

Lieselotte Paul, Axel Draeger¹⁾ und Günter Hilgetag

Über β -Lactame, III *)

Zur Umsetzung von Phthalylglycylchlorid mit *N*-Aryl-imidsäureestern

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 4. Januar 1966)

■

Die Darstellung von Azetidinonen-(2) aus Phthalylglycylchlorid und *N*-Aryl-imidsäureestern wird beschrieben.

■

Wir konnten zeigen, daß Azomethine mit einer Phosphonestergruppierung mit Phthalylglycylchlorid in normaler Reaktion analog zu Arbeiten von Sheehan²⁾ stabile, phosphorhaltige Azetidinone-(2) liefern³⁾. Dagegen ergaben unsere Untersuchungen zur Abstufung der Grenzen dieser β -Lactam-Synthese, daß *N.N.N'*-trisubstituierte Amidine, die gegenüber den Azomethinen eine höhere Oxydationsstufe besitzen, sich mit Phthalylglycylchlorid in Gegenwart einer tertiären Base zu unbeständigen β -Lactamen umsetzen⁴⁾. Sie zerfallen bereits unter den milden Bedingungen ihrer Entstehung in ein Endiamin und Isocyanat.

Verwendet man dagegen in dieser Synthese Imidsäureester, die die gleiche Oxydationsstufe wie Amidine aufweisen, so gelingt wieder die Darstellung beständiger β -Lactame. Wir haben die *N*-Phenyl-benzimidisäureester (**1a**–**c**), -thiobenzimidisäuremethylester (**1d**), -formimidisäure-äthylester (**1e**) sowie -thioformimidisäure-äthylester (**1f**) mit Phthalylglycylchlorid in Gegenwart von Triäthylamin in stöchiometrischen Mengen zur Reaktion gebracht und in Ausbeuten von 30–70% die stabilen β -Lactame **2a**–**f** erhalten. Daneben fällt bisweilen etwas Phthalylglycin-anhydrid an, was durch strengsten Ausschluß von Feuchtigkeit zu verhindern ist.

Durch Abspaltung der Phthalylschutzgruppe mit Hydrazinhydrat und weitere Aufarbeitung mit Salzsäure entstehen aus **2a**–**f** die Hydrochloride der 3-amino-substituierten β -Lactame **3a**–**f**. Anschließend haben wir **3a**–**f** mit Phenylacetylchlorid in Pyridin oder auch in Natronlauge acyliert und auf diese Weise Azetidinone-(2) mit 3-ständiger Phenylacetyl-amino-Gruppierung **4a**–**f** gewonnen.

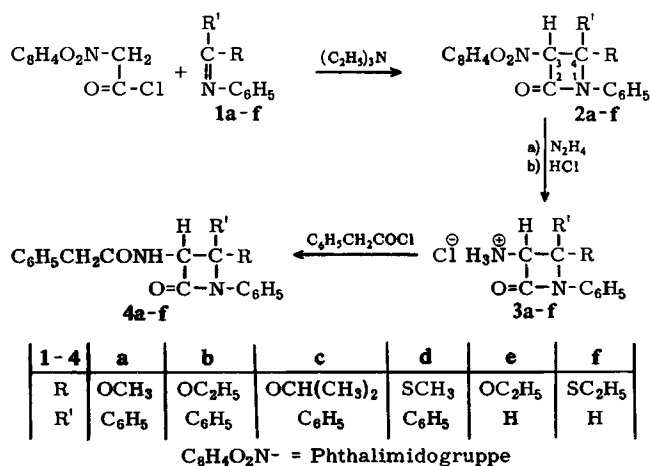
*) II. Mitteil.: I. c.³⁾; als I. Mitteil. gilt I. c.⁴⁾.

1) A. Draeger, Diplomarb., Humboldt-Univ. Berlin 1962.

2) 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, 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, 4752 (1951); J. C. Sheehan und E. J. Corey, ebenda **73**, 4756 (1951).

3) L. Paul und K. Zieloff, Chem. Ber. **99**, 1431 (1966).

4) G. Hilgetag, L. Paul und A. Draeger, Chem. Ber. **96**, 1697 (1963).



Die IR-Spektren der 3-Phthalimido-azetidinone-(2) **2a-d** zeigen die Carbonylschwingung des β -Lactamringes bei 1762–1766/cm, **2e,f** bei 1757 bzw. 1754/cm, während Maxima bei etwa 1722 und 1781/cm den Carbonylbanden der Phthalimidogruppe zuzuordnen sind. Letztere treten in den Hydrochloriden **3a-f** nicht auf, hier findet man die β -Lactam-Carbonylschwingung im Bereich von 1764–1769/cm, die in den Verbindungen **4a-f** ebenfalls vorhanden ist. **4a-f** weisen außerdem eine Amidbande bei ca. 1650/cm auf, bedingt durch die 3-ständige Phenylacetylaminogruppe.

