

Carl Metzger und Jürgen Kurz

Cycloadditionen mit Carbodiimiden, 1

Substituenteneinflüsse bei der Cycloaddition von Ketenen an Carbodiimide

Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld (Eingegangen am 3. Juni 1970)

Carbodiimide gehen mit Ketenen Cycloadditionen zu 4-Imino-azetidinonen-(2) (**1—14**) ein. Aliphatisch substituierte Carbodiimide sind reaktiver als aromatisch substituierte. Bei aliphatisch-aromatisch substituierten Carbodiimiden gelingt es daher, bevorzugt eine der beiden C=N-Doppelbindungen zur Reaktion zu bringen. Die Konstitutionen der 4-Imino-azetidinone-(2) ergeben sich aus IR- und NMR-Spektren in Verbindung mit chemischen Umwandlungen.

Cycloadditions with Carbodiimides, 1

Influences of Substituents in the Cycloaddition of Ketenes to Carbodiimides

Carbodiimides and ketenes yield 4-imino-2-azetidinones (**1—14**) in a cycloaddition reaction. Aliphatic carbodiimides show higher reactivity than aromatic carbodiimides. In mixed aliphatic-aromatic substituted carbodiimides, therefore, preferentially one of the C=N bonds undergoes reaction. The structures of the resulting compounds were confirmed by chemical transformations, i.r., and n.m.r. spectra.

Veröffentlichungen über Cycloadditionsreaktionen zwischen Ketenen und Carbodiimiden¹⁻⁵) veranlassen uns, über die von uns durchgeführten Cycloadditionen zu berichten.

Uns interessierte besonders der Einfluß verschiedener Substituenten auf die Reaktivität der C=N-Doppelbindung in Carbodiimiden. Nimmt man an, daß die Addition eines Ketens an eine C=N-Doppelbindung durch hohe Elektronendichte am Imid-Stickstoff begünstigt wird, so sollten induktiv oder mesomer elektronenliefernde Substituenten — sieht man zunächst von sterischen Effekten ab — eine Reaktivitätssteigerung bewirken. Bei unsymmetrisch-substituierten Carbodiimiden könnten zwei reaktive Zentren in Konkurrenz treten und zur Bildung zweier isomerer Addukte **a** und **b** (Schema A) Anlaß geben. Durch geeignete Wahl der Substituenten an den beiden Stickstoffatomen wäre der Reaktionsablauf in die eine oder andere Richtung zu lenken.

1) R. Hull, J. chem. Soc. [London] C 1967, 1154.

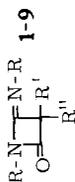
2) W. T. Brady und E. D. Dorsey, Chem. Commun. 1968, 1683.

3) W. T. Brady, E. D. Dorsey und F. H. Parry, J. org. Chemistry 34, 2846 (1969).

4) W. T. Brady und E. F. Hoff, J. Amer. chem. Soc. 90, 6256 (1968).

5) R. Huisgen, E. Funke, F. C. Schaefer und R. Knorr, Angew. Chem. 79, 321 (1967).

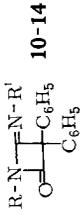
Tab. 1. Dargestellte 4-Imino-azetidinone-(2) 1-9



-azetidinon-(2)	R	R'	R''	R'''	Schmp. ^{a)}	Ausb. (%) ^{b)}	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N
1	4-Isopropylimino-1-iso-propyl-3,3-diphenyl-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	109° (Eg) (Lit. 2, 3); 108,5-109,5°)	80 (a, c)	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O (320,4)	Ber. 8,7 Gef. 8,5
2	4-tert.-Butylimino-1-tert.-butyl-3,3-diphenyl-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	118° (M)	75 (a, c)	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O (348,5)	Ber. 8,0 Gef. 7,9
3	4-Cyclohexylimino-1-cyclohexyl-3,3-diphenyl-	c-C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	161° (M) (Lit. 3); 158-159°)	88 (a, c)	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O (400,5)	Ber. 7,0 Gef. 7,0
4	3,3-Dichlor-4-cyclohexylimino-1-cyclohexyl-	c-C ₆ H ₁₁	Cl	Cl	80° (P) (Lit. 1); 80-81°)	55 (c)	C ₁₅ H ₂₂ C ₂ N ₂ O (318,3)	Ber. 8,8 Gef. 8,7
5	3-[2-Chlor-phenoxy]-4-cyclohexylimino-1-cyclohexyl-	c-C ₆ H ₁₁	2-Cl-C ₆ H ₄ O	H	98° (M)	55 (c)	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ (374,9)	Ber. 7,5 Gef. 7,4
6	Benzylimino-3,3-diphenyl-1-benzyl-	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	92° (M)	49 (a)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O (416,5)	Ber. 6,7 Gef. 6,9
7	4-Phenylimino-1,3,3-triphenyl-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	107° (M)	60 (b)	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O (388,5)	Ber. 7,2 Gef. 6,9
8	4-[4-Methoxy-phenylimino]-3,3-diphenyl-1-[4-methoxy-phenyl]-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	107° (M)	62 (b)	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ (448,5)	Ber. 6,2 Gef. 6,3
9	4- <i>p</i> -Tolylimino-3,3-diphenyl-1- <i>p</i> -tolyl-	4-Tolyl	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	128° (Al)	48 (b)	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O (416,5)	Ber. 6,7 Gef. 6,6

