

Carl Metzger

Cycloadditionen mit Carbodiimiden, 2¹⁾

Reaktionen der 4-Imino-azetidinone-(2)

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

4-Imino-azetidinone-(2) (**1**) werden durch nucleophile Reagenzien in der 1,2-Stellung zu Amidin-Derivaten (**2**–**6**) gespalten. Mineralsäuren bewirken Spaltung der 1,4-Bindung (**1a** → **11**). CH- und NH-acide Verbindungen spalten ebenfalls den Azetidinon-Ring (**1a** → **12**, **13**). Zu überraschenden Ergebnissen führen die Umsetzungen mit LiAlH₄ und Grignard-Verbindungen (**1c** → **7** + **8**; **1a** → **2a** + **9** + **10**).

Cycloadditions with Carbodiimides, 2¹⁾

Reactions of 4-Imino-2-azetidinones

Cleavage of the 1,2-bond in 4-imino-2-azetidinones (**1**) by nucleophilic reagents results in the formation of amidines (**2**–**6**). With mineral acids cleavage of the 1,4-bond occurs (**1a** → **11**). CH- and NH-acidic compounds cleave the azetidinone-ring, too (**1a** → **12**, **13**). Unexpected results are obtained by reaction with LiAlH₄ and Grignard compounds (**1c** → **7** + **8**; **1a** → **2a** + **9** + **10**).

Cycloadditionen von Ketenen an Carbodiimide zu 4-Imino-azetidinonen-(2) sind bekannt^{1–5)}. Über die Eigenschaften dieses neuen Verbindungstyps ist aber erstaunlich wenig bekannt geworden. Lediglich Hull²⁾ berichtet über die Methanolyse des 3,3-Dichlor-4-cyclohexylimino-1-cyclohexyl-azetidinons-(2) und über die Umsetzungen mit Na-Acetat und Hydrazin. Eine nähere Untersuchung der Umwandlungsprodukte erschien wegen der möglichen bioziden Wirkungen lohnenswert.

Nach Hull²⁾ verlaufen die Umsetzungen mit dem 3,3-Dichlor-4-cyclohexylimino-1-cyclohexyl-azetidinon-(2) sowohl unter Spaltung der 1,2- als auch der 1,4-Bindung. Beide Reaktionsweisen haben auch wir gefunden.

In *Schema A* sind die Reaktionen aufgeführt, die unter 1,2-Spaltungen verliefen. Alkalische Hydrolyse ergab Amidine **2**. Amidin-carbonester **3** wurden bei den Umsetzungen mit Alkoholaten, Amidin-carbonsäureamide **4** mit Aminen erhalten. Die Einwirkung von Phosphorpentachlorid und nachfolgende Behandlung des nicht isolierten und identifizierten Reaktionsproduktes mit Alkoholen führte zu den 1,2-

¹⁾ 1. Mitteil.: C. Metzger und J. Kurz, Chem. Ber. 104, 50 (1971), vorstehend.

²⁾ R. Hull, J. chem. Soc. [London] C 1967, 1154.

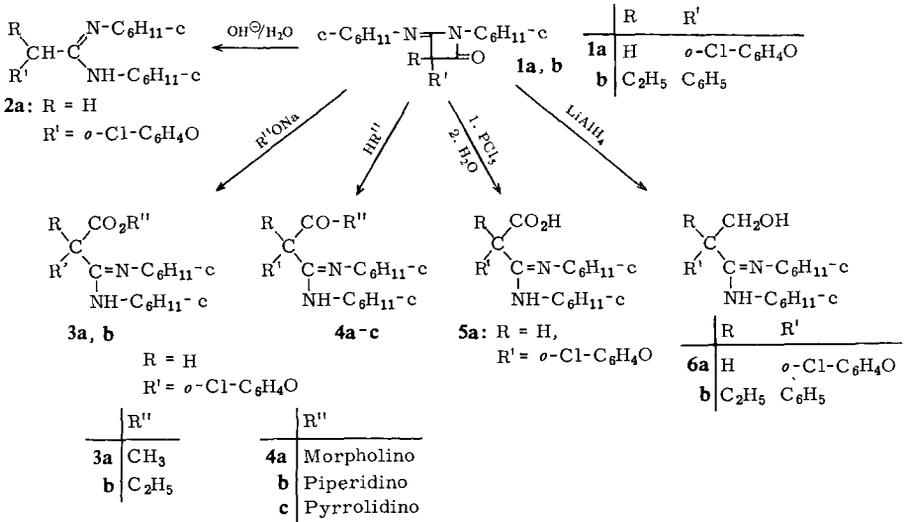
³⁾ W. T. Brady und E. D. Dorsey, Chem. Commun. 1968, 1638.

