

Erich Ziegler und Theodor Wimmer

Synthesen von Heterocyclen, 78¹⁾

Die Gewinnung von β -Lactamen durch Umsetzung Schiffscher Basen mit Cyanessigsäure-halogeniden

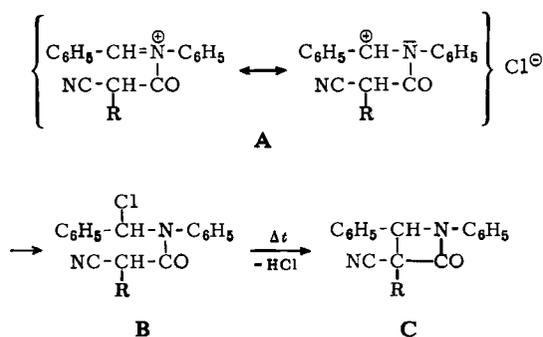
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz
(Eingegangen am 22. Juni 1965)

Aus Methyl- bzw. Phenyl-cyanacetylchlorid und Schiffschen Basen bilden sich über labile Addukte β -Lactame. Diese können auch durch Umsetzung der entsprechenden Säuren und Basen mit POCl_3 in Dimethylformamid hergestellt werden.

Unter dem oben angeführten Titel haben *Böhme, Ebel* und *Hartke*²⁾ vor kurzem über eine Möglichkeit zur Gewinnung von β -Lactamen aus Schiffschen Basen und Cyanessigsäure-halogeniden berichtet.

Danach entsteht z. B. aus Benzylidenanilin und Cyanacetylchlorid in Äther bei -70° zunächst ein Addukt, das nach Behandeln mit Triäthylamin unter Abgabe von HCl 1.4-Diphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) vom Schmp. $197-198^\circ$ geben soll. Gegen die von diesen Autoren für das Addukt aufgestellte Struktur ist nichts einzuwenden, wohl aber gegen diejenige des *Folgeproduktes*. Analoge Versuche, von uns³⁾ mit Benzylidenanilin in benzolischer Lösung zuerst bei 20° und dann in der Siedehitze ohne Triäthylamin angestellt, führten ebenfalls über ein labiles Addukt zu einer in Plättchen kristallisierenden Verbindung vom Schmp. 199° , die sich auf Grund ihres chemischen und spektroskopischen Verhaltens jedoch als *α -Cyan-zimtsäure-anilid* erwies.

Die Formulierung der Reaktionsfolge durch *Böhme* und Mitarbb.²⁾ trifft also in diesem Falle nicht zu; die β -Lactam-Bildung kann aber verwirklicht werden, wenn anstelle von Cyanacetylchlorid Methyl- oder z. B. Phenyl-cyanacetylchlorid als Reaktionskomponenten eingesetzt werden^{*)}.



*) *Nachr. b. d. Korr.* (16. 8. 1965): In der Zwischenzeit haben *H. Böhme* und *E. Ebel*, *Chem. Ber.* **98**, 1819 (1965), den eindeutigen Beweis erbracht, daß im Falle des Benzal-methylamins mit Cyanacetylchlorid tatsächlich 1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) gebildet wird.

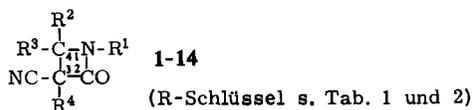
1) 77. *Mittel.*: *E. Ziegler* und *G. Kleineberg*, *Mh. Chem.* **96**, 1360 (1965).

2) *H. Böhme*, *S. Ebel* und *K. Hartke*, *Chem. Ber.* **98**, 1463 (1965).

3) 72. *Mittel.*: *E. Ziegler* und *Th. Wimmer*, *Mh. Chem.* **96**, 1252 (1965).

Interessanterweise erhalten *Böhme* und Mitarbb.²⁾, von substituierten Cyanacetylchloriden, Schiffschen Basen und Triäthylamin ausgehend — z. B. Äthyl-cyanacetylchlorid —, keine kristallinen Verbindungen, sondern nur schwierig zu trennende, hoch siedende Flüssigkeiten.