a) Die Abkürzungen bedeuten: Al = Äthanol, M = Methanol, Eg = Essigester, P = Petroläther.

b) Die Abkürzungen bedeuten: a = Methode a, b = Methode b, c = Methode c (s. Beschreibung der Versuche).



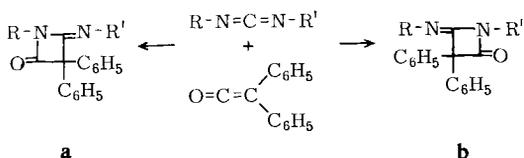
Tab. 2. Dargestellte 4-Imino-azetidinone-(2) 10-14

	-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)	R	R'	Schmp. ^{a)}	Ausb. (%) ^{b)}	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N
10	4-Isopropylimino-1-äthyl-	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	102° (P)	30	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O (306.4)	Ber. 9.2 Gef. 9.2
11	4-tert.-Butylimino-1-methyl-	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	79° (M)	70	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O (306.4)	Ber. 9.2 Gef. 9.3
12	4-tert.-Butylimino-1-äthyl-	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₃ C	70° (M)	71	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O (320.4)	Ber. 8.7 Gef. 8.8
13	4-Phenylimino-1-tert.-butyl-	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅	97° (M)	22	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O (368.5)	Ber. 7.6 Gef. 7.7
14	4- <i>p</i> -Tolylimino-1-tert.-butyl-	(CH ₃) ₃ C	4-Tolyl	112° (M)	30	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O (382.5)	Ber. 7.3 Gef. 7.2

a) Die Abkürzungen bedeuten: M = Methanol, P = Petroläther.

b) Methode a (s. Beschreibung der Versuche).

Schema A



Diese Vorstellungen wurden experimentell bestätigt. Wie bereits bekannt¹⁻⁴, fanden auch wir, daß Carbodiimide mit aliphatischen Substituenten (+ I-Effekt) schon bei Raumtemperatur sowohl mit isoliertem Diphenylketen als auch mit in situ erzeugten Ketenen reagieren. Von den aromatisch substituierten Carbodiimiden dagegen addierten nur noch Diphenylcarbodiimid und seine *p,p'*-Dimethyl- bzw. -Dimethoxy-Derivate (+ M-Effekt) Diphenylketen bei erhöhter Temperatur in akzeptablen Ausbeuten. Das Cycloaddukt aus 3,3'-Dichlor-diphenylcarbodiimid und Diphenylketen konnte nur noch IR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Das 3,3'-Dichlor-5,5'-bis-trifluormethyl-diphenylcarbodiimid setzte sich nicht mehr um. In Tab. 1 sind die aus symmetrisch substituierten Carbodiimiden hergestellten Imino-azetidinone-(2) aufgeführt. Tab. 2 enthält Cycloaddukte aus unsymmetrisch substituierten Carbodiimiden und Diphenylketen.

Erwartungsgemäß reagierten bei den aliphatisch-aromatischen Carbodiimiden bevorzugt die aliphatisch substituierten C=N-Doppelbindungen.

Überraschend verliefen dagegen die Umsetzungen unsymmetrisch-aliphatischer Carbodiimide mit Diphenylketen. Auf Grund des induktiven Effektes sollten in den Addukten die stärker verzweigten Substituenten am Ringstickstoff gebunden sein. Die gegenteiligen Befunde lassen vermuten, daß sterische Gründe den Reaktionsverlauf bestimmen. Denn, wie aus der Zusammenstellung einiger isolierter Isomerenmische der Tab. 3 hervorgeht, werden bei sterisch vergleichbaren Alkylresten auch gleiche Anteile beider möglichen Isomeren **a** und **b** gebildet.