⁴⁾ W. T. Brady, E. D. Dorsey und F. H. Parry, J. org. Chemistry 34, 2846 (1969).

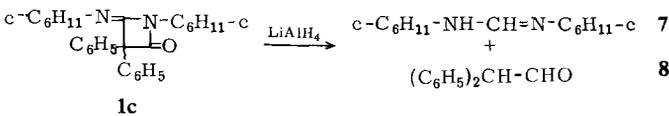
⁵⁾ W. T. Brady und E. F. Hoff, J. Amer. chem. Soc. 90, 6256 (1968).

Spaltprodukten **3a** und **3b** bzw. bei Zugabe von Wasser zur Amidin-carbonsäure **5a** und **11**. Die Amidin-carbonsäure **5a** decarboxyliert oberhalb 50°. Die Reduktion von **1a** und **1b** mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther lieferte die Amidin-alkohole **6**.

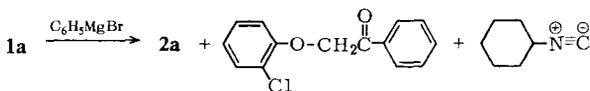
Schema A



Überraschend verlief die Reduktion von **1c** mit LiAlH₄. Als Reaktionsprodukte wurden *N,N'*-Dicyclohexyl-formamidin (**7**) und Diphenylacetaldehyd (**8**) isoliert. Zu der 1.2-Spaltung ist demnach noch eine Sprengung der 3.4-Bindung gekommen.

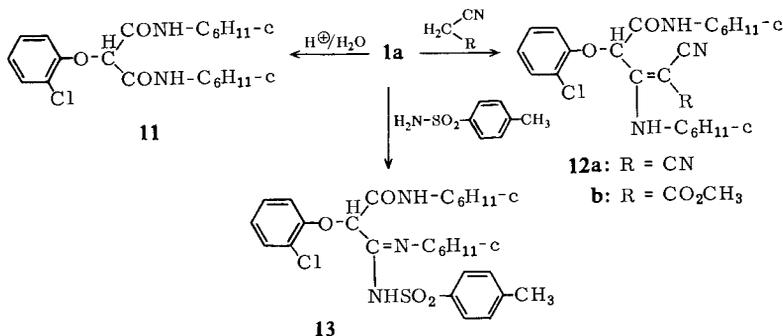


Zu gleichfalls überraschenden Ergebnissen führte die Umsetzung von **1a** mit Phenylmagnesiumbromid. Anstelle des erwarteten Amidin-carbinols wurden in unübersichtlicher Reaktion das Amidin **2a**, ω-[2-Chlor-phenoxy]-acetophenon (**9**) und Cyclohexylisocyanid (**10**) erhalten. Die Bildung des Amidins **2a** als Hauptprodukt spricht formal für eine Spaltung der 1.2-Bindung. Nach welchem Mechanismus dies geschieht, ist genau so unklar wie die Entstehung des Isonitrils **10**. Das Keton **9** dagegen könnte möglicherweise nach einem Umlagerungsmechanismus entstanden sein, analog der LiAlH₄-Reduktion von **1c** zu Diphenylacetaldehyd (**8**).



Unter Spaltung der 1.4-Bindung (*Schema B*) reagierte **1a** mit äthanolischer Schwefelsäure zum Malonsäure-diamid **11**. CH- und NH-acide Verbindungen lieferten unter 1.4-Spaltung **12** und **13**. Bei der Umsetzung von **1a** mit Cyanessigsäure-methylester fiel als Nebenprodukt eine zu **12b** isomere Verbindung unbekannter Konstitution an.

Schema B



Herrn Professor Dr. R. Wegler danke ich für das entgegengebrachte Interesse.

