

Reduktion von β -Lactamen, I**Reduktion von 3,3,3',3'-Tetramethyl[1,1'-biazetidin]-2,2'-dion mit komplexen Hydriden**

Carl Verkoyen und Paul Rademacher*

Institut für Organische Chemie der Universität Essen – GHS,
Universitätsstr. 5, D-4300 Essen 1

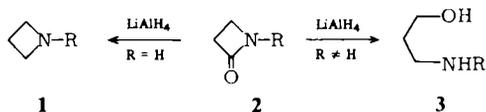
Eingegangen am 19. Juli 1983

Die Reduktion der Titelverbindung **7** mit Lithiumaluminiumhydrid liefert die vier Produkte **8–11** in von den Reaktionsbedingungen abhängigen Mengenverhältnissen. Da die Verbindungen **8–10** auch aus dem mit **7** isomeren bicyclischen Hydrazid **12** erhalten werden, muß die Reduktion von **7** und **12** z. T. einheitlich ablaufen. Hierfür wird ein Reaktionsschema vorgeschlagen. Mit anderen Hydridübertragungsreagenzien entstehen aus **7** komplexe Produktgemische. Die Reduktion von **7** zu 3,3,3',3'-Tetramethyl-1,1'-biazetidin (**13**) gelang nicht.

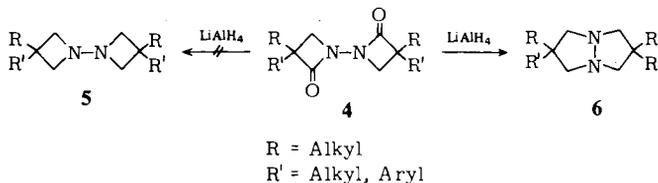
Reduction of β -Lactams, I**Reduction of 3,3,3',3'-Tetramethyl[1,1'-biazetidine]-2,2'-dione with Complex Hydrides**

Reduction of the title compound **7** with lithium aluminium hydride leads to four products **8** to **11** in yields depending on the reaction conditions. Compounds **8** to **10** are also obtained from the bicyclic hydrazide **12**, isomeric with **7**. Therefore, the reduction of **7** and **12** is likely to proceed in part via common intermediates. A reaction scheme is proposed to account for the generation of the products. With other hydride reagents complex reaction mixtures are obtained from **7**. The reduction of **7** to 3,3,3',3'-tetramethyl-1,1'-biazetidine (**13**) failed.

Die Reduktion von Lactamen und 1,1'-Bilactamen mit Lithiumaluminiumhydrid ist eine Standardmethode zur Darstellung von cyclischen Aminen und Hydrazinen¹⁾. Bei β -Lactamen (**2**) versagt die Methode, wenn das Stickstoffatom substituiert ist, und es entstehen nicht die Azetidine (**1**), sondern unter Ringöffnung 3-Aminopropanole (**3**)²⁻⁵⁾.



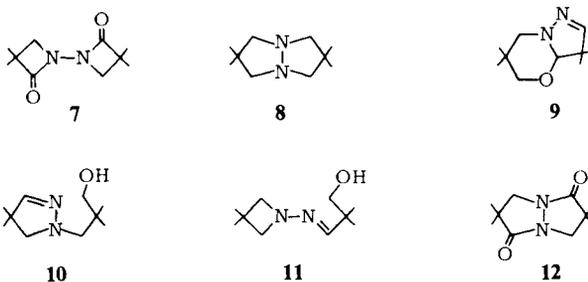
Bei der Reduktion von 1,1'-Bi- β -lactamen (**4**) mit Lithiumaluminiumhydrid erhielten *Bellasio* und *Gallo*⁶⁾ nicht 1,1'-Biazetidin (**5**), sondern die isomeren 1,5-Diazabicyclo-[3.3.0]octane (**6**).



Zur Aufklärung dieser ungewöhnlichen Reduktion mit Gerüstumlagerung untersuchten wir die Umsetzung des 3,3,3',3'-Tetramethyl[1,1'-biazetidin]-2,2'-dions (**7**) mit verschiedenen Reduktionsmitteln. Dabei wurde auch das Ziel verfolgt, einen einfachen synthetischen Zugang zu den Biazetidinen **5**⁷⁾ zu finden. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die *direkte* Reduktion von **7** mit Lithiumaluminiumhydrid sowie anderen Hydridübertragungsreagenzien und in nachfolgenden Veröffentlichungen über *indirekte* Reduktionsverfahren⁸⁾.

Reduktion von **7** mit Lithiumaluminiumhydrid

Als Produkte der Reduktion von **7** mit LiAlH_4 fanden wir neben dem von *Bellasio* und *Gallo*⁶⁾ beschriebenen 3,3,7,7-Tetramethyl-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octan (**8**) drei weitere Verbindungen (**9**–**11**), deren Anteil erheblich mit den Reaktionsbedingungen variiert (siehe Tab. 2). Interessanterweise werden aus dem mit **7** isomeren bicyclischen Hydrazid **12** bei der Reduktion mit LiAlH_4 die gleichen Produkte **8**–**10** erhalten, jedoch in anderem Mengenverhältnis. Die Reduktion von **7** und **12** dürfte daher möglicherweise über eine oder mehrere gemeinsame Zwischenstufen erfolgen (siehe Schema 1, S. 1664).

