 4373, 4376, 4752, 4756 [1951].

2) H. v. PECHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2362 [1895].

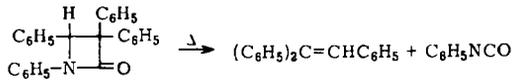
3) F. L. PYMAN, J. chem. Soc. [London] 123, 367 [1923].

4) J. v. BRAUN, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 2682 [1904].

5) Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 521 [1911].

6) H. STAUDINGER, Die Ketene, S. 72, Enke, Stuttgart 1912.

achtet. So gelang es ihm, u. a. aus 1.3.3.4-Tetraphenyl-azetidinon-(2), das aus Diphenylketen und Benzylidenanilin entsteht⁷⁾, durch Kochen unter Rückfluß Phenylisocyanat und 1.1.2-Triphenyl-äthylen als Spaltstücke zu erhalten.



A. M. VAN LEUSEN und J. F. ARENS⁸⁾ erhielten bei der Umsetzung von Äthoxyalkinen mit aromatischen Iminen β -Lactame, zu deren Konstitutionsermittlung sie u. a. die von STAUDINGER gefundene pyrolytische Spaltung heranzogen. Sie isolierten ungesättigte Kohlenwasserstoffe und Phenylisocyanat, das sie im Stickstoffstrom in Anilin einleiteten und als Diphenylharnstoff nachwiesen, während das als Rückstand verbleibende Olefin nach einer Vorreinigung i. Vak. destilliert wurde.

Die Stabilität des β -Lactam-Ringes dürfte in hohem Maße von seinen Substituenten abhängig sein, wobei acylierte bzw. alkylierte Aminogruppen in 3- und 4-Stellung in unserem Falle eine Sprengung des Ringes zwischen dem Stickstoff und dem Kohlenstoffatom 4 sowie zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3 ohne Überwindung einer besonderen Energieschwelle bewirken; es bildet sich ein zwar sehr reaktionsfähiges, doch dem β -Lactam gegenüber energetisch begünstigtes Enamin-System^{8a)}. Bei den von STAUDINGER sowie VAN LEUSEN und ARENS gespaltenen Azetidinonen ist hierzu äußere Zufuhr von Energie notwendig, die zu den vergleichsweise stabileren Olefinen führt.

Aus den Reaktionen 1, 2 und 4 (Tab. 1) wird Phenylisocyanat in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten, während bei der Reaktion 3 in entsprechender Menge *p*-Tolylisocyanat entsteht. Es gelang uns, daneben die Enamine V, VI und VII zu isolieren, deren Bildung hier nur aus einem intermediär aufgetretenen β -Lactam erfolgen kann. So erhält man bei der Reaktion 1 α -Dimethylamino- β -phthalimido-styrol (V), bei den Reaktionen 2 und 3 α -Diäthylamino- β -phthalimido-styrol (VI) und bei der Reaktion 4 α -Diäthylamino- β -phthalimido-4-methyl-styrol (VII). Diese Enamine fallen als gelbe bis orangefarbene Kristalle an, die in Äthylacetat, Aceton, Benzol, Dioxan und heißem Äthanol gut, in Äther mäßig und in Benzin kaum löslich sind. Beim Kochen mit wäßrigem Äthanol zersetzen sie sich allmählich unter Abspaltung des Dialkylaminorestes. Durch Behandlung mit Mineralsäuren lassen sie sich innerhalb weniger Minuten quantitativ in die entsprechenden Ketone überführen. Aus V und VI entsteht dann ω -Phthalimido-acetophenon (VIII), das wir zum Vergleich auch nach J. C. SHEEHAN und W. A. BOLHOFER⁹⁾ synthetisierten. Beide Ketone, sowie ihre 2.4-Dinitro-phenylhydrazone, waren in ihren IR-Spektren identisch und gaben im Misch-Schmelzpunkt keine Depression. Aus VII erhielten wir bei der Behandlung

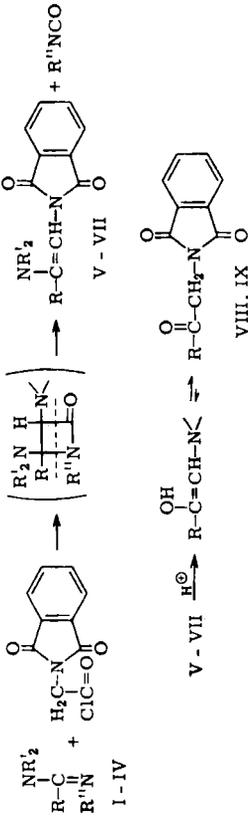
7) H. STAUDINGER, Liebigs Ann. Chem. 356, 95 [1907].