Beschreibung der Versuche

A. Spaltung der 1.2-Bindung

1) [2-Chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-acetamidin (**2a**): 37.5 g (0.1 Mol) 3-[2-Chlor-phenoxy]-4-cyclohexylimino-1-cyclohexyl-azetidion-(2) (**1a**) werden in 100 ccm Äthanol mit 4 g (0.1 Mol) NaOH 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Vom ausgeschiedenen Carbonat wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 100 ccm Aceton aufgenommen und mit äther. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach Zugabe weiterer 50 ccm Aceton wird stark abgekühlt. Ausb. 14.7 g (38%) **2a**-Hydrochlorid, Schmp. 269°.

C₂₀H₃₀ClN₂O]Cl (385.4) Ber. C 62.33 H 7.84 Cl 18.40 Cl[⊖] 9.20
Gef. C 61.75, 61.70 H 7.81, 7.67 Cl 19.53 Cl[⊖] 10.01

2) [2-Chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-methoxycarbonyl-acetamidin (**3a**): 37.5 g (0.1 Mol) **1a** werden mit 0.1 Mol Natriummethylat in 150 ccm absol. Methanol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und mit äther. Schwefelsäure versetzt. Ausb. 27.6 g (54%) **3a**-Hydrogensulfat, Schmp. (Methanol/Essigester) 246°.

C₂₂H₃₂ClN₂O₃]HSO₄ (505.0) Ber. C 52.32 H 6.58 Cl 7.02 N 5.55 S 6.35
Gef. C 51.96, 52.21 H 6.17, 6.31 Cl 7.24 N 5.62 S 6.46

IR (KBr): ν_{C=O} 1750 und 1770 (Doppelbande); ν_{C=N} 1665/cm.

Hydrochlorid: Schmp. 192° (80proz. wäßriges Äthanol).

C₂₂H₃₂ClN₂O₃]Cl (443.4) Ber. Cl 16.02 Cl[⊖] 8.01 N 6.33 Gef. Cl 16.45 Cl[⊖] 8.06 N 6.32

3) [2-Chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-äthoxycarbonyl-acetamidin (**3b**): 37.5 g (0.1 Mol) **1a** werden, wie unter 2) beschrieben, mit 0.1 Mol Na-Äthylat in 150 ccm absol. Äthanol umgesetzt. Danach wird in Äther gelöst und mit äther. HCl-Lösung gefällt. Ausb. 31.5 g (69%) **3b**-Hydrochlorid, Schmp. 171° (Zers.) (Äthanol).

C₂₃H₃₄ClN₂O₃]Cl (457.5) Ber. Cl 15.50 Cl[⊖] 7.75 N 6.1 Gef. Cl 15.50 Cl[⊖] 7.87 N 6.0

4) [2-Chlor-phenoxy]-[N,N'-dicyclohexyl-guanyl]-essigsäure-morpholid (**4a**): 37.5 g (0.1 Mol) **1a** werden mit 17.4 g (0.2 Mol) *Morpholin* 30 Min. auf 100° erhitzt. Das überschüssige Amin wird i. Vak. entfernt und die Lösung des Rückstands in 200 ccm Methanol mit konz. *Salzsäure* bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Ausb. 24.8 g (50%) **4a**-Hydrochlorid, Schmp. 230° (Methanol).

$C_{25}H_{37}ClN_3O_3]Cl$ (498.5) Ber. C 60.24 H 7.65 Cl 14.23 Cl^{\ominus} 7.11 N 8.43
Gef. C 59.65, 59.82 H 6.94, 7.18 Cl 14.56 Cl^{\ominus} 7.45 N 8.39

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ und $\nu_{C=N}$ 1655—1665/cm (breit).

5) [2-Chlor-phenoxy]-[N,N'-dicyclohexyl-guanyl]-essigsäure-piperidid (**4b**): 37.5 g (0.1 Mol) **1a** werden, wie unter 4) beschrieben, mit 17 g (0.2 Mol) *Piperidin* umgesetzt. Ausb. 25.2 g (51%) **4b**-Hydrochlorid, Schmp. 250° (Methanol).

$C_{26}H_{39}ClN_3O_2]Cl$ (496.5) Ber. Cl 14.28 Cl^{\ominus} 7.14 N 8.46 Gef. Cl 14.81 Cl^{\ominus} 7.44 N 8.44

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ und $\nu_{C=N}$ 1655—1665/cm (breit).

6) [2-Chlor-phenoxy]-[N,N'-dicyclohexyl-guanyl]-essigsäure-pyrrolidid (**4c**): 37.5 g (0.1 Mol) **1a** werden, wie unter 4) beschrieben, mit 14.3 g (0.2 Mol) *Pyrrolidin* umgesetzt. Ausb. 25.6 g (53%) **4c**-Hydrochlorid, Schmp. 261° (Methanol).