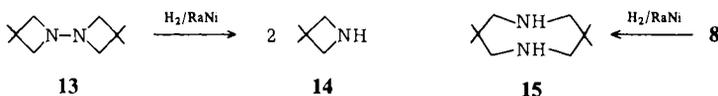


Zunächst war zu klären, ob die Verbindungen **9**–**11** ebenso wie **8** echte Reduktionsprodukte darstellen oder erst bei der Aufarbeitung entstehen. Da eine vollständige destillative Auftrennung nicht möglich war, erfolgte die Isolierung mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie bei 170°C an Carbowax 20 M. Umlagerungen oder andere Folgereaktionen ließen sich jedoch ausschließen, da eine Trennung durch HPLC bei 30°C die gleichen Produkte lieferte.

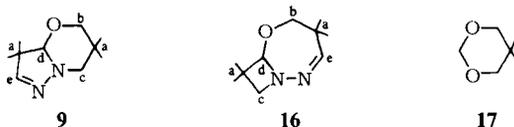
Identifizierung der Produkte

Verbindung 8: IR-, ¹H-NMR- und Massenspektrum erlauben keine Unterscheidung von dem isomeren 3,3,3',3'-Tetramethyl-1,1'-biazetidin (**13**). Die hydrierende Spaltung der N–N-Bindung hätte jedoch aus **13** 3,3-Dimethylazetidin (**14**) gebildet, während

aus **8** der Monocyclus mit der doppelten Molmasse (**15**) entstehen sollte, der tatsächlich in Form seines Ditosylates identifiziert werden konnte.



Verbindung 9: Aufgrund ihres IR-Spektrums enthält diese Komponente ein Sauerstoffatom in einer Etherbindung (intensive Bande bei 1070 cm^{-1}) sowie eine C=N-Doppelbindung (mittelstarke Bande bei 1575 cm^{-1}). Als mögliche Strukturen kommen die Bicyclen **9** und **16** in Frage.



Eine Entscheidung zugunsten von **9** gestattet das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 1). Die Methylenprotonen **b** und **c** bilden AB-Systeme und zeigen jeweils zwei Dubletts. Davon lassen sich die Linien bei 3.53, 3.47, 3.35 und 3.29 ppm den Protonen **b** und diejenigen bei 3.55, 3.47, 3.16 und 3.09 ppm den Protonen **c** zuordnen. Als Kopplungskonstanten erhält man $^2J(\text{b}) = -11.1$ und $^2J(\text{c}) = -14.5$ Hz. Ein Vergleich mit den Protonenpaaren in 4- und 6-Position von 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan (**17**) ($^2J = -10.9$ Hz)⁹ spricht für **9**, wobei für die Protonen **c** der Einfluß der geringeren Elektronegativität des benachbarten Stickstoffatoms zu berücksichtigen ist¹⁰. In **16** liegen die Protonen **c** an einem Vierring und sollten eine Kopplungskonstante vergleichbar mit den Protonen in 2-Position von Azetidinen (ca. -7.5 Hz)^{9,11} zeigen.

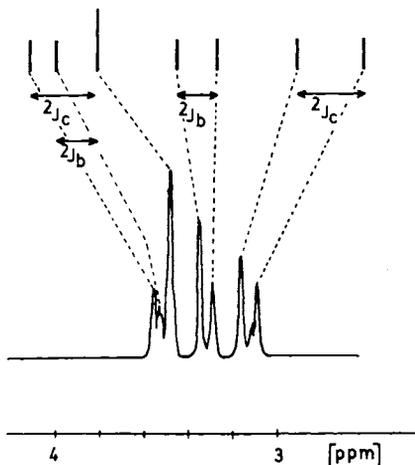
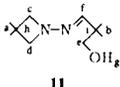


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9** (Ausschnitt: Signale der Methylenprotonen **b** und **c**) in CDCl_3 , TMS

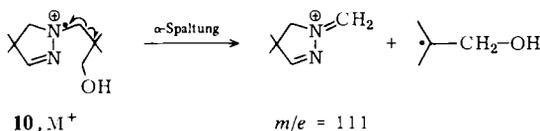
Die Methylgruppen a von **9** zeigen vier Singulets gleicher Intensität. Für das Brückenkopfproton d wird ein Singulett bei 4.25 ppm und für das Proton e ein Singulett bei 6.41 ppm gefunden.

Verbindungen 10 und 11: Diese Isomeren unterscheiden sich charakteristisch in ihren Kernresonanz- und Massenspektren. Die in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beobachteten Signale sind in Tab. 1 zusammengestellt. Eine Unterscheidung von **10** und **11** ist mit Hilfe der Protonen c und d möglich: bei **10** erscheinen sie als zwei Singulets, während sie bei **11** die gleiche chemische Verschiebung besitzen.

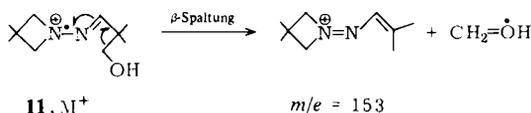
Tab. 1. Signale (Singulets) in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **10** und **11** (in C_6D_6 ; δ [ppm])

					
10	11	Protonen	10	11	Protonen
0.80	0.99	a	3.58	3.59	e
0.98	1.04	b	6.12	6.34	f
2.48	3.19	c	4.1	3.9	g
2.63	3.19	d			

Im Massenspektrum von **10** ist $m/e = 111$ der Basispeak. Er entsteht durch α -Spaltung in der Seitenkette.