8) Recueil Trav. chim. Pays-Bas 78, 551 [1959].

8a) Ann. b. d. Korr.: M. PERELMAN und St. A. MIZSAK (J. Amer. chem. Soc. 84, 4988 [1962]) konnten inzwischen über die Umsetzung von Phenylisocyanat mit β,β -disubstituierten Enaminen zu den stabilen 4-Dimethylamino- bzw. 4-Methyl-phenylamino-3.3-dimethyl-azetidinonen-(2) berichten.

9) J. Amer. chem. Soc. 72, 2786 [1950].

Tab. 1



Reakt.	Amidin	Enamin	Isocyanat	Keton
1	I: R = C ₆ H ₅ R' = CH ₃ R'' = C ₆ H ₅	V: R = C ₆ H ₅ R' = CH ₃	R'' = C ₆ H ₅	VIII: R = C ₆ H ₅
2	II: R = C ₆ H ₅ R' = C ₂ H ₅ R'' = C ₆ H ₅	VI: R = C ₆ H ₅ R' = C ₂ H ₅	R'' = C ₆ H ₅	VIII: R = C ₆ H ₅
3	III: R = C ₆ H ₅ R' = C ₂ H ₅ R'' = (p)CH ₃ -C ₆ H ₄	VII: R = C ₆ H ₅ R' = C ₂ H ₅	R'' = (p)CH ₃ -C ₆ H ₄	VIII: R = C ₆ H ₅
4	IV: R = (p)CH ₃ -C ₆ H ₄ R' = C ₂ H ₅ R'' = C ₆ H ₅	VII: R = (p)CH ₃ -C ₆ H ₄ R' = C ₂ H ₅	R'' = C ₆ H ₅	IX: R = (p)CH ₃ -C ₆ H ₄

mit Salzsäure ω -Phthalimido-4-methyl-acetophenon (IX), das sich mit einem aus Phthalimidkalium und 4-Methyl-phenacylbromid hergestellten Präparat identisch erwies.

Das aus den Enaminen durch Zersetzung mit 0.1 *n* H₂SO₄ abspaltbare Amin kann durch Rücktitration der überschüssigen Säure mit 0.1 *n* NaOH gegen Tashiro-Indikator quantitativ erfaßt werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N,N-Diäthyl-*N'*-[*p*-tolyl]-benzamidin (III): 10 g aus *Benzoesäure-p-toluidid* und *Thionylchlorid* nach F. JUST¹⁰⁾ dargestelltes *N*-[*p*-Tolyl]-benzimidchlorid werden in 22 ccm Triäthylamin suspendiert und mit 10 ccm *Diäthylamin* versetzt. Auf dem Wasserbad wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend das Triäthylammoniumchlorid abgesaugt, mit Äther gewaschen und das Filtrat nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. fraktioniert. III wird als leicht gelbliches Öl vom Sdp.₁₂ 198–199° in einer Ausbeute von 8.1 g (70% d. Th.) erhalten. Das Öl erstarrt nach längerer Zeit zu farblosen Kristallen, die nach dem Umlösen aus Methanol/Wasser von 45–46° schmelzen.

C₁₈H₂₂N₂ (266.4) Ber. C 81.16 H 8.33 N 10.52 Gef. C 81.32 H 8.30 N 10.51

Pikrat von III: Zitronengelbe Kristalle aus Äthanol; Schmp. 153°.

C₁₈H₂₂N₂·C₆H₃N₃O₇ (495.5) Ber. C 58.17 H 5.09 N 14.14
Gef. C 58.20 H 5.06 N 14.33

N,N-Diäthyl-*N'*-phenyl-*p*-tolamidin (IV): 37 g *p*-Toluylsäure-anilid¹¹⁾ werden durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß mit 50 ccm *Thionylchlorid* in das *Imidchlorid* übergeführt, das nach dem Abdestillieren des überschüssigen Säurechlorids ohne weitere Isolierung mit 50 ccm *Diäthylamin* und 10 ccm Triäthylamin 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht wird. Nach Verdünnen mit absol. Äther wird vom Triäthylammoniumchlorid abgesaugt, der Äther i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Äther zu 24 g farblosen Rhomben (IV) vom Schmp. 79° umkristallisiert. Ausb. 51.5% d. Th.