Setzt man dagegen Benzalanilin, in Benzol gelöst, mit Methyl-cyanacetylchlorid um, so entsteht zunächst auch ein kristallines Addukt (A), das im siedenden Lösungsmittel unter Entbindung von HCl das entsprechende Azetidinon-(2) (über B nach C) ergibt. Dieses Syntheseprinzip läßt sich auf eine Reihe von Derivaten übertragen (Tab. 1).



Tab. 1. Dargestellte β -Lactame 1–6

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Ausb.	Schmp.
1	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	CH ₃	53	164°
2	C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>p</i>)	H	C ₆ H ₅	CH ₃	31	161°
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	77	154°
4	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	82	184°
5	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	49	162°
6	C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>p</i>)	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	45	178°

Die Spektren dieser Präparate sind mit der 4-Ring-Lactam-Struktur verträglich, wie folgende Daten zeigen:

IR-Spektren (Bandenlage in cm⁻¹, in Klammern Werte in μ):

		CN	4-Ring-Lactam
2	(in CH ₂ Cl ₂)	2242 (4.46)	1767 (5.66)
3	(KBr)	2232 (4.48)	1761 (5.68)
6	(in CH ₂ Cl ₂)	2247 (4.45)	1773 (5.64)

UV-Spektren (in Methanol):

	λ_{\max} (m μ)	log ϵ
2	251	4.26
3	250	4.15
6	254	4.28

NMR-Spektren (Signale in ca. 10-proz. CDCl₃-Lösung):

Subst. 2: Singulett $\tau = 2.70$ ppm und 2.96, 5 plus 4 arom. H; (s) 5.15, H an C-4; (s) 7.75, CH₃ am Phenyl und (s) 8.13, CH₃ an C-3.

Subst. 3: Multiplett $\tau = 2.3-3.0$ ppm, 15 arom. H; (s) 8.65, CH₃ an C-3.

Subst. 6: Multiplett $\tau = 2.6-3.0$ ppm, 14 arom. H; (s) 4.80, H an C-4; (s) 7.72, CH₃ am Phenyl.

Auch Dicyclohexylcarbodiimid und Methyl-cyanacetylchlorid lassen sich analog umsetzen. In benzolischer Lösung bildet sich über ein Addukt 4-Cyclohexylimino-3-methyl-1-cyclohexyl-3-cyan-azetidinon-(2). Behandelt man jedoch das Primäraddukt mit verd. Äthanol, so entsteht *N*-[α -Cyan-propionyl]-*N,N'*-dicyclohexyl-harnstoff.

Die Spektren des zuletzt genannten Azetidinons sprechen ebenfalls für eine β -Lactamstruktur.

Im IR ist $C\equiv N$ bei 2242/cm (4.46μ) sowie die stark koppelnden $C=O$ - und $C\equiv N$ -Schwingungen exocyclisch zum 4-Ring bei 1825 und 1704/cm (5.48 und 5.87μ) zu erkennen (in CH_2Cl_2).

UV (in Methanol): Maximum bei $210 m\mu$ ($\log \epsilon 4.12$). Im NMR treten Signale der Protonen einer Methylgruppe ($\tau = 8.26$ ppm) sowie diejenigen der Cyclohexanringe auf.

Da die Herstellung der substituierten Cyanessigsäurechloride zeitraubend und umständlich ist, lag der Gedanke nahe, Cyanessigsäuren direkt mit Schiffchen Basen umzusetzen.

Bekanntlich können Säuren mit anorganischen Säurechloriden in Gegenwart geringer Mengen von Dimethylformamid schonend in Säurechloride umgewandelt werden, wobei der Katalysator immer wieder in den Kreislauf eingreifen kann. Nach der Auffassung von *Bosshard* und *Zollinger*⁴⁾ verläuft diese Chlorierung über das *N,N*-Dimethyl-formamidchlorid.