Bei **11** ist eine analoge α -Spaltung in der Seitenkette nicht möglich. Hier tritt bevorzugt β -Spaltung¹²⁾ auf, die zum Basispeak $m/e = 153$ führt.



Variation der Reaktionsbedingungen

Die Konstitution der Reduktionsprodukte **8**–**11** schließt einen einheitlichen Ablauf der Reduktion von **7** aus. Da aus dem bicyclischen Hydrazid **12** mit Ausnahme der Vierringverbindung **11** die gleichen Produkte gebildet werden, dürfte zumindest ein Reaktionsweg von **7** und **12** über eine gemeinsame Zwischenstufe ablaufen (Schema 1). Nähere Aufschlüsse über diesen Sachverhalt sollte eine Variation der Reaktionsbedingungen ermöglichen. Daß die Art der Produkte bei der Reduktion von Amidinen von den Reaktionsbedingungen abhängt, zeigten *Mićović* und *Mihailović*¹³⁾. Bei unseren Untersuchungen mit **7** und **12** fanden wir einen starken Einfluß der Menge an eingesetztem LiAlH_4 auf das Produktverhältnis.

Wir versetzten eine Suspension von LiAlH_4 in absol. Ether oder Tetrahydrofuran unter Argon bei 0°C mit **7** bzw. **12** und rührten eine bestimmte Zeit bei einer vorgegebenen Temperatur. Anschließend wurde mit einem geringen Überschuß Wasser hydrolysiert und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Die Produktzusammensetzung wurde gaschromatographisch ermittelt (Tab. 2).

Bei der Reduktion mit einem Unterschub (a) bzw. der äquimolaren (b) Menge Lithiumaluminiumhydrid ist **9** Hauptprodukt (Tab. 2). **9** ist ein Produkt unvollständiger Reduktion. Mit zunehmender Hydridmenge (a – e) nimmt der Anteil von **9** ab. Gleichzeitig steigen die Anteile von **8**, **10** und **11**. Bei großem Überschuß an Hydrid (d, e) wird **8** Hauptprodukt. Daneben liegen überraschenderweise noch **10** und **11** als sauerstoffhaltige Verbindungen vor.

Tab. 2. Ergebnisse der Reduktion von **7** und **12** mit Lithiumaluminiumhydrid unter verschiedenen Bedingungen (Lösungsmittel Ether, in Versuch k THF)

Vers.	Edukt	Molverhältnis Edukt/ LiAlH_4	Reakt.- Zeit (h)	% - Anteile im Produktgemisch			
				8	9	10	11
a	7	2:1	1	19	77	3	1
b	7	1:1	1	20	68	8	4
c	7	1:4	1	33	6	12	49
d	7	1:6	1	48	6	12	34
e	7	1:20	1	50	3	11	36
f	12	1:1	1	50	40	10	—
g	12	1:6	1	90	9	1	—
h	12	1:20	1	96	3	1	—
i	7	1:4	0.5	34	8	17	41
j	7	1:4	4	32	7	18	43
k	7	1:4	1	36	8	8	48

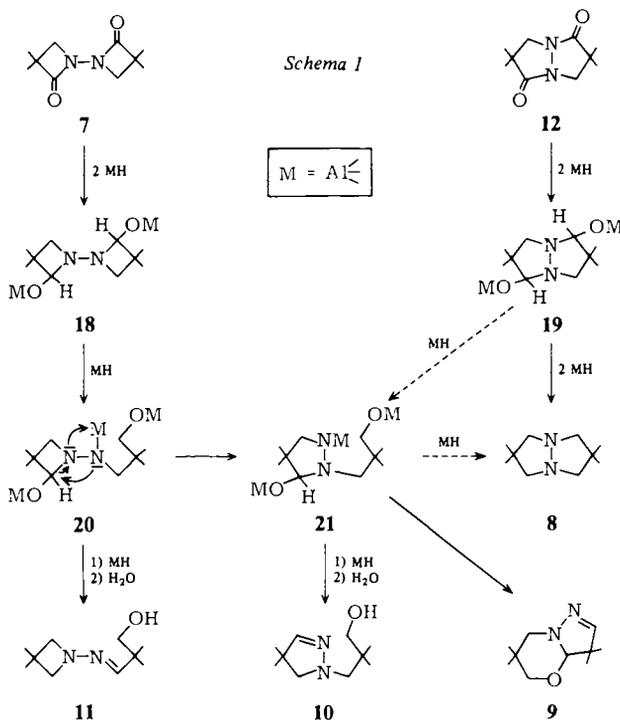
Das Reduktionsverhalten der bicyclischen Verbindung **12** ist deutlich anders. Bei äquimolarer Menge LiAlH_4 (f) entstehen die drei Produkte **8**, **9** und **10** im Verhältnis 5:4:1. Bei größerem Überschuß an LiAlH_4 (g und h) geht der Anteil an **9** und **10** stark zurück, und es wird fast ausschließlich die vollständig reduzierte Verbindung **8** gebildet.

Wie ein Vergleich der Versuche i, c und j zeigt, hat die Reaktionsdauer keinen nennenswerten Einfluß auf das Produktverhältnis. Die Reaktion dürfte also bereits nach 30 min vollständig abgelaufen sein.

