

Cycloadditionen mit Carbodiimiden, 3¹⁾

Thermische Umwandlung von 4-Imino-2-azetidinonen in 2-Aminopyridine infolge einer 1,5-Hydridverschiebung

Carl Metzger²⁾ und Jürgen Kurz*

Wissenschaftliche Laboratorien der Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld,
D-5600 Wuppertal-1, Postfach 130105

Eingegangen am 3. Juli 1974

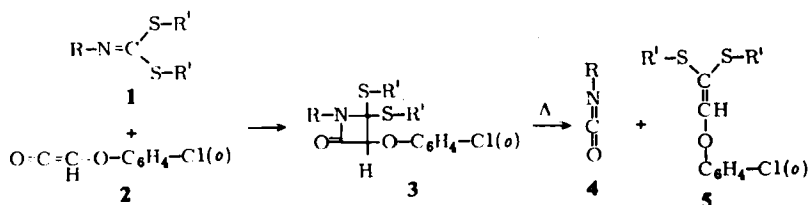
3-(*o*-Chlorphenoxy)-4-imino-2-azetidinone **8** wandeln sich während langsamer Vakuumdestillation unter Wasserabspaltung in 2-Aminopyridine **18** um. Als Nebenprodukte entstehen (*o*-Chlorphenoxy)malonsäureamide **14** und (*o*-Chlorphenoxy)acetamide **16**.

Cycloadditions with Carbodiimides, 3¹⁾

Thermal Transformation of 4-Imino-2-acetidinones into 2-Aminopyridines as a Result of a 1,5-Hydride Migration

3-(*o*-Chlorophenoxy)-4-imino-2-azetidinones **8** will be transformed to 2-aminopyridines **18** by slow vacuum distillation under dehydration. (*o*-Chlorophenoxy)malonamides **14** and (*o*-chlorophenoxy)acetamides **16** are found as by products.

Die aus Imidodithiokohlensäure-dialkylestern **1** und in situ erzeugtem *o*-Chlorphenoxyketen **2** erhältlichen 4,4-Bis(alkylthio)-3-(*o*-chlorphenoxy)-2-azetidinone **3**³⁾ werden thermisch in Isocyanate **4** und die resonanzstabilisierten *o*-Chlorphenoxyketen-mercaptale **5** gespalten³⁾.



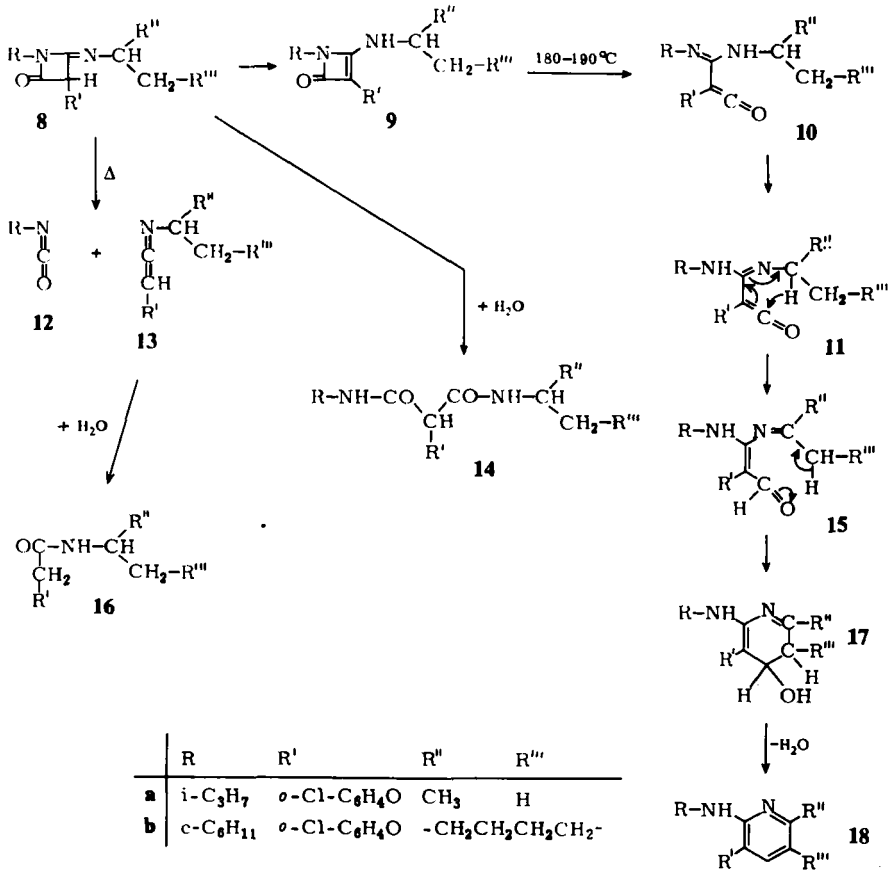
Analog dazu sollten aus *o*-Chlorphenoxyketen und Carbodiimiden leicht zugängliche 3-(*o*-Chlorphenoxy)-4-imino-2-azetidinone **8**¹⁾ in Isocyanate **12** und die bisher unbekanntem *o*-Chlorphenoxyketenimine **13** spaltbar sein (Schema).