Die Verbindungen **4b,d-f** zeigen gegenüber *Bazillus subtilis* SG 119 im Diffusions- sowie Reihenverdünnungstest keine antibiotische Wirksamkeit.

Für die Durchführung der pharmakologischen Prüfung danken wir Herrn Dr. Th. Elsässer im VEB Jenapharm.

Beschreibung der Versuche

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

Darstellung von **1a-f**

N-Phenyl-benzimid säure-methylester (**1a**) wird nach Lander⁵⁾ aus *N*-Phenyl-benzimid säure-chlorid und Natriummethylat in 70-proz. Ausb. hergestellt; Sdp.₁₀ 156–159° (Lit.⁵⁾; Sdp.₁₂ 157–158°.

N-Phenyl-benzimid säure-äthylester (**1b**) erhält man durch Umsetzung molarer Mengen Benzimid säure-äthylester-hydrochlorid mit Anilin nach Lossen⁶⁾ in 40-proz. Ausb.; Sdp.₁₂ 161° (Lit.⁵⁾; Sdp.₁₄ 168–170°.

N-Phenyl-benzimid säure-isopropylester (**1c**) wird in Analogie zu **1a** dargestellt und nach zweimaliger Destillation als Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 170–172° erhalten, die zu strahlenförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 42–43° kristallisiert; Ausb. 52%.

C₁₆H₁₇NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 80.59 H 7.37 N 5.96

⁵⁾ G. D. Lander, J. chem. Soc. [London] **81**, 591 (1902).

⁶⁾ W. Lossen, Liebigs Ann. Chem. **265**, 138 (1891).

N-Phenyl-thiobenzimidäure-methylester (**1d**) wird durch *S*-Methylierung aus *Thiobenzanilid* mit *Dimethylsulfat* in 10-proz. Kalilauge nach *May*⁷⁾ gewonnen; Schmp. 63° (Lit.⁷⁾: Schmp. 63—64°; Ausb. 64%.

N-Phenyl-formimidsäure-äthylester (**1e**) wird nach l. c.⁸⁾ in 75-proz. Ausb. dargestellt; Sdp.₁₀ 87—88° (Lit.⁸⁾: Sdp.₁₀ 87—88°.

N-Phenyl-thioformimidsäure-äthylester (**1f**)⁹⁾ erhält man aus *Thioformanilid* und *Natrium-äthylat* durch Umsetzen mit *Äthylbromid* in 50-proz. Ausb.; Sdp._{11–12} 121—122°.

3-Phthalimido-azetidinone-(2) (**2a—d**): Zu einer Lösung von 20 mMol (4.5 g) *Phthalylglycylchlorid* und 20 mMol *Imidsäureester 1a—c* bzw. *Thioimidsäureester 1d* in 100 ccm absol. Äther werden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei 35° (**1c** bei 20°) während 4 bis 5 Stdn. 20 mMol (2.8 ccm) absol. *Triäthylamin* in 80 ccm absol. Äther durch den Kühler getropft. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abfiltriert, durch zweimaliges Auskochen mit je 50 ccm Wasser vom Triäthylammoniumchlorid befreit und mehrmals mit heißem Äthanol extrahiert. Ein bisweilen zu beobachtender, in Äthanol schwer löslicher Anteil besteht aus *Phthalylglycin-anhydrid*. Aus dem eingeeengten alkoholischen Extrakt kristallisiert das *Azetidinon 2a—d* — gegebenenfalls unter Zusatz von wenig Wasser — in einer zur Weiterverarbeitung genügenden Reinheit aus. Eine geringe Menge an **2a—d** wird aus der ursprünglichen ätherischen Lösung nach Abdestillieren und Anreiben des Rückstandes mit Äthanol gewonnen; Gesamtausbe. 50—70%. Zur Analyse wird aus Äthanol oder Dioxan/Wasser umkristallisiert. Tab. I enthält Schmp., Ausbeute und Analysendaten.

Die Azetidinone **2a—d** lösen sich leicht in Benzol, Dioxan, heißem Methanol und Äthanol, sie sind in Wasser schwer löslich. Mit konz. Schwefelsäure geben sie eine intensive Gelbfärbung. Das als Nebenprodukt zu 5—10% gebildete *Phthalylglycin-anhydrid* schmilzt nach Umlösen aus Dioxan bei 242° (Lit.¹⁰⁾: Schmp. 242°, Misch-Schmp. mit authent. Präparat ohne Depression.