Der Ersatz von Diethylether durch Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und damit die Erhöhung der Reaktionstemperatur von 34 auf 65°C bringen keine wesentliche Änderung im Produktspektrum (c, k). Untersuchungen an Amiden und offenkettigen Diacylhydrazinen hatten ergeben, daß sich bei höheren Temperaturen die C – N-Spaltung eindämmen läßt¹⁴). Für das Bi- β -lactam **7** konnten wir diese Tendenz nicht bestätigen. Bei der Durchführung der Reaktion in Benzol und Toluol erhielten wir komplexe Reaktionsmischungen mit zusätzlichen Komponenten, die nicht genauer untersucht wurden.

Reaktionsschema für die Reduktion von **7** und **12** mit Lithiumaluminiumhydrid

Das Auftreten monocyclischer Produkte (**10** und **11**) legt einen Mechanismus über eine Ringöffnung nahe. Dabei könnten die Vierringe, wie bei *N*-substituierten β -Lactamen üblich²⁻⁵, zu β -Aminopropanolen gespalten und anschließend zum Fünfring cyclisiert werden. Da bei monocyclischen β -Lactamen die β -Aminopropanole erhalten werden, erscheint diese Möglichkeit zunächst unwahrscheinlich. Bei Bi- β -lactamen führt die Cyclisierung aber zu einem Fünfring, so daß die Verhältnisse dort günstiger sind. Ein Vergleich der LiAlH_4 -Reduktion des Bi- β -lactams **7** mit der des bicyclischen Lactams **12** zeigt charakteristische Unterschiede. Während **12** fast ausschließlich den Bicyclus **8** liefert, treten bei **7** in beträchtlicher Menge die Nebenprodukte **9**, **10** und **11** auf. Dies läßt sich mit der unterschiedlichen Ringgröße deuten. Zunächst werden beide Verbindungen am Sauerstoff metalliert und zur Stufe der geminalen Aminoalkohole (**18** bzw. **19**) reduziert (Schema 1). Verbindungen dieser Art wurden von Galinovsky et al.¹⁵ aus *N*-substituierten Lactamen bei der Umsetzung mit einem Überschuß LiAlH_4 (1/4 mol pro mol Lactam) isoliert. Bei **18** und **19** kann ein erneuter Angriff des



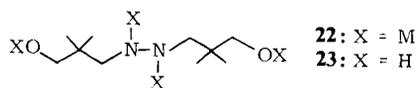
Hydrideagenzes MH zu einer „normalen“ C–O-Spaltung oder aber unter Ringöffnung zu einer C–N-Spaltung führen. Im Falle des bicyclischen Systems (**19**) stellt die C–O-Spaltung (Bildung von **8**) den Hauptweg dar, und die Ringöffnung zu **21** erfolgt in wesentlichem Ausmaß nur bei geringerem Hydrid-Überschuß. Bei der Vierringverbindung (**18**) wird die C–N-Spaltung jedoch durch die Ringspannung begünstigt, so

daß hier ausschließlich die monocyclische Zwischenstufe **20** gebildet wird. Nach Spaltung der C – N-Bindung (**20**) und Eliminierung von MH kann das Molekül zu **11** reduziert werden. Daneben kann sich **20** zur Fünfringverbindung **21** umlagern, die nach Ringschluß und weiterer Reduktion **8** oder nach Substitution von MO gegen H am Fünfring und MH-Eliminierung das Alkoholat von **10** bildet, das durch einen Überschuß LiAlH_4 nicht weiter verändert wird. Alternativ kann **21** unter Abspaltung von MH und M_2O zu **9** cyclisieren.

Die Experimente bestätigen, daß **9** ein Produkt unvollständiger Reduktion ist. Sein Anteil im Produktgemisch nimmt mit steigendem Überschuß LiAlH_4 ab. Auf die anderen sauerstoffhaltigen Produkte (**10** und **11**) trifft das nicht zu. Sie werden auch durch einen Überschuß an Hydrid nicht weiterreduziert. Die Bildung eines Cyclisierungsproduktes aus **20** analog zu **9** konnte nicht beobachtet werden.

Beim Einsatz von äquimolaren Mengen an komplexem Hydrid (f in Tab. 2) entstehen aus **12** neben **8** auch die sauerstoffhaltigen Verbindungen **9** und **10**. Dies dürfte auf einen Mangel an aktivem Hydrid zurückzuführen sein. Der zunächst gebildete Aminoalkohol **19** wird daher nicht sofort in **8** umgewandelt, sondern erfährt teilweise Ringöffnung zu **21**. Diese monocyclische Verbindung stellt demnach die gemeinsame Zwischenstufe bei der Bildung von **9** und **10** aus **7** bzw. **12** dar. Auch **8** entsteht aus **7** über **21**. Da bei gleichem Substrat/Reagenz-Verhältnis (Tab. 2, b und f, d und g, e und h) aus **12** stets mehr **8** entsteht als aus **7** und **8** stets das Hauptprodukt der Reduktion von **12** ist, muß die direkte Umwandlung von **19** in **8** leichter erfolgen als der Umweg über **21**.

Bemerkenswert ist die Bildung von Verbindung **11** mit noch einem intakten Vierring. Eine direkte Reduktion von **20** sollte in Analogie zur Reduktion *N*-substituierter β -Lactame²⁻⁵⁾ über eine C – N-Spaltung zu **22** führen, aus dem nach der Hydrolyse das Diol **23** entstehen würde.