$C_{25}H_{37}ClN_3O_2]Cl$ (482.5) Ber. Cl 14.70 Cl^{\ominus} 7.35 N 8.71 Gef. Cl 15.25 Cl^{\ominus} 7.72 N 8.75

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ und $\nu_{C=N}$ 1660—1670/cm (breit).

7) *Umsetzung mit PCl_5* : 37.5 g (0.1 Mol) **1a** werden in 100 ccm absol. Äther gelöst. Bei 0 bis 5° werden in 45 Min. portionsweise 37.4 g (0.181 Mol) PCl_5 eingetragen. Anschließend wird 3 Stdn. bei 0° gerührt. Diese Lösung wurde zur Darstellung von **5a** verwendet.

8) [2-Chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-carboxy-acetamidin (**5a**): Zur vorstehend erhaltenen Lösung werden 7.2 g (0.4 Mol) *Wasser* getropft. Die Temperatur steigt nicht über 20°. Anschließend werden nochmals 100 ccm *Wasser* zugegeben. Vom Kristallisat wird abgesaugt: 31.5 g eines Gemisches aus **5a** und **11**. Zur Trennung wird mit 200 ccm $CHCl_3$ verrührt, wobei **11** ungelöst bleibt. Ausb. 18.4 g (43%) **5a**-Hydrochlorid, Schmp. 243° (Zers.).

$C_{21}H_{30}ClN_2O_3]Cl$ (429.4) Ber. C 58.74 H 7.04 Cl 16.44 N 6.52 O 11.18
Gef. C 58.11 H 6.80 Cl 15.95 N 6.68 O 11.96

9) *Umsetzungen mit Alkoholen*

a) [2-Chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-methoxycarbonyl-acetamidin (**3a**): Wie unter 7) beschrieben, werden 37.5 g (0.1 Mol) **1a** mit 37.5 g (0.181 Mol) PCl_5 umgesetzt. Anschließend werden bei -10° langsam 100 ccm absol. *Methanol* zugetropft. Nach 2stdg. Rühren bei -20° wird vom Kristallbrei abgesaugt. Schmp. 192° (80proz. wäßriges Äthanol); Ausb. 31.0 g (60%). Der Misch-Schmp. mit **3a**-Hydrochlorid zeigte keine Depression. Die Spektren stimmten überein.

b) [2-Chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-äthoxycarbonyl-acetamidin (**3b**): Wie unter a) beschrieben, wird die Reaktionslösung, nach 7) hergestellt, bei -10° mit 100 ccm absol. *Äthanol* versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei -20° wird vom Kristallbrei abgesaugt. Schmp. 171° (Zers.) (*Äthanol*); Ausb. 34.2 g (74%). Der Misch-Schmp. mit **3b** ergab keine Depression. Die Spektren stimmten überein.

10) 3-Hydroxy-2-[2-chlor-phenoxy]-N,N'-dicyclohexyl-propionamidin (**6a**): Zur Suspension von 6.0 g (0.158 Mol) $LiAlH_4$ in 300 ccm absol. Äther wird bei 0° unter Rühren eine Lösung von 37.5 g (0.1 Mol) **1a** in 100 ccm Äther getropft. Anschließend wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei starker Kühlung werden 6 g 20proz. wäßrige *Natronlauge* zugegeben, vom Niederschlag abgesaugt, dieser mehrmals in Benzol ausgekocht und die Benzol-Extrakte mit

der Ätherlösung vereint eingedampft. Die Lösung des Rückstands in 200 ccm absol. Äther wird bis zur sauren Reaktion mit äther. *HCl*-Lösung versetzt. Ausb. 22.6 g (55%) **6a**-Hydrochlorid, Schmp. 198° (Äthanol/Essigester).