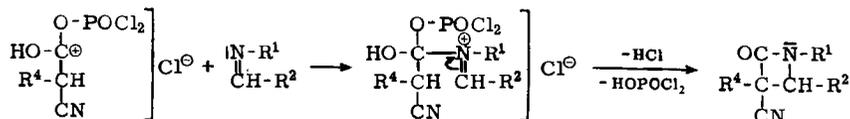
Ein Versuch zeigt, daß eine Lösung von Methyl-cyanessigsäure, $POCl_3$ und etwas Dimethylformamid in Toluol nach Zugabe von Benzalanilin in 24 Stdn. bei 20° zu einem kristallinen Addukt erstarrt, das beim Erhitzen unter Verlust von HCl allmählich in Lösung geht. Nach Entfernen des Lösungsmittels fällt das gewünschte 3-Methyl-1.4-diphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (**1**) in relativ guter Ausbeute (57 gegenüber 53%) an.

Nach diesem abgekürzten Verfahren lassen sich durch Variation der Säure- wie auch Basen-Komponente zahlreiche β -Lactame (s. Tab. 2) synthetisieren, die z.T. aus den Säurechloriden gar nicht erhältlich sind.

Tab. 2. Aus Cyanessigsäuren mit $POCl_3$, DMF und Schiffchen Basen gewonnene β -Lactame

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Ausb.	Schmp.
1	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	CH ₃	57	164°
7	C ₆ H ₄ -Cl(<i>o</i>)	H	C ₆ H ₅	CH ₃	92	126°
8	CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	11	80°
9	C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ -(2.4)	H	C ₆ H ₅	CH ₃	52	153°
10	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	18	159°
11	C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ -(2.4)	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	25	116°
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	53	176°
13	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	78	177°
14	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	60	172°

Die Synthese der β -Lactame **1** (45%) und **7** (76%) gelingt sogar in Abwesenheit von Dimethylformamid, was darauf hinweist, daß sich $POCl_3$ auch an die Carbonylgruppe der Carbonsäuren anlagern kann, und so den nucleophilen Angriff des Stickstoffs der Base ermöglicht.



4) H. H. Bosshard und Hch. Zollinger, Helv. chim. Acta **42**, 1659 (1959).

Die bisherigen Ergebnisse lassen vermuten, daß die Umsetzung von Cyanacetylchlorid mit Schiffschen Basen zu α -Cyan-zimtsäure-aniliden³⁾ ebenfalls über Azetidione ($R^4 = H$) führt, welche sich jedoch unter Protonenwanderung und Ringöffnung zu den genannten Aniliden stabilisieren. Ein solcher Reaktionsweg steht natürlich nicht offen, wenn R^4 ein Alkyl- oder Arylrest ist.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma *J. R. Geigy AG*, Basel, zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-1.4-diphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (1)

a) Zu 3.6 g *Benzalanilin* in 20 ccm Benzol läßt man 1.9 ccm *Methyl-cyanacetylchlorid* tropfen, wobei sofort das Additionsprodukt in gelben Kristallen anfällt. Nach 3stdg. Siedelassen und Entfernen des Benzols verbleibt eine viskose Flüssigkeit, die nach einigen Tagen kristallin erstarrt. Ausb. 2.7 g (53%). Aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 164°.

b) 14.4 g *Benzalanilin* werden in eine Lösung von 8 g *Methyl-cyanessigsäure*, 8 ccm $POCl_3$ und 2 ccm *Dimethylformamid* (DMF) in 150 ccm Toluol eingetragen. Die zunächst homogene Lösung erstarrt nach 24 Stdn. zu einem Kristallbrei, der anschließend 90 Min. erhitzt wird. Nach Abtrennen der amorphen Anteile wird analog a) aufgearbeitet. Ausb. 11.8 g (57%). Schmp. 164°.

$C_{17}H_{14}N_2O$ (262.1) Ber. C 77.84 H 5.40 N 10.67 Gef. C 78.10 H 5.52 N 10.64

3-Methyl-4-phenyl-1-p-tolyl-3-cyan-azetidinon-(2) (2): Analog a) aus 3.9 g *Benzal-p-toluidin* und 1.9 ccm *Methyl-cyanacetylchlorid*. Ausb. 1.7 g (31%). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 161°.

