

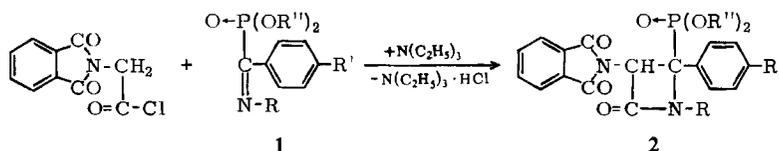
Lieselotte Paul und Klaus Zieloff

## Notiz zur Synthese von 4-Dialkylphosphono-azetidinonen-(2)

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität, Berlin

(Eingegangen am 25. Oktober 1965)

Durch Umsetzung von Trialkylphosphiten mit substituierten *N*-Phenyl-benzimid säurechloriden nach *Michaelis-Arbusow* haben wir kürzlich Phenyl- bzw. Methyliminobenzylphosphonsäureester (1)<sup>1)</sup> dargestellt. Diese Azomethine 1 reagieren mit Phthalylglycylchlorid<sup>2)</sup> in Äther in Gegenwart von Triäthylamin<sup>3)</sup> zu den bisher nicht beschriebenen 4-Dialkylphosphono-azetidinonen-(2) (2a–k).



2a–j: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2k: R = CH<sub>3</sub>

	2a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R'	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	Br	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
R''	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>						

Die IR-Spektren der Verbindungen 2a–k zeigen die  $\beta$ -Lactam-Carbonyl-Bande bei ca. 1769/cm und außerdem Maxima bei ca. 1728 und 1788/cm (Carbonylgruppen des Phthalylrestes).

2b ist bis nahezu 230° stabil. Die Thermolyse bis 280° verläuft weder eindeutig im Sinne der Keten-Azomethin-<sup>4)</sup>, noch der Olefin-Isocyanat-Spaltung<sup>4,5)</sup>, da sich keine definierten Produkte isolieren ließen.

Durch Reaktion von 2b mit überschüssigem Hydrazinhydrat in wässrigem Äthanol erhält man neben Phthalhydrazid eine wasserlösliche, stark hygroskopische Substanz, der wir nach Analyse und IR-Spektrum die Struktur des Hydrazinium-*O*-äthyl-2-amino-1-anilino-1-phenyl-2-hydrazinoformyl-äthanphosphonats (3) zuordnen. Demnach ist über die Abspaltung des

1) G. Hilgetag, K. Zieloff und H. Paul, Angew. Chem. 77, 261 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 247 (1965); K. Zieloff, H. Paul und G. Hilgetag, Chem. Ber. 99, 357 (1966).

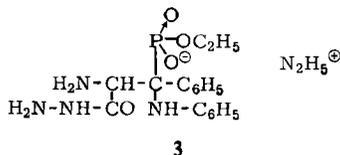
2) F. E. King, J. W. Clark-Lewis, R. Wade und W. A. Swindin, J. chem. Soc. [London] 1957, 873.

3) J. C. Sheehan, E. L. Buhle, E. J. Corey, G. D. Laubach und J. J. Ryan, J. Amer. chem. Soc. 72, 3828 (1950); J. C. Sheehan und J. J. Ryan, ebenda 73, 1204 und 4367 (1951); J. C. Sheehan, H. W. Hill jr. und E. L. Buhle, ebenda 73, 4373 (1951); J. C. Sheehan und G. D. Laubach, ebenda 73, 4376 und 4752 (1951); J. C. Sheehan und E. J. Corey, ebenda 73, 4756 (1951).

4) H. Staudinger, Die Ketene, S. 72, Enke Verlag, Stuttgart 1912.

5) A. M. van Leusen und J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 78, 551 (1959).

Phthalylrestes hinaus auch der  $\beta$ -Lactamring von **2b** geöffnet worden, was zur Reaktion von 3-Methyl-1.4-diphenyl-azetidinon-(2) mit Hydrazinhydrat zu 3-Anilino-2-methyl-3-phenylpropionsäurehydrazid<sup>6)</sup> in Parallele gesetzt werden kann. Ferner wurde die Phosphonester-

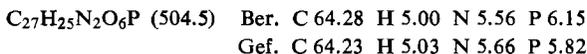


gruppe von **2b** partiell entalkyliert und durch nachfolgende Salzbildung stabilisiert. Dies steht in Analogie zur Reaktion von Phosphonoessigsäure-triäthylester mit primären aromatischen Aminen<sup>7)</sup>.

### Beschreibung der Versuche

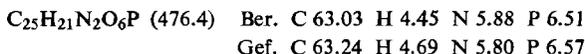
Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die IR-Spektren wurden mit einem Zeiss-Gerät UR-10 in KBr aufgenommen.

*3-Phthalimido-4-diäthylphosphono-1.4-diphenyl-azetidinon-(2) (2b)*: Zur Lösung von 15.85 g (0.05 Mol) *Phenyliminobenzylphosphonsäure-diäthylester* und 7 ccm (0.05 Mol) absol. Triäthylamin in 150 ccm absol. Äther tropft man innerhalb von 2 Stdn. die Lösung von 11.4 g (0.05 Mol) *Phthalylglycylchlorid* in 250 ccm absol. Äther bei Raumtemperatur unter ständigem Rühren. Nach weiterem 2stdg. Rühren und Stehenlassen über Nacht werden 21.8 g abgeschiedenes Produkt abgesaugt, und das darin enthaltene Triäthylaminhydrochlorid wird mit Wasser extrahiert (Methode A). Durch Umlösen des Rückstandes aus Äthanol erhält man 11.65 g **2b** (46%) in glasklaren Rhomben; Schmp. 203.5–205°.