$C_{23}H_{32}ClN_2O_2$]Cl (415.4) Ber. Cl 17.07 Cl[⊖] 8.53 N 6.74 Gef. Cl 17.32 Cl[⊖] 8.32 N 6.53

11) *2-Hydroxymethyl-2-phenyl-N,N'-dicyclohexyl-buttersäure-amidin* (**6b**): 35.2 g (0.1 Mol) *4-Cyclohexylimino-3-äthyl-1-cyclohexyl-3-phenyl-azetidion-(2)* (**1b**) (Sdp._{0.2} 184°; Schmp. 68°, Petroläther) werden, wie unter 10) beschrieben, in 300 ccm absol. Äther mit 6.0 g (0.158 Mol) *LiAlH₄* umgesetzt. Ausb. 19.7 g (50%) **6b**-Hydrochlorid, Schmp. 138° (Äthanol/Essigester).

$C_{23}H_{37}N_2O$]Cl (394.0) Ber. Cl[⊖] 9.00 N 7.11 Gef. Cl[⊖] 9.36 N 7.32

12) *N,N'-Dicyclohexyl-formamidin* (**7**) und *Diphenyl-acetaldehyd* (**8**): Zur Suspension von 15 g (0.4 Mol) *LiAlH₄* in 500 ccm absol. Äther wird bei 0° eine Lösung von 41.2 g (0.1 Mol) *4-Cyclohexylimino-1-cyclohexyl-3,3-diphenyl-azetidion-(2)* (**1c**) in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Die Reaktionslösung färbt sich rotviolett. Anschließend wird 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung (15 g 20proz. wäßrige *Natronlauge*) geschah, wie unter 10) beschrieben. Der Rückstand wird in 200 ccm Äther gelöst und mit 200 ccm 20proz. Schwefelsäure gewaschen.

a) Die wäßrige Phase wird vorsichtig alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert und über K_2CO_3 getrocknet. Das *Formamidin* **7** wird als *Hydrochlorid* gefällt. Schmp. 214° (Äthanol/Essigester).

$C_{13}H_{25}N_2$]Cl (244.8) Ber. Cl[⊖] 14.44 N 11.45 Gef. Cl[⊖] 14.07 N 11.35

b) Die Ätherlösung wird säurefrei gewaschen und getrocknet. Der *Aldehyd* **8** destilliert bei Sdp._{0.25} 97°.

$C_{14}H_{12}O$ (196.3) Ber. C 85.75 H 6.13 Gef. C 85.69 H 6.16

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 244° (Äthanol).

$C_{20}H_{16}N_4O_4$ (376.4) Ber. N 14.88 Gef. N 14.46

Phenylhydrazon: Schmp. 129° (Äthanol).

$C_{20}H_{18}N_2$ (286.4) Ber. N 9.78 Gef. N 10.01

13) *Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid*: Zu einer Grignard-Lösung aus 4.8 g (0.2 g-Atom) *Magnesium* und 31.2 g (0.2 Mol) *Brombenzol* in 100 ccm absol. Äther wird eine Lösung von 37.5 g (0.1 Mol) **1a** in 225 ccm absol. Äther getropft. Anschließend wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 100 ccm einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung bei Eiskühlung wird vom Niederschlag abgesaugt.

a) Zur Isolierung des [*2-Chlor-phenoxy*]-*N,N'-dicyclohexyl-acetamidins* (**2a**) wird die Suspension des Niederschlags in 200 ccm $CHCl_3$ mit 100 ccm gesättigter *Ammoniumchlorid*-Lösung bis zur Lösung gerührt. Der $CHCl_3$ -Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Schmp. 237° (Zers.) (Äthanol/Essigester); Ausb. 17 g. **2a** liegt hier als ein Gemisch aus *Hydrochlorid* und *Hydrobromid* vor. Die NMR-Spektren von **2a**-Hydrochlorid und der aus dieser Reaktion isolierten Substanz stimmen überein.

b) ω -[*2-Chlor-phenoxy*]-*acetophenon* (**9**) und *Cyclohexylisonitril* (**10**): Der Äther-Rückstand wird 2mal mit je 100 ccm trockenem Ligroin verrührt. Nach Dekantieren wird der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert: Schmp. 105°; Ausb. 3.2 g **9**.

$C_{14}H_{11}ClO_2$ (246.7) Ber. C 68.2 H 4.49 Cl 14.38 Gef. C 68.33 H 4.43 Cl 14.39

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 216° (Essigester).

$C_{20}H_{15}ClN_4O_5$ (426.8) Ber. Cl 8.30 N 13.13 Gef. Cl 8.24 N 12.69

Die Mischschmelzpunkte mit authent. Material ergaben keine Depression. Sowohl IR- als auch NMR-Spektren stimmten überein.

c) Die Ligroin-Lösung wird i. Vak. bei Raumtemp. abdestilliert. Durch Vakuumdestillation werden 1.5 g unreines *Cyclohexylisonitril* erhalten (IR-Vergleich).