Entgegen der Erwartung läuft die thermische Spaltung in Isocyanat und *o*-Chlorphenoxyketenimin nur untergeordnet ab. Die Hauptreaktion führt zu den 2-Aminopyridinen **18**. Als Nebenprodukte bilden sich (*o*-Chlorphenoxy)malonsäureamide **14** und (*o*-Chlorphenoxy)acetamide **16**.

¹⁾ 2. Mitteil.: C. Metzger, Chem. Ber. 104, 59 (1971).

²⁾ Geänderte Adresse: C. Metzger, Bayer AG, Pflanzenschutz-Produktion, D-4047 Dormagen.

³⁾ C. Metzger und R. Wegler, Chem. Ber. 101, 1120 (1968).

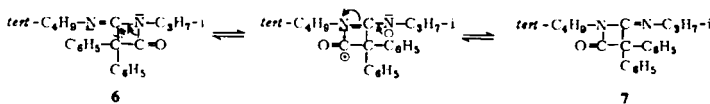


Zum Reaktionsmechanismus

Es ist anzunehmen, daß der Ausgangspunkt dieser überraschend verlaufenden Reaktion von **8** das tautomere Azetidinon **9** ist, dessen 1,2-Bindung thermisch gespalten wird⁴⁾. Es resultiert das Amidinoketen **10**. Erfolgt in dessen tautomerer Form **11** eine 1,5-Hydridverschiebung zum Carbonyl-Kohlenstoff der Ketengruppe, so entsteht die Amidinocarbonyl-Verbindung **15**.

Die Annahme von **15** als Zwischenprodukt hat für sich, daß von diesem aus der weitere Verlauf zwanglos zu deuten ist: eine wahrscheinlich rasch erfolgende cyclisierende Aldolisierung zwischen der negativierten CH₂-Gruppe und dem Carbonyl-C-Atom führt zum Dihydropyridin-Derivat **17**, anschließende Wasserabspaltung zum aromatischen, stabilen Endprodukt **18**.

⁴⁾ Diese Annahme basiert auf Versuchen, nach denen 5stündiges Erhitzen eines Isomeren-



gemisches aus 34% **6** und 66% **7** in *o*-Dichlorbenzol auf 180°C zu einer Anreicherung des Isomeren **6** auf 80% führt (NMR-spektroskopisch bestimmt).

Das als Nebenprodukt auftretende (*o*-Chlorphenoxy)malonsäureamid **14** entsteht durch Umsetzung der Iminoazetidinone mit dem Reaktionswasser. Hydrolytische Spaltung der 1,4-Bindung führt zu **14**¹⁾. Die (*o*-Chlorphenoxy)acetamide **16** können sowohl aus den *o*-Chlorphenoxyketenimininen **13** als auch aus den Amidinoketenen **10** durch Anlagerung des Reaktionswassers gebildet werden, bei letzteren unter Verlust von Kohlendioxid. Da *o*-Chlorphenoxyketenimine nicht nachzuweisen sind, ist zu vermuten, daß die Acetamide **16** bevorzugt aus diesen gebildet werden.