Tab. 3. Isomerenverhältnisse einiger unsymmetrisch substituerter Imino-azetidinone-(2)

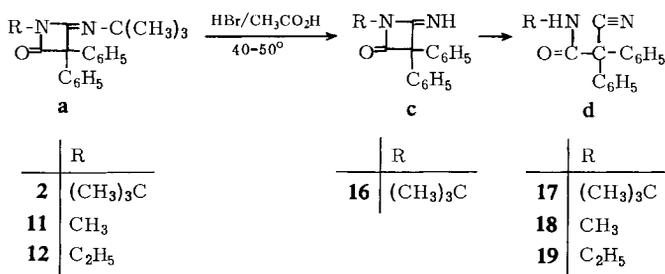
	R	R'	Verhältnis a/b in %
12a/b	C_2H_5	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	(ca.) 95: 5
15a/b	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	60: 40
10a/b	C_2H_5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	50: 50

Während die Verbindung **10** aus dem Isomeregemisch **10a/b** noch durch Destillation und anschließende fraktionierte Kristallisation rein isoliert werden konnte, gelang die Trennung des Gemisches **15a/b** mit den üblichen Laboratoriumsmethoden nicht mehr.

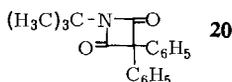
Die Konstitutionen der Addukte wurden teils auf chemischem, teils auf spektroskopischem Wege ermittelt.

Den chemischen Strukturbeweis lieferten die Umsetzungen mit Bromwasserstoff in wasserfreiem Eisessig nach Schema B.

Schema B



Die tert.-Butylgruppen am Imino-Stickstoff ließen sich auf diese Weise glatt entfernen. Es bildeten sich über die an der Iminogruppe unsubstituierten Azetidinone **c** (nur **16** konnte isoliert werden) die Amid-nitrile **d**. **16** lieferte nach längerem Erhitzen über den Schmelzpunkt das Amid-nitril **17**. Die gleichen Spaltungen gelangen auch mit Chlorwasserstoff in wasserfreier Trifluoressigsäure. Hier reagierte allerdings auch **2** gleich zum Amid-nitril **17**. Als weiterer Anhaltspunkt für die selektive Spaltung der imino-gebundenen tert.-Butylgruppe bei den Azetidinonen **2**, **11** und **12** können die vergeblichen Spaltungsversuche an dem Malonsäureimid **20** unter den gleichen Bedingungen angesehen werden.



Weitere Strukturhinweise ergaben sich aus IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Der Absorptionsbereich der $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ -Schwingung des β -Lactamringes (Tab. 4b) stimmt mit Literaturangaben¹⁻⁴⁾ überein. Außerdem ist die intensive $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ -Schwingung im Bereich von 1666–1720/cm für diese Stoffklasse charakteristisch.

Der eindeutige Reaktionsverlauf nach Schema B gestattet eine sichere Zuordnung der Protonenresonanzsignale der tert.-Butylgruppen am Ring- bzw. am Imino-Stickstoff. Bei Verbindung **2** wird die tert.-Butylgruppe eliminiert, deren Resonanzsignal bei höherem Magnetfeld liegt. Die Resonanz der am Ringstickstoff stehenden tert.-Butylgruppe liegt also bei tieferem Feld. In Analogie dazu lassen sich die Resonanzsignale anderer Substituenten den Alternativen R und R' zuordnen. Aus Tab. 4a sind chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten erster Ordnung für verschiedene Substituenten R und R' ersichtlich. Bei der Isopropylgruppe ist die Kopplung zwischen Methin- und Methylprotonen am Ringstickstoff deutlich größer als am Imino-Stickstoff (Tab. 4a), so daß sich die Stellung des Substituenten aus der Größe der Kopplungskonstanten ergibt. Bei der Äthylgruppe ist der Unterschied in den Kopplungskonstanten für eine eindeutige Zuordnung zu gering.

Tab. 4b. IR-Spektroskopische Daten der 4-Imino-azetidinone-(2)

	cm ⁻¹ (gemessen in KBr)	
	C=O	C=N
1	1807	1679
2	1802	1671
3	1813	1683
4	1841	1720
5	1816	1705
6	1812	1682
7	1809	1681
8	1807	1687
9	1804	1689
10	1810	1689
11	1813	1690
12	1807	1683
13	1803	1685
14	1801	1666
15 a/b	1807	1679

Wir danken Herrn Professor Dr. R. Wegler für das entgegengebrachte Interesse.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer 225, die ¹H-NMR-Spektren mit dem Varian-Gerät A60 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden mit Hilfe der Seitenbandtechnik gegen internes TMS ermittelt.