Durch das Metall M am benachbarten Stickstoff ist die Basizität des Ringstickstoffs aber so stark herabgesetzt, daß der Sauerstoff angegriffen wird und unter C – O-Spaltung **11** gebildet wird. Nach dieser Interpretation können mit LiAlH_4 nicht beide Azetidin-2-on-Ringe von **7** ohne Umlagerung oder Ringöffnung reduziert werden. **22** wäre zwar als eine gemeinsame Zwischenstufe bei der Reduktion von **7** und **12** denkbar, jedoch sollte dann **23** im Produktgemisch gefunden werden.

Versuche zur Reduktion von **7** mit Natriumborhydrid, Diboran, Aluminium- und Calciumhydrid

Natriumborhydrid ist normalerweise nicht reaktiv genug zur Reduktion von Amidin und Lactamen. Durch Zusatz von Trifluoressigsäure¹⁶⁾ oder in Pyridin als Lösungsmittel¹⁷⁾ kann die Reduktionskraft jedoch gesteigert werden. Bei unseren Reduktionsversuchen mit **7** nach diesen Verfahren erhielten wir nur komplexe Produktgemische.

Neben den nucleophilen Reagenzien LiAlH_4 und NaBH_4 testeten wir auch die elektrophilen Hydridübertragungsreagenzien Diboran und Aluminiumhydrid. *Brown* und *Heim* beobachteten bei der Reduktion von Amidin mit Diboran im Gegensatz zu

LiAlH_4 in keinem Fall eine Spaltung der C – N-Bindung¹⁸⁾. Ähnlich verhält sich Aluminiumhydrid¹⁹⁾. Auch über die Reduktion von β -Lactamen mit Diboran wurde berichtet⁵⁾; sie führt nur bei N-unsubstituierten Verbindungen zu Azetidinen. Bei N-substituierten β -Lactamen wurden stets 3-Aminopropanole erhalten.

Für unsere Versuche zur Reduktion von **7** verwendeten wir eine 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Lösung. Nach fünfstündigem Kochen mit der dreifachen molaren Menge Boran in THF und saurer Hydrolyse konnte im entstandenen Gemisch mit Hilfe der GC/MS-Kopplung nur **10** identifiziert werden.

Auch im Produktgemisch der Reduktion von **7** mit Aluminiumhydrid konnten wir Verbindungen nachweisen, die ebenso bei der LiAlH_4 -Reduktion entstanden waren. Beim Einsatz der sechsfachen molaren Menge von frisch vorbereitetem Aluminiumhydrid ($\text{LiAlH}_4 : \text{AlCl}_3 = 3 : 1$) erhielten wir nur geringe Mengen eines flüssigen Rückstandes aus mehreren Komponenten, von denen nur zwei mit Hilfe der GC/MS-Kopplung als **8** und **11** identifiziert werden konnten.

Diese Untersuchungen zeigten, daß sich die elektrophilen Reagenzien B_2H_6 und AlH_3 auch gegenüber Bi- β -lactamen nicht wesentlich anders verhalten als LiAlH_4 . Es entstehen stets ringgeöffnete bzw. umgelagerte Reduktionsprodukte. Anders als bei Amidinen und ungespannten Lactamen wird hier C – N-Spaltung beobachtet. Neben der Reduktion ist bei Bi- β -lactamen teilweise auch mit einer Spaltung der N – N-Bindung zu rechnen²⁰⁾, besonders bei höheren Temperaturen und großem Überschuß an Reagenz, was zu einem komplizierteren Produktspektrum führt. Mit Calciumhydrid konnte trotz rigoroser Reaktionsbedingungen keine Reduktion erreicht werden.

Ausblick

Die bisherigen Untersuchungen zur *direkten* Reduktion des 1,1'-Bilactams **7** führten – bei hinreichender Reaktivität des Reagenzes – stets zu ringgeöffneten bzw. umgelagerten Produkten. Das Auftreten von **11** mit noch einem intakten Vierring zeigt jedoch, daß nicht in jedem Fall C – N-Spaltung erfolgen muß. Durch eine gezielte Schwächung der Nucleophilie des Reduktionsmittels könnte evtl. die C – N-Spaltung zugunsten der C – O-Spaltung zurückgedrängt werden. Dies sollte z. B. bei LiAlH_4 durch einen sukzessiven Austausch von Wasserstoff gegen Alkoxygruppen möglich sein²¹⁾. Entsprechende Untersuchungen sind geplant.

Frau M. Schmitz sei für ihre Mithilfe bei den präparativen Arbeiten gedankt. Dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Infrarotspektren: Spektrometer 397 Perkin-Elmer. – Kernresonanzspektren: XL-200 Varian, WP 60 Bruker und R 24 Hitachi/Perkin-Elmer, TMS als innerer Standard. – Massenspektren: GC/MS-Kopplung MAT 312 Finnigan mit Spectro-System 188, 75-m-Glaskapillarsäule OV 101. – Schmelzpunkte: Gerät Büchi 510, unkorrigiert. – Elementaranalysen: C, H, N-Analysator EA 301 Heraeus. – Analytische Gaschromatographie: Siemens L 300 und L 350. – Präparative Gaschromatographie: Varian Aerograph 920. – Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC): Varian 5000 Vista mit Detektor UV 50.

Die Ausgangsverbindungen **7**²²⁾ und **12**^{6,22)} wurden nach Literaturangaben dargestellt.

Für alle Reduktionen mit Hydridübertragungsreagenzien wurden bei 150°C vorgetrocknete Glasapparaturen und nach Standardmethoden gereinigte und getrocknete Lösungsmittel verwendet. Alle Reaktionen außer denen mit Natriumborhydrid und Calciumhydrid wurden unter Argon durchgeführt.