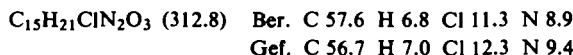
Die Frage, welcher der beiden Stickstoff-Substituenten bevorzugt an der Reaktion beteiligt ist, kann vorerst nicht beantwortet werden.

Experimenteller Teil

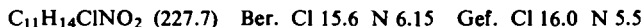
1) 3-(*o*-Chlorphenoxy)-2-isopropylamino-6-methylpyridin (**18a**)

156.9 g (0.532 mol) rohes 3-(*o*-Chlorphenoxy)-1-isopropyl-4-isopropylimino-2-azetidinon (**8a**) werden im Wasserstrahlvak. (Ölbad-Temp. 230–270°C) innerhalb von 1.5 h destilliert: Sdp. 120–226°C/24 Torr; Ausb. 92.1 g rotbraunes Destillat.

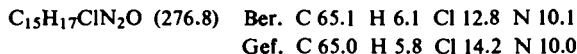
a) *Isolierung von o-Chlorphenoxy-N,N'-diisopropylmalonsäureamid (14a)*: 92.1 g Destillat werden mit 1 Liter absol. Äther verrührt. Vom Ungelösten wird abgesaugt. Schmp. 155°C (Ligroin/Essigester); Ausb. 7.0 g. Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression. Sowohl die IR-, als auch die NMR-Spektren stimmten überein.



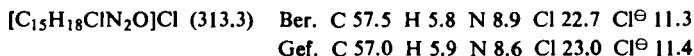
b) *Isolierung von o-Chlorphenoxy-N-isopropylacetamid (16a)*: Das Ätherfiltrat aus a) wird bis zur vollständigen Fällung mit ätherischer Salzsäure versetzt. Die kristalline Fällung wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft. Schmp. 87–89°C (Ligroin); Ausb. 8.4 g. Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression. Sowohl die IR-, als auch die NMR-Spektren stimmten überein.



c) *Reinigung des 3-(o-Chlorphenoxy)-2-isopropylamino-6-methylpyridins (18a)*: Die kristalline Fällung aus b) wird in 500 ml Wasser gelöst und mit Tierkohle verrührt. Nach dem Filtrieren wird mit 10proz. wäbr. Natronlauge alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über K₂CO₃ getrocknet und eingedampft. Sdp. 140°C/0.13 Torr; Ausb. 41.5 g (20%). n_D^{20} 1.5701.



Hydrochlorid: Schmp. 164°C (Essigester). – IR (CHCl₃)⁵⁾: 3403, 2963, 1648, 1633, 1576, 1472, 1447, 1393, 1262 und 1249 cm⁻¹. – NMR⁶⁾ (CDCl₃): (CH₃)₂CH: H_A τ 8.59 d, H_B τ 4.92 h (deutiert), J_{AB} 6.5 Hz; CH₃: τ 7.32 s; Pyridin-Prot.: 4-H τ 3.13 d, 5-H τ 3.54 d, J_{4,5} 8.0 Hz; Phenyl-Prot.: τ 2.3–3.0 m; NH-Prot. τ ca. 3.0 m. – UV (CH₃OH)⁷⁾: λ_{max} (ε) = 246 (10680); 317 (7398); 275 nm (1262).



Pikrat: Schmp. 211°C (Essigester).



⁵⁾ IR-Aufnahmen in Lösung: Konzentration 5% bei einer Schichtdicke von 0.131 mm.

⁶⁾ 3-Trimethylsilyl-propansulfonsaures Natrium als innerer Standard. Konzentration 8%. Gerät: Varian A 60. Es bedeutet: d = Dublett, h = Heptuplett, m = Multiplett, s = Singulett.

⁷⁾ Konzentration: 0.001%.

d) *Charakterisierung des Isopropylisocyanates (12a)*: Während der Destillation kondensieren in der Kühlfalle 22.2 g eines isopropylisocyanat-haltigen Substanzgemisches. Dieses wird mit 50 ml absol. Äther gemischt und bei 0°C tropfenweise mit einer ätherischen Isopropylaminlösung bis zur leicht alkalischen Reaktion versetzt. Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt. Schmp. 186–186.5°C (Äthanol); Ausb. 7.1 g. Misch-Schmp. mit authent. 1,3-Diisopropylharnstoff ohne Depression.