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276.1) Ber. C 78.24 H 5.83 N 10.13 Gef. C 78.30 H 6.02 N 9.85

3-Methyl-1.4.4-triphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (3): Beim Zugeben von 4.5 ccm *Methyl-cyanacetylchlorid* zu einer Lösung von 12 g *Benzophenonanil* in 80 ccm Benzol erstarrt diese nach einigen Sek. zu einem Addukt. Beim Erhitzen (2 Stdn.) setzt lebhaftere HCl-Abspaltung ein. Nach Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand mit Äthanol angerieben. Ausb. 12 g (77%). Aus Äthanol farblose Balken vom Schmp. 154°.

$C_{23}H_{18}N_2O$ (338.4) Ber. C 81.64 H 5.35 N 8.28 Gef. C 81.79 H 5.40 N 8.25

3-Methyl-4.4-diphenyl-1-[p-methoxy-phenyl]-3-cyan-azetidinon-(2) (4): Analog aus 3 g *Benzophenon-[p-methoxy-anil]* und 1 ccm *Methyl-cyanacetylchlorid* in 15 ccm Benzol. Ausb. 3.1 g (82%). Aus Äthanol farblose rhombische Tafeln vom Schmp. 184°.

$C_{24}H_{20}N_2O_2$ (368.2) Ber. C 78.26 H 5.43 N 7.61 Gef. C 78.37 H 5.48 N 7.63

1.3.4-Triphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (5): Analog aus 1.8 g *Benzalanilin* und 1.8 g *Phenyl-cyanacetylchlorid* in 15 ccm Benzol. Ausb. nach dem Umkristallisieren 1.5 g (49%). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 162°.

$C_{22}H_{16}N_2O$ (324.4) Ber. C 81.48 H 4.94 N 8.64 Gef. C 81.63 H 4.92 N 8.72

3.4-Diphenyl-1-p-tolyl-3-cyan-azetidinon-(2) (6): Analog aus 2 g *Benzal-p-toluidin* und 1.8 g *Phenyl-cyanacetylchlorid* in 15 ccm Benzol. Ausb. 1.5 g (45%). Aus Äthanol farblose rhombische Blättchen vom Schmp. 178°.

$C_{23}H_{18}N_2O$ (338.4) Ber. C 81.65 H 5.32 N 8.29 Gef. C 81.88 H 5.57 N 8.39

4-Cyclohexylimino-3-methyl-1-cyclohexyl-3-cyan-azetidinon-(2): 4.1 g *Dicyclohexylcarbo-diiimid* in 20 ccm Benzol werden mit 1.9 ccm *Methyl-cyanacetylchlorid* versetzt. Die Mischung

erwärmt sich und wird anschließend 6 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols kristallisiert der Rückstand durch. Ausb. 5.0 g (88%). Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 104°.

$C_{17}H_{25}N_3O$ (287.2) Ber. C 71.05 H 8.76 N 14.61 Gef. C 71.47 H 8.59 N 14.48

N-[α -Cyan-propionyl]-*N,N'*-dicyclohexyl-harnstoff: Zu einer Lösung von 4.1 g *Dicyclohexyl-carbodiimid* in 20 ccm Benzol gibt man 1.9 ccm *Methyl-cyanacetylchlorid*. Nach einigen Tagen scheiden sich Kristalle des Additionsproduktes ab. Aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 172°, Ausb. 2.5 g (41%).

$C_{17}H_{27}N_3O_2$ (305.2) Ber. C 66.88 H 8.86 N 13.77 Gef. C 66.90 H 9.13 N 13.63

3-Methyl-4-phenyl-1-[o-chlor-phenyl]-3-cyan-azetidinon-(2) (7): Aus 3.0 g *Benzal-o-chlor-anilin*, 1.4 ccm *Methyl-cyanessigsäure*, 1.3 ccm $POCl_3$ und 0.5 ccm *DMF* in 20 ccm Toluol bilden sich nach dem Erhitzen (90 Min.) 3.8 g (92%) *Acetidinon 7*. Aus wäbr. Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 126°.