Beim Eindampfen der äther. Mutterlauge hinterbleibt unumgesetztes Azomethin als gelbes Öl, das mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Äthanol-Wasser in *Benzoylphosphonsäure-diäthylester-2.4-dinitrophenylhydrazon*<sup>8)</sup> vom Schmp. und Misch-Schmp. 171–172° übergeführt wurde.

*3-Phthalimido-4-dimethylphosphono-1.4-diphenyl-azetidinon-(2) (2a)*: Der durch 1stdg. Erhitzen von 2.15 g *N*-Phenyl-benzimidazolechlorid und 1.24 g Trimethylphosphit auf 120° erhältliche rohe *Phenyliminobenzylphosphonsäure-dimethylester* wird durch 20 Min. langes Erhitzen auf 130° bei 15 Torr von überschüssigem Trimethylphosphit befreit und in 30 ccm absol. Äther gelöst. Zur filtrierten Lösung gibt man 1.4 ccm absol. Triäthylamin und danach die Lösung von 2.2 g *Phthalylglycylchlorid* in 50 ccm absol. Äther innerhalb 1 Stde. (Methode B). Durch Aufarbeitung nach Meth. A erhält man 0.85 g **2a** (18%); aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 219.5–221°.



<sup>6)</sup> S. A. Ballard, D. S. Melstrom und C. W. Smith in „The Chemistry of Penicillin“, herausgegeben von H. T. Clarke, J. R. Johnson und Sir R. Robinson, S. 979, Princeton University Press, Princeton, New Jersey 1949.

<sup>7)</sup> K. Zieloff, H. Paul und G. Hilgetag, Z. Chem. 4, 148 (1964).

<sup>8)</sup> M. I. Kabachnik und P. A. Rossiiskaja, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR 1945, 364, C. A. 40, 4688<sup>5</sup> (1946).

Weitere dargestellte  $\beta$ -Lactame

Nr.	Verbindung	Schmp. (°C) Ausb. (%)	Kristallform/ umkrist. aus **)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
					C	H	N	P
2c	3-Phthalimido-4-dimethylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -tolyl]-azetidinon-(2)	213–213.5 29	Prismen/Ä.	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (490.4)	Ber. 63.68 Gef. 64.07	4.73 4.70	5.72 5.94	6.32 6.00
d*)	3-Phthalimido-4-diäthylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -tolyl]-azetidinon-(2)	235–238 32	Rhomben/Ä.	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (518.5)	Ber. 64.86 Gef. 64.98	5.24 5.23	5.41 5.72	5.98 5.90
e	3-Phthalimido-4-dimethylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -chlor-phenyl]-azetidinon-(2)	225.5–229 17	Prismen/Ä.	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (510.9)	Ber. 58.77 Gef. 58.57	3.95 3.98	5.48 5.50	6.06 5.62
f	3-Phthalimido-4-diäthylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -chlor-phenyl]-azetidinon-(2)	223–225 28	Nadeln/M.	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (538.9)	Ber. 60.17 Gef. 60.17	4.49 4.70	5.20 5.28	5.75 5.56
g	3-Phthalimido-4-dimethylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -brom-phenyl]-azetidinon-(2)	222.5–224 22	Prismen/Ä.	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (555.3)	Ber. 54.07 Gef. 54.12	3.63 3.68	5.05 5.16	5.58 5.80
h	3-Phthalimido-4-diäthylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -brom-phenyl]-azetidinon-(2)	223–224 27	Blättchen/Ä.	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (583.4)	Ber. 55.58 Gef. 55.70	4.15 4.28	4.80 5.01	5.31 5.13
i	3-Phthalimido-4-dimethylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -methoxy-phenyl]-azetidinon-(2)	206–207 36	Prismen/Ä.	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> P (506.4)	Ber. 61.66 Gef. 61.57	4.58 4.62	5.54 5.83	6.12 5.89
j	3-Phthalimido-4-diäthylphosphono-1-phenyl-4-[ <i>p</i> -methoxy-phenyl]-azetidinon-(2)	241.5–243 40	Nadeln/Ä.	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> P (534.5)	Ber. 62.92 Gef. 62.82	5.09 5.16	5.24 5.29	5.79 5.35
k*)	3-Phthalimido-4-diäthylphosphono-1-methyl-4-phenyl-azetidinon-(2)	174–174.5 24	Prismen/M.	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P (442.4)	Ber. 59.72 Gef. 59.92	5.24 5.25	6.33 6.38	7.01 6.80

\*) Dargestellt nach Meth. A, alle übrigen Verbindungen nach Meth. B.

\*\*) Ä. = Äthanol, M. = Methanol.

*Hydrazinium-O-äthyl-2-amino-1-anilino-1-phenyl-2-hydrazinofornyl-äthanphosphonat* (3): 1 g (0.002 Mol) **2b** erhitzt man mit 0.63 g (0.01 Mol) 80-proz. *Hydrazinhydrat* in 15 ccm 80-proz. wäßrigem *Äthanol* im Wasserbad 12 Stdn. lang, filtriert Phthalhydrazid (Schmp. und Misch-Schmp. 343–345°) ab und dampft zur Trockne ein. Der feste Rückstand wird mit Wasser extrahiert, eingedampft und mehrere Tage im Vakuumexsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> aufbewahrt. Gelbliche, glasig-harte, hygroskopische Substanz.

N<sub>2</sub>H<sub>5</sub>[C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P (410.4) Ber. C 49.75 H 6.63 N 20.48 P 7.55  
Gef. C 50.15 H 6.31 N 20.28 P 6.19\*)

\*) Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung analysiert.