Die verwendeten Carbodiimide wurden nach l. c.^{6,7)}, Diphenylketen nach l. c.⁸⁾ oder aus Diphenylacetylchlorid mit Triäthylamin in Tetrachlorkohlenstoff hergestellt.

A. Darstellung der 4-Imino-azetidinone-(2)

Methode a: *N,N'*-aliphatisch-substituierte 4-Imino-azetidinone-(2): Zur Lösung von 0.1 Mol Carbodiimid in 100 ccm absol. Benzol wurde bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren 0.1 Mol Diphenylketen getropft. Nach Abklingen der Wärmetönung wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und anschließend eingedampft. Aus den in den Tabellen 1 und 2 angegebenen Lösungsmitteln wurde umkristallisiert.

Methode b: *N,N'*-aromatisch-substituierte 4-Imino-azetidinone-(2): Zu einer siedenden Lösung von 0.1 Mol Carbodiimid in 100 ccm absol. Benzol wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 0.1 Mol Diphenylketen getropft. Anschließend wurde noch 6--8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Benzols wurde aus den in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Methode c: *N,N'*-aliphatisch-substituierte 4-Imino-azetidinone-(2) nach der *in situ*-Methode: Zur Lösung von 0.1 Mol Carbodiimid in 100 ccm absol. Benzol wurde 0.1 Mol Triäthylamin gegeben und anschließend 0.1 Mol Säurechlorid langsam bei Raumtemp. eingetropft. Nach 2 Stdn. Rühren bei 50° wurde von Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt und das Filtrat eingedampft.

⁶⁾ T. W. Campbell, J. J. Monagel und V. S. Foldi, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3673 (1962).

⁷⁾ H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. **97**, 1232 (1964).

⁸⁾ Org. Syntheses, Coll., Vol. III, S. 356 (1955).

1. *4-Isopropylimino-1-äthyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* (**10**): 11.2 g (0.1 Mol) Äthyl-isopropyl-carbodiimid wurden mit 19.4 g (0.1 Mol) *Diphenylketen* nach Methode a umgesetzt. Der nach dem Abdampfen angefallene Rückstand wurde destilliert: Sdp._{0.4} 165°, Ausb. 18 g (60%). Die Lösung dieser Fraktion in Petroläther wurde in der Kälte angerieben: Schmp. 62° (unscharf), Ausb. 12 g (40%). Anschließendes 4 maliges Umkristallisieren aus wenig Petroläther ergab den Schmp. 102°, Ausb. 9.0 g (30%).

2. *4-tert.-Butylimino-1-isopropyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* im Gemisch mit *4-Isopropylimino-1-tert.-butyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* (**15a/b**): 14 g (0.1 Mol) *Isopropyl-tert.-butyl-carbodiimid* wurden mit 19.4 g (0.1 Mol) *Diphenylketen* nach Methode a umgesetzt. Nach Eindampfen kristallisierte der Rückstand. Schmp. 100–103° (Methanol), Ausb. 20 g (60%). Nach dem NMR-Spektrum liegt ein ca. 60 : 40-Gemisch vor.

$C_{22}H_{26}N_2O$ (334.5) Ber. C 79.0 H 7.8 N 8.4 Gef. C 79.6 H 7.2 N 8.4

B. Umwandlung der 4-Imino-azetidinone-(2)

a. *Spaltung mit Bromwasserstoff/Eisessig (Schema B)*: Wasserfreier *Bromwasserstoff* wurde durch 2maliges Durchleiten des HBr-Gasstromes durch jeweils 30 ccm p.a. Eisessig, dem 1 g Resorcin zugesetzt worden war, und anschließend durch eine Kühlfalle mit einer Badtemp. von –20 bis –30° erhalten.

1. *4-Imino-1-tert.-butyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* (**16**): In eine Lösung von 5.0 g (14 mMol) *4-tert.-Butylimino-1-tert.-butyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* (**2**) in 60 ccm p.a. Eisessig wurde unter Rühren bei Raumtemp. 1 Stde. ein mäßiger, trockener *HBr*-Strom geleitet. Anschließend wurde 1 Stde. bei 50° gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand dreimal mit 60 ccm absol. Äther verrührt und dieser i. Vak. jedesmal wieder abgezogen. Danach wurde in 100 ccm Methylenchlorid gelöst, mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Schmp. 94° (Petroläther), Ausb. 3.7 g (88%).