C₁₈H₂₂N₂ (266.4) Ber. C 81.16 H 8.33 N 10.52 Gef. C 81.16 H 8.05 N 10.61

Tab. 2. Enamine V–VII

Reakt.	Amidin	Enamin	Schmp.	Analyse der Enamine
1	I	V	141° gelbe Kristalle aus Äthanol	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ (292.3) Mol.-Gew.*) 294 Ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58 Gef. C 74.14 H 5.52 N 9.17
2	II	VI	162° tiefgelbe Nadeln aus Äthanol	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ (320.4) Mol.-Gew.*) 322 Ber. C 74.97 H 6.29 N 8.74 Gef. C 75.14 H 6.31 N 8.93
3	III	VI	162° tiefgelbe Nadeln aus Äthanol	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ (320.4) Mol.-Gew.*) 321 Ber. C 74.97 H 6.29 N 8.74 Gef. C 75.10 H 6.33 N 8.89
4	IV	VII	159° schmale orangefarbene Plättchen aus Äthanol	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ (334.4) Mol.-Gew.*) 334 Ber. C 75.42 H 6.63 N 8.38 Gef. C 75.10 H 6.70 N 8.43

*) bestimmt durch Titration.

¹⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 980 [1886].

¹¹⁾ R. LEUCKART, J. prakt. Chem. [2] 41, 306 [1890].

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Enamine V–VII: 0.02 Mole des jeweiligen *Amidins* (I–IV) und 0.02 Mole (2.8 ccm) Triäthylamin werden in 50 ccm absol. Äther gelöst und unter Rühren bei Raumtemp. innerhalb von 1.5 Stdn. mit 0.02 Molen (4.5 g) *Phthalylglycylchlorid* in 100 ccm absol. Äther versetzt. Nach weiterem 1stdg. Rühren wird das dabei ausgefallene, im rohen Zustand tiefrot gefärbte *Enamin* abfiltriert und zweimal mit wenig absol. Äther gewaschen. Aus den vereinigten ätherischen Filtraten erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. einen rot gefärbten Rückstand, aus dem das *Isocyanat* mit wenig absol. Äther extrahiert und durch Vakuumdestillation in 90–95-proz. Ausbeute rein isoliert werden kann.

Der durch Ausäthern vom Isocyanat befreite Rückstand besteht aus weiterem Enamin und wird zusammen mit dem oben erhaltenen Enamin-Niederschlag zur Analyse aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 59–65% d. Th. (s. Tab. 2).

Das aus den Reaktionen 1, 2 und 4 erhaltene *Phenylisocyanat* vom Sdp.₁₂ 53° wurde als *N,N'*-Diphenyl-harnstoff vom Schmp. 238° charakterisiert. Reaktion 3 liefert *p-Tolylisocyanat* vom Sdp._{11–12} 71°, welches entsprechend in *N*-Phenyl-*N'*-[*p*-tolyl]-harnstoff vom Schmp. 214° übergeführt wurde.

Titration der Enamine: Zu einer Lösung von 100–500 mg *V–VII* in 30 ccm Aceton wird 0.1 *n* H₂SO₄ bis zur Entfärbung der Lösung gegeben und der Überschuß an Säure mit 0.1 *n* NaOH gegen Tashiro-Indikator zurücktitriert.

ω-Phthalimido-acetophenon (VIII): Eine Lösung von *V* oder *VI* in Aceton wird mit der ausreichenden Menge verd. Schwefelsäure oder einer anderen Mineralsäure versetzt, wobei sich *VIII* sofort quantitativ abscheidet. Nach Umlösen aus Äthanol schmilzt *VIII* bei 166° (Lit.⁹): Schmp. 166°), Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat ohne Depression.

C₁₆H₁₁NO₃ (265.3) Ber. C 72.44 H 4.18 N 5.28 Gef. C 72.70 H 4.38 N 5.09

Mol.-Gew. (nach RAST in Campher) 275.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von VIII: Orangerote Kristalle aus Äthanol, Schmp. 240°; Misch-Schmp. mit einem Vergleichspräparat ohne Depression.

ω-Phthalimido-4-methyl-acetophenon (IX): a) Zu einer heißen Lösung von 1 g *VII* in Äthanol gibt man wenig konz. Salzsäure, dabei tritt sofort Entfärbung ein, und beim Abkühlen kristallisiert *IX* quantitativ aus. Nach Absaugen und Umlösen aus Äthanol werden farblose Kristalle vom Schmp. 175° erhalten, die mit einem nach b) dargestellten Präparat im Misch-Schmp. keine Depression aufweisen.

C₁₇H₁₃NO₃ (279.3) Ber. C 73.11 H 4.96 N 5.02 Gef. C 73.28 H 4.85 N 5.06

b) *IX* wird aus *4-Methyl-phenacylbromid* und *Phthalimidkalium* in Dimethylformamid analog *VIII*⁹) dargestellt. Schmp. 175° (aus Äthanol); Ausb. 86% d. Th.