Reduktion von 7 mit Lithiumaluminiumhydrid: Die Lösung von 1.96 g (10 mmol) **7** und 1.52 g (40 mmol) LiAlH_4 in 100 ml Ether wurde 1 h unter Rückfluß gekocht. Danach kühlte man auf 0°C, versetzte tropfenweise mit Wasser, bis der graue Niederschlag sich nach Weiß verfärbt hatte, kochte noch 30 min unter Rückfluß, filtrierte in der Kälte und wusch den weißen Niederschlag gut mit Ether aus. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 1.13 g eines flüssigen Rückstandes, der sich bei längerem Stehenlassen an der Luft gelblich verfärbte. Ein Gaschromatogramm (3 m, CW 20 M, 210/180/210) zeigte vier Komponenten: **8** (33%), **9** (6%), **10** (12%), **11** (49%). Bei Hydrolyse mit 20proz. NH_4Cl -Lösung anstelle von Wasser trat keine Änderung im Produktspektrum auf.

Präparative Gaschromatographie: Die Zerlegung des Produktgemisches in die Komponenten gelang über eine 6 m 10% Carbowax 20 M-Säule \varnothing 8 mm. Säulentemp. 170°C, Injektor- und Detektortemp. 200°C, Strömungsgeschwindigkeit (He) 150 ml/min. Retentionszeiten: **8** 7 min, **9** 16 min, **10** 35 min, **11** 39 min.

HPLC: Auch durch HPLC konnte das Produktgemisch aufgetrennt werden. Ein Vergleich der Retentionszeiten der Komponenten mit denen der vorher im präparativen GC getrennten Einzelkomponenten bestätigte, daß im Gaschromatographen keine Umwandlung der Reduktionsprodukte eingetreten war. Säule: Li Chrosorb Si 60 (Länge 25 cm, \varnothing 8 mm, Korngröße 7 μm), mobile Phase Hexan/THF (4:1), 16 atm, 30°C, 1 ml/min, UV-Detektor $\lambda = 268$ nm. Retentionszeiten: **8** 14.3 min, **9** 13.6 min, **10** 25.2 min, **11** 27.8 min.

GC/MS: Die Massenspektren der Reduktionsprodukte konnten durch GC/MS-Kopplung direkt aus dem Produktgemisch gemessen werden. 75 m OV 101 Kapillarsäule, Säulentemp. 60°C – 10°C/min – 250°C.

3,3,7,7-Tetramethyl-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octan (8): Farblose Flüssigkeit, Sdp. 67°C/5 Torr (Lit. ^{6,23)} 98°C/30 Torr). – IR (fl.): 2960, 2870, 2820, 1460, 1385, 1365, 1220, 1180, 1095, 1020 cm^{-1} . – ¹H-NMR (C_6D_6): $\delta = 1.11$ (s, 12H, CH_3), 2.56 (s, 8H, CH_2). – MS: $m/e = 168$ (32%, M^+), 112 (52, M – C_4H_8), 97 (4, M – C_5H_{11}), 83 (19), 70 (13), 57 (100, $t\text{-C}_4\text{H}_7^+$), 56 (55).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (168.3) Ber. C 71.37 H 11.98 N 16.65 Gef. C 70.95 H 11.68 N 16.61

3,3,7,7-Tetramethyl-5-oxa-1,9-diazabicyclo[4.3.0]non-8-en (9): Farblose Kristalle, Schmp. 32°C. – IR (fl.): 2950, 2870, 2840, 1575 (C=N), 1465, 1390, 1360, 1280, 1210, 1175, 1070 (C–O), 1050, 990, 975, 925, 890 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 0.74$ (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3); 3.13, 3.51 (dd, $J = -14.5$ Hz; 2H, CH_2); 3.32, 3.50 (dd, $J = -11.1$ Hz; 2H, CH_2); 4.25 (s, 1H, CH), 6.41 (s, 1H, HC=N). – MS: $m/e = 182$ (41%, M^+), 167 (1, M – CH_3), 152 (5, M – CH_2O), 142 (4, M – C_3H_4), 127 (4, M – C_4H_7), 111 (12, M – $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$), 97 (100), 83 (28), 70 (28).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (182.3) Ber. C 65.90 H 9.95 N 15.37 Gef. C 65.91 H 10.21 N 16.16

4,5-Dihydro- $\beta,\beta,4,4$ -tetramethyl-1H-pyrazol-1-propanol (10): Farblose Kristalle, Schmp. 56°C. – IR (fl.): 3420 (breit, OH), 3060 (HC=N), 2970, 2885, 2840, 1585 (C=N), 1470, 1395, 1370, 1280, 1240, 1215, 1170, 1145, 1055 (C–O), 1030, 920, 860, 820 cm^{-1} . – ¹H-NMR: s. Tab. 1. – ¹³C-NMR (C_6D_6): $\delta = 23.16$ (q, CH_3), 23.75 (q, CH_3), 36.88 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 46.42 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 64.41 (t, CH_2), 68.81 (t, CH_2), 70.16 (t, CH_2), 150.95 (d, HC=N). – MS: $m/e = 184$

(9%, M⁺), 169 (1, M - CH₃), 153 (3, M - CH₃O), 112 (11), 111 (100, M - C₄H₉O), 98 (12), 83 (8).