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4) Ber. C 78.0 H 6.9 N 9.6 O 5.5 Gef. C 78.5 H 6.9 N 9.5 O 5.7
Mol.-Gew. 291, 288 (osmometr. in Aceton)

IR (KBr): $\nu_{C=NH}$ 3281; $\nu_{C=O}$ 1798 und 1807 (Doppelbande); $\nu_{C=N}$ 1670/cm.

NMR⁹⁾ (DCCl₃): τ 8.41 s; 6.70; 2.66 s.

2. *Diphenyl-cyanessigsäure-methylamid* (**18**): Wie unter 1. beschrieben, wurden 6.0 g (19 mMol) *4-tert.-Butylimino-1-methyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* (**11**) in 60 ccm p.a. Eisessig mit trockenem *HBr*-Gas behandelt. Schmp. 179° (Methanol), Ausb. 3.9 g (80%).

$C_{16}H_{14}N_2O$ (250.3) Ber. C 76.8 H 5.6 N 11.2 O 6.4 Gef. C 77.2 H 5.3 N 11.2 O 6.4

IR (KBr): ν_{NH-CO} 3277; $\nu_{C\equiv N}$ 2238; $\nu_{C=O}$ 1675/cm.

NMR⁹⁾ (DCCl₃): τ 7.17 d; 3.57 m; 2.63 s; J 4.9 Hz.

3. *Diphenyl-cyanessigsäure-äthylamid* (**19**): Wie unter 1. beschrieben, wurden 6.0 g (18 mMol) *4-tert.-Butylimino-1-äthyl-3,3-diphenyl-azetidinon-(2)* (**12**) in 60 ccm p.a. Eisessig mit trockenem *Bromwasserstoff* behandelt. Schmp. 129° (Methanol), Ausb. 3.2 g (81%).

$C_{17}H_{16}N_2O$ (264.3) Ber. C 77.3 H 6.1 N 10.6 O 6.0 Gef. C 77.3 H 6.0 N 10.4 O 6.0

IR (KBr): ν_{NH-CO} 3284; $\nu_{C\equiv N}$ 2239; $\nu_{C=O}$ 1662/cm.

NMR⁹⁾ (DCCl₃): τ 8.87 t, 6.70 q; 6.61 q¹⁰⁾; 3.63 (breit); 2.61 s; J_{NH-CH_2} 5.4 Hz; $J_{CH_2-CH_3}$ 7.1 Hz.

⁹⁾ s = Singulett, d = Duplett, q = Quadruplett, t = Triplett, m = Multipllett.

¹⁰⁾ Wie Deuterierungsversuche zeigen, gibt die Kopplung des NH-Protons mit den CH₂-Protonen der Äthylgruppe zwei Quadrupletts.

b. Spaltung mit Chlorwasserstoff/Trifluoressigsäure

1. *Diphenyl-cyanoessigsäure-tert.-butylamid (17)*: 5.0 g (14 mMol) *4-tert.-Butylimino-1-tert.-butyl-3.3-diphenyl-azetidinon-(2) (2)* wurden in 25 ccm wasserfreier *Trifluoressigsäure* gelöst. Bei Raumtemp. wurde 1 Stde. ein mäßiger, trockener *HCl*-Strom eingeleitet. Danach wurde 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung geschah, wie unter a. 1 beschrieben. Schmp. 102° (Methanol), Ausb. 2.9 g (70%).

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292.4) Ber. C 78.0 H 6.9 N 9.6 O 5.5 Gef. C 77.6 H 6.9 N 9.5 O 5.4
Mol.-Gew. 285, 279 (osmometr. in Aceton)

IR (KBr): ν_{NH-CO} 3354; $\nu_{C\equiv N}$ 2239; $\nu_{C=O}$ 1677/cm.

NMR⁹⁾ (DCCl₃): τ 8.63 s; 3.92 s (breit); 2.62 s.

2. und 3. Wie unter b.1 beschrieben, wurden sowohl *4-tert.-Butylimino-1-methyl-3.3-diphenyl-azetidinon-(2) (11)* als auch *4-tert.-Butylimino-1-äthyl-3.3-diphenyl-azetidinon-(2) (12)* in *Trifluoressigsäure* mit *HCl* behandelt. Es resultierten **18** und **19**. Die Mischschmelzpunkte mit **18** und **19** aus den Umsetzungen a. 2 und 3. zeigten keine Depression. Die Spektren stimmten überein.

[193/70]