$C_7H_{16}N_2O$ (144.2) Ber. C 58.4 H 11.1 N 19.4 Gef. C 58.4 H 11.3 N 18.7

2) 3-(*o*-Chlorphenoxy)-2-cyclohexylamino-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**18b**)

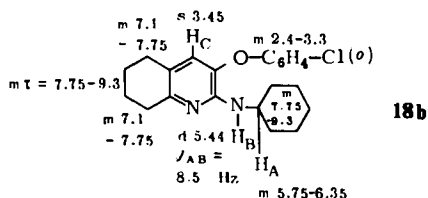
100 g (0.267 mol) 3-(*o*-Chlorphenoxy)-1-cyclohexyl-4-cyclohexylimino-2-azetidinon (**8b**)²⁾ werden mittels Ölbad (Temp. 230–270°C) innerhalb von 1.5 h i. Vak. destilliert. Sdp. 225–250°C/1 Torr; Ausb. 58.3 g dunkles Destillat.

a) *Isolierung von o-Chlorphenoxy-N,N'-dicyclohexylmalonsäureamid (14b)*: 58.3 g Destillat werden in 200 ml heißem Petroläther gelöst und anschließend langsam abgekühlt. Schmp. 185–186°C (Äthanol); Ausb. 7.1 g. Misch-Schmp. mit authent. Material keine Depression. Die Spektren stimmten überein.

$C_{21}H_{29}ClN_2O_3$ (393.9) Ber. Cl 9.0 N 7.1 Gef. Cl 8.7 N 7.1

b) *Reinigung des 3-(o-Chlorphenoxy)-2-cyclohexylamino-5,6,7,8-tetrahydrochinolins (18b)*: Das Filtrat aus a) wird mit Tierkohle 10 min zum Sieden erhitzt, filtriert und eingedampft. Schmp. 69–70°C (Methanol); Ausb. 35.8 g (38%).

NMR⁵⁾ ($CDCl_3$):



IR ($CHCl_3$)⁵⁾: 3432, 2932, 2853, 1611, 1587, 1580, 1493, 1475, 1407 und 1261 cm^{-1} . — UV (CH_3OH)⁶⁾: λ_{max} (ϵ) = 243 (10615); 321 (7275); 273 (1919); 282 nm (1874).

$C_{21}H_{25}ClN_2O$ (356.9) Ber. C 70.7 H 7.1 Cl 9.9 N 7.8

Gef. C 69.7 H 7.2 Cl 10.0 N 7.8

Mol.-Masse 351, 346 (osmometr. in Aceton)

c) *Charakterisierung des Cyclohexylisocyanats (12b)*: Während der Destillation kondensieren in der Kühlfalle 2.8 g eines cyclohexylisocyanat-haltigen Substanzgemisches. Dieses wird in 50 ml absol. Äther bei 0°C tropfenweise mit einer ätherischen Cyclohexylaminlösung bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt. Schmp. 238°C (Äthanol); Ausb. 1.5 g. Misch-Schmp. mit authent. 1,3-Dicyclohexylharnstoff ohne Depression. Die Spektren zeigten Übereinstimmung.

$C_{13}H_{24}N_2O$ (224.3) Ber. N 12.5 Gef. N 12.5

3) *Thermische Behandlung eines Gemisches von 1-tert-Butyl-4-isopropylimino-3,3-diphenyl-2-azetidinon (7) und 4-tert-Butylimino-1-isopropyl-3,3-diphenyl-2-azetidinon (6)*. Eine ¹H-NMR-spektroskopisch vermessene Lösung von 50 mg eines Gemisches aus 34% **6** und 66% **7** in 0.5 ml *o*-Dichlorbenzol wurde 5 h auf 180°C erhitzt. Nach dem Erkalten ergab erneute ¹H-NMR-spektroskopische Vermessung einen 80proz. Gehalt an **6**.

⁵⁾ Konzentration: 0.000962%.