C₁₀H₂₀N₂O (184.3) Ber. C 65.18 H 10.94 N 15.20 10: Gef. C 65.10 H 11.03 N 15.69
11: Gef. C 65.34 H 11.19 N 15.46

3-[[3,3-Dimethyl-1-azetidiny]imino]-2,2-dimethyl-1-propanol (11): Farblose Kristalle, Schmp. 65 - 67 °C. - IR (fl.): 3400 (breit, OH), 2950, 2930, 2865, 1590 (C=N), 1465, 1380, 1365, 1235, 1130, 1050 (C-O), 900 cm⁻¹. - ¹H-NMR: siehe Tab. 1. - ¹³C-NMR (C₆D₆): δ = 23.68 (q, CH₃), 26.86 (q, CH₃), 30.29 (s, C(CH₃)₂), 39.32 (s, C(CH₃)₂), 68.29 (t, 2C, CH₂), 70.64 (t, CH₂), 146.31 (d, HC=N). - MS: m/e = 184 (17%, M⁺), 169 (1, M - CH₃), 154 (12), 153 (100, M - CH₃O), 141 (3), 111 (17, M - C₄H₉O), 97 (21), 83 (18), 70 (14).

Hydrierung der N-N-Bindung in 8: 2.94 g (17.5 mmol) **8** wurden mit 3 g Raney-Nickel in 150 ml 50proz. wäßrigem Ethanol hydriert. Innerhalb von 6 h wurden 360 ml Wasserstoff (ber. 385 ml) aufgenommen. Nach Filtrieren teilte man das Filtrat. Die eine Hälfte wurde mit Salzsäure angesäuert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es fielen farblose Kristalle des Hydrochlorids von *3,3,7,7-Tetramethyl-1,5-diazacyclooctan* (**15**) aus, Zers.-P. 209 - 211 °C.

Die andere Hälfte des Filtrates wurde mit 0.82 g (20.5 mmol) NaOH und 3.33 g (17.5 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid umgesetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt feine farblose Nadeln von *15-Ditosylat*, Schmp. > 240 °C. - IR (KBr): 2970, 2960, 1600 (C=C), 1330, 1150 (SO₂), 1000, 810, 750 cm⁻¹. - ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 7.52 (m, 8H, C₆H₄), 8.74 (s, 8H, CH₂), 2.41 (s, 6H, arom. CH₃), 1.03 (s, 12H, CH₃). - MS: m/e = 478 (1%, M⁺), 421 (7, M - *t*-C₄H₉), 323 (100, M - CH₃C₆H₄SO₂), 266 (4), 168 (61, M - 2 CH₃C₆H₄SO₂), 111 (11).

C₂₄H₃₄N₂O₄S₂ (478.7) Ber. C 60.22 H 7.15 N 5.85 S 13.37
Gef. C 60.06 H 7.05 N 5.69 S 13.36

Variation der Versuchsbedingungen bei der Reduktion von 7 und 12 mit Lithiumaluminiumhydrid: Die Komponenten wurden in den in Tab. 2 angegebenen Mengenverhältnissen nach dem für **7** beschriebenen Verfahren umgesetzt. Die Menge an LiAlH₄, die Reaktionsdauer und das Lösungsmittel wurden variiert. Die Hydrolyse erfolgte stets mit Wasser. Das Produktgemisch wurde gaschromatographisch analysiert. Ergebnisse siehe Tab. 2. Mit Benzol und Toluol als Lösungsmittel entstanden Produktgemische mit zusätzlichen Komponenten, die nicht genauer untersucht wurden.

Reduktion von 7 mit Natriumborhydrid

NaBH₄ in Pyridin: Die Lösung von 3.92 g (20 mmol) **7** und 4.56 g (120 mmol) NaBH₄ in 200 ml Pyridin wurde 20 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für tertiäre Amide von *Kikugawa et al.*¹⁷⁾ aufgearbeitet. Man erhielt ein gelbbraunes Öl. Eine Destillation lieferte bei kontinuierlich ansteigendem Siedepunkt in einem Siedebereich von 70 - 80 °C bei 0.1 Torr 2.16 g eines immer noch gelblichen Öls. Eine gaschromatographische Untersuchung (3 m OV 17, 180/150/180) zeigte, daß es sich um ein komplexes Gemisch handelte. - IR (Gesamtfraktion, fl.): 3370 (breit, OH), 2960, 2930, 2870, 1670 (C=O), 1590 (C=N), 1470, 1430, 1390, 1360, 1050 (C-O) cm⁻¹.

NaBH₄ und Trifluoressigsäure: Zu einer Suspension von 1.96 g (10 mmol) **7** und 3.80 g (100 mmol) NaBH₄ in 45 ml Dioxan wurden unter Rühren innerhalb von 10 min bei 10 °C 11.40 g (0.10 mol) Trifluoressigsäure getropft. Dann wurde 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei ca. 15 Torr gab man zur Hydrolyse tropfenweise 10 ml Wasser zu. Anschließend wurde 15 min gelinde erwärmt und dann zweimal mit Chloroform extrahiert. Die ver-

einigten Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abgezogen und der viskose, flüssige Rückstand i. Vak. über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert. Eine Fraktion von 105 – 106 °C/3 Torr lieferte 0.7 g einer farblosen, viskosen Flüssigkeit. Eine gaschromatographische Untersuchung (3 m OV 17, 200/150/200) ergab, daß es sich um ein Produktgemisch handelte. Eine Untersuchung der Einzelkomponenten wurde nicht vorgenommen. – IR (Gesamtfraktion, fl.): 3380 (breit, OH), 2950, 2860, 1750 (C=O), 1670 (C=N), 1470, 1385, 1360, 1050 (C–O) cm^{-1} .