IR (CHCl₃)⁶⁾: $\nu_{N=C}$ 2142/cm.

B. Spaltung der 1.4-Bindung

1) [*2-Chlor-phenoxy*]-*N,N'*-*dicyclohexyl-malonsäurediamid* (**11**): 37.5 g (0.1 Mol) *4-Cyclohexylimino-3-[2-chlor-phenoxy]-1-cyclohexyl-azetidion-(2)* (**1a**) werden in 100 ccm Äthanol mit 4.9 g *Schwefelsäure* 3 Stdn. bei 45° gehalten. Schmp. 187° (Aceton); Ausb. 25.2 g (64%).

C₂₁H₂₉ClN₂O₃ (392.9) Ber. C 64.19 H 7.44 Cl 9.02
Gef. C 63.49, 63.22 H 7.40, 7.20 Cl 9.21

IR (CHCl₃)⁶⁾: ν_{CO-N} 1695/cm.

2) *3-Cyclohexylamino-2-[2-chlor-phenoxy]-4.4-dicyan-buten-(3)-säure-cyclohexylamid* (**12a**): In 100 ccm trockenem Benzol werden 18.7 g (0.05 Mol) **1a** und 3.3 g (0.05 Mol) *Malodinitril* 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Schmp. 95° aus Aceton nach tagelangem Trocknen i. Vak. bei 80°, Ausb. 20.6 g (93%).

C₂₄H₂₉ClN₄O₂ (441.0) Ber. C 65.4 H 6.6 Cl 8.04 N 12.71 O 7.25
Gef. C 64.9, 64.5 H 6.2, 6.8 Cl 7.96 N 12.63 O 6.99
Mol.-Gew. 429, 430 (osmometr. in Aceton)

IR (KBr): ν_{NH-CO} 3390; $\nu_{C\equiv N}$ 2200 (Doppelbande); ν_{CO-NH} 1670/cm.

3) *3-Cyclohexylamino-2-[2-chlor-phenoxy]-4-methoxycarbonyl-4-cyan-buten-(3)-säure-cyclohexylamid* (**12b**): 57.0 g (0.152 Mol) **1a** und 16.8 g (0.17 Mol) *Cyanessigsäure-methylester* werden 12 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wird mit 500 ccm Äther verrührt und abgesaugt.

a) Das unbekannte *Isomere* zu **12b**: 18.8 g (26%), Schmp. 223° (Eisessig).

C₂₅H₃₂ClN₃O₄ (474.0) Ber. C 63.4 H 6.8 Cl 7.48 N 8.86 O 13.50
Gef. C 63.5 H 6.8 Cl 7.62 N 8.90 O 13.16
Mol.-Gew. 502, 515 (osmometr. in Aceton)

b) Die Ätherlösung enthält **12b**, Schmp. 137° (Aceton); Ausb. 39.1 g (54%).

C₂₅H₃₂ClN₃O₄ (474.0) Ber. C 63.4 H 6.8 Cl 7.48 N 8.86 O 13.50
Gef. C 63.1 H 6.9 Cl 7.29 N 8.47 O 13.14
Mol.-Gew. 489, 492 (osmometr. in Aceton)

IR (KBr): ν_{NH} 3390; $\nu_{C\equiv N}$ 2190; ν_{C-O} 1670/cm (Doppelbande).

4) [*2-Chlor-phenoxy*]-[*N-p-toluolsulfonyl-N'-cyclohexyl-guanyl*]-*essigsäure-cyclohexylamid* (**13**): 37.5 g (0.1 Mol) **1a** und 17.1 g (0.1 Mol) *p-Toluolsulfonamid* werden 12 Stdn. auf 140° erhitzt. Schmp. 130° (Methanol); Ausb. 30.4 g (56%).

C₂₈H₃₆ClN₃O₄S (546.2) Ber. C 61.58 H 6.64 Cl 6.49 N 7.69 O 11.72 S 5.87
Gef. C 61.54 H 6.66 Cl 6.45 N 7.68 O 11.66 S 5.90

⁶⁾ IR-Aufnahmen in Lösung: Konzentration 5% bei einer Schichtdicke von 0.15 mm.