$C_{17}H_{13}ClN_2O$ (296.6) Ber. C 68.80 H 4.38 N 9.44 Gef. C 68.93 H 4.54 N 9.53

1.3-Dimethyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (8): Analog aus 3.6 g *Benzal-methylamin*, 2.8 ccm *Methyl-cyanessigsäure*, 2.8 ccm $POCl_3$ und 0.5 ccm *DMF* in 40 ccm Toluol. Ausb. 0.7 g (11%). Aus Äthanol/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 80°.

$C_{12}H_{12}N_2O$ (200.1) Ber. C 72.00 H 6.00 N 14.00 Gef. C 71.79 H 6.06 N 13.86

3-Methyl-4-phenyl-1-[2.4-dimethyl-phenyl]-3-cyan-azetidinon-(2) (9): Analog aus 4.2 g *Benzal-2.4-dimethyl-anilin*, 2.0 ccm *Methyl-cyanessigsäure*, 1.9 ccm $POCl_3$ und 0.5 ccm *DMF* in 40 ccm Toluol. Ausb. 3.0 g (52%). Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 153°.

$C_{19}H_{18}N_2O$ (290.2) Ber. C 78.62 H 6.21 N 9.65 Gef. C 78.85 H 6.23 N 9.75

3-Äthyl-1.4-diphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (10): Aus 3.6 g *Benzalanilin*, 2.3 g *Äthyl-cyanessigsäure*, 1.8 ccm $POCl_3$, 0.5 ccm *DMF* und 40 ccm Toluol. Ausb. 1.0 g (18%). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 159°.

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276.1) Ber. C 78.26 H 5.79 N 10.15 Gef. C 78.18 H 5.88 N 10.04

3-Äthyl-4-phenyl-1-[2.4-dimethyl-phenyl]-3-cyan-azetidinon-(2) (11): Aus 4.2 g *Benzal-2.4-dimethyl-anilin*, 2.3 g *Äthyl-cyanessigsäure*, 1.8 ccm $POCl_3$ und 0.5 ccm *DMF* in 50 ccm Toluol. Ausb. 1.5 g (25%). Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 116°.

$C_{20}H_{20}N_2O$ (304.2) Ber. C 78.95 H 6.58 N 9.21 Gef. C 78.80 H 6.72 N 9.31

3-Äthyl-1.4.4-triphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (12): Analog aus 4.2 g *Benzophenonanil*, 1.9 g *Äthyl-cyanessigsäure*, 1.5 ccm $POCl_3$ und 0.5 ccm *DMF* in 40 ccm Toluol. Ausb. 3.0 g (53%). Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 176°.

$C_{24}H_{20}N_2O$ (352.2) Ber. C 81.81 H 5.68 N 7.96 Gef. C 81.64 H 5.64 N 7.87

3-Äthyl-4.4-diphenyl-1-[p-methoxy-phenyl]-3-cyan-azetidinon-(2) (13): Aus 2.5 g *Benzophenon-[p-methoxy-anil]*, 1.0 g *Äthyl-cyanessigsäure*, 0.6 ccm $POCl_3$ und 0.5 ccm *DMF* in 40 ccm Toluol. Ausb. 2.6 g (78%). Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 177°.

$C_{25}H_{22}N_2O_2$ (382.2) Ber. C 78.54 H 5.75 N 7.33 Gef. C 78.23 H 5.72 N 7.39

1.4-Diphenyl-3-benzyl-3-cyan-azetidinon-(2) (14): Analog aus 1.8 g *Benzalanilin*, 1.8 g *Benzyl-cyanessigsäure*, 1.0 ccm $POCl_3$, 0.3 ccm *DMF* und 20 ccm Toluol. Ausb. 2 g (60%). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 172°.

$C_{23}H_{18}N_2O$ (338.4) Ber. C 81.66 H 5.32 N 8.29 Gef. C 81.14 H 5.20 N 8.36

[287/65]