Reduktion von 7 mit Diboran in Tetrahydrofuran: 1.96 g (10 mmol) 7 wurden bei 0 °C mit 40 ml 1 M Boran-THF-Lösung (0.400 mol Boran) versetzt. Es wurde 5 h unter Rückfluß gekocht. Zur Hydrolyse tropfte man unter Eiskühlung 50 ml 5 N HCl zu, destillierte das THF ab und machte die Lösung mit NaOH stark alkalisch. Dann extrahierte man dreimal mit je 50 ml Ether und trocknete die vereinigten Etherphasen über Na_2SO_4 . Nach Abdestillieren des Ethers erhielt man 0.98 g einer farblosen Flüssigkeit. Ein Gaschromatogramm (3 m DC 200, 180/150/180) zeigte drei breite Peaks. Durch Untersuchung mit GC/MS-Kopplung (75 m OV 101, 250/200/250) konnte eine Komponente als Verbindung 10 identifiziert werden.

Reduktion von 7 mit Aluminiumhydrid: 2.57 g (67.6 mmol) LiAlH_4 wurden in 100 ml THF suspendiert und bei 0 °C in kleinen Portionen mit 2.98 g (22.4 mmol) Aluminiumchlorid versetzt. Man rührte 15 min, tropfte bei 0 °C eine Lösung von 2.16 g (11.0 mmol) 7 in 50 ml THF zu und kochte danach 3 h unter Rückfluß. Dann hydrolysierte man mit Wasser und arbeitete wie bei Diboran auf. Nach Abdestillieren des Ethers erhielt man 0.57 g eines flüssigen Rückstandes. In einer GC/MS-Untersuchung (75 m OV 101, 200/180/200) konnten nur zwei Komponenten, die Verbindungen 8 und 11, identifiziert werden.

Reduktion von 7 mit Calciumhydrid: 0.98 g (5.0 mmol) 7 wurden 5 h mit 2.53 g (60.0 mmol) Calciumhydrid in 100 ml THF unter Rückfluß gekocht. Man hydrolysierte mit 2.16 ml (0.120 mol) Wasser, kochte erneut 1 h, filtrierte und dampfte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert und ergab 0.81 g farblose Kristalle der Ausgangssubstanz.

Bei analogen Versuchen mit 7 in Toluol und Diglyme erhielt man ebenfalls die Ausgangssubstanz nahezu quantitativ zurück.

- 1) Siehe z. B. S. Patai (Hrsg.), *The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups*, Wiley, London 1975.
- 2) E. Testa, L. Fontanella und G. F. Cristiani, *Liebigs Ann. Chem.* **626**, 114 (1959).
- 3) F. F. Blicke und W. A. Gould, *J. Org. Chem.* **23**, 1102 (1958).
- 4) M. E. Speeter und W. H. Maroney, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 5810 (1954).
- 5) J. N. Wells und O. R. Tarwater, *J. Pharm. Sci.* **60**, 156 (1971); P. G. Sammes und S. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1143, und Zitate dort.
- 6) E. Bellasio und G. G. Gallo, *Farmaco, Ed. Sci.* **25**, 295 (1970).
- 7) K. Kirste, W. Lüttke und P. Rademacher, *Angew. Chem.* **90**, 726 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 680 (1978); K. Kirste, Dissertation, Univ. Göttingen 1977; S. F. Nelson, V. E. Peacock, G. R. Weisman, M. E. Landis und J. A. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 2806 (1978).
- 8) C. Verkoyen und P. Rademacher, *Chem. Ber.*, im Druck.
- 9) H. Friebohn, *NMR-Spektroskopie*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1974.
- 10) H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 11) A. R. Katritzky, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Vol. IV, Academic Press, New York, London 1971, und Zitate dort.
- 12) Der Begriff β -Spaltung bezieht sich auf das sp^2 -hybridisierte N-Atom. Vgl. D. Goldsmith und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **31**, 3661 (1966).

- 13) V. M. Mićović und M. L. Mihailović, *J. Org. Chem.* **18**, 1190 (1953).
- 14) M. E. Landis und J. C. Mitchell, *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 1637 (1979), und Zitate dort.
- 15) F. Galinovsky, A. Wagner und R. Weiser, *Monatsh. Chem.* **82**, 551 (1951).
- 16) N. Umino, T. Iwakuma und N. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 763.
- 17) Y. Kikugawa, S. Ikekami und S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 98 (1969).
- 18) H. C. Brown und P. Heim, *J. Org. Chem.* **38**, 912 (1973).
- 19) R. F. Nystrom und C. R. A. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 2896 (1958).
- 20) H. Feuer und F. Brown, *J. Org. Chem.* **35**, 1468 (1970); D. S. Kemp, J. C. Chabala und S. A. Marson, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 543.
- 21) Siehe z. B. A. Hajós, *Complex Hydrides and Related Reducing Agents in Organic Chemistry*, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1979.
- 22) M. Drawert, R. Pasedag und E. Griebisch, *D.O.S.* 1470312 (09.10.1969).
- 23) E. Bellasio, G. Pagani, A. Ripamonti und E. Testa, *Farmaco, Ed. Sci.* **20**, 428 (1965).

[245/83]