3-Phthalimido-4-äthoxy-1-phenyl-azetidinon-(2) (**2e**): 5.0 g (33 mMol) **1e** und 2.8 ccm (20 mMol) absol. *Triäthylamin* werden zusammen in 50 ccm absol. Benzol gelöst und unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser mit 4.5 g (20 mMol) *Phthalylglycylchlorid* in 100 ccm absol. Benzol innerhalb von 3 Stdn. tropfenweise versetzt. Nach mehreren Stdn. wird vom ausgefallenen Triäthylammoniumchlorid abgesaugt, das Filtrat i. Vak. unter gelindem Erwärmen vorsichtig zur Trockne abdestilliert und der harzige Rückstand durch Anreiben mit 20 ccm Methanol zur Kristallisation gebracht. **2e** wird abgesaugt und aus 80-proz. wäbr. Äthanol zu kleinen Rhomben vom Schmp. 165° umkristallisiert; Ausb. 2.1 g (31%). **2e** ist in Benzol, Äthanol, Chloroform sowie Dioxan leicht, in Äther, Petroläther und Wasser schwer löslich.

C₁₉H₁₆N₂O₄ (336.3) Ber. C 67.85 H 4.80 N 8.33 1OC₂H₅ 13.40
Gef. C 68.12 H 4.75 N 8.60 OC₂H₅ 13.65

3-Phthalimido-4-äthylmercapto-1-phenyl-azetidinon-(2) (**2f**): Zu 3.3 g (20 mMol) **1f** und 2.8 ccm (20 mMol) absol. *Triäthylamin* in 50 ccm absol. Äther gibt man bei Raumtemp. innerhalb von 2 Stdn. tropfenweise unter Rühren 4.5 g (20 mMol) *Phthalylglycylchlorid* in 100 ccm absol. Äther. Nach 1 stdg. Nachrühren wird wie bei **2a—d** aufgearbeitet. Aus Äthanol kristallisiert **2f** in feinen Blättchen vom Schmp. 138° aus; Ausb. 2.32 g (33%). **2f** ist in Dioxan und Benzol leicht, in Äthanol mäßig und in Äther sowie Wasser schwer löslich. Mit konz. Schwefelsäure gibt es eine gelbe Farbreaktion.

C₁₉H₁₆N₂O₃S (352.4) Ber. C 64.75 H 4.58 N 7.95 S 9.10
Gef. C 64.56 H 4.57 N 7.76 S 9.34

7) *P. May*, J. chem. Soc. [London] **103**, 2272 (1913).

8) *R. M. Roberts* und *P. J. Vogt*, Org. Syntheses **35**, 65 (1955).

9) *O. Wallach* und *M. Wüsten*, Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 144 (1883).

10) *J. Scheiber*, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 1100 (1913).

Tab. 1. 3-Phthalimido-azetidinone-(2) 2a—d

Nr.	3-Phthalimido-	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
					C	H	N	
2a	4-methoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	190°; feine farbl. Nadeln (a. Äthanol)	50	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (398.4)	Ber. 72.35 Gef. 72.70	4.55 4.61	7.03 6.81	
2b	4-äthoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	191°; feine Rhomben (a. Äthanol)	55	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ (412.4) Gef. 407.4*)	Ber. 72.80 Gef. 73.10	4.89 4.87	6.79 6.84	OC ₂ H ₅ ; 10.92 OC ₂ H ₅ ; 11.20
2c	4-isopropoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	218°; kleine farbl. Prismen (a. Dioxan/Wasser)	51	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (426.5)	Ber. 73.22 Gef. 73.07	5.20 5.23	6.57 6.40	
2d	4-methylmercapto-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	203°; farbl. Krist. (a. Dioxan/Äthanol/Wasser)	70	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (414.5)	Ber. 69.54 Gef. 69.79	4.38 4.60	6.76 6.87	S 7.74 S 7.86

*) bestimmt nach Rast in Campher.

Hydrochloride der 3-Amino-azetidinone-(2) (3a—f): 5 mMol 2a—f werden mit 7.5 mMol *Hydrazinhydrat* in Form einer 25-proz. wäbr. Lösung in 60 ccm absol. Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach einigen Stdn. werden der rot gefärbten Lösung 20 ccm konz. *Salzsäure* und 30 ccm Wasser zugefügt. Äthanol wird i. Vak. bei 30° abdestilliert und der im wesentlichen aus Phthalhydrazid bestehende Niederschlag abgesaugt. Er wird zweimal mit je 20 ccm Wasser ausgekocht. Die vereinigten Filtrate versetzt man nochmals mit 20 ccm *Salzsäure*. In der Kälte fällt das *Hydrochlorid (3a—f)* in langen, farblosen Nadeln aus. Es wird aus Wasser/Salzsäure oder Äthanol/Äther umkristallisiert. 3a—f sind leicht löslich in Äthanol und Wasser und schwer löslich in Äther und Chloroform. 3a—d zeigen mit konz. Schwefelsäure eine gelbe Farbreaktion. Schmp., Ausb. und Analysen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Hydrochloride der 3-Amino-azetidinone-(2) 3a—f

Nr.	Hydrochlorid von 3-Amino-	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
					C	H	N	Cl
3a	4-methoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	197° (Zers.)	60	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₂]Cl (304.8)	Ber. 63.04 Gef. 63.23	5.62 5.67	9.20 9.32	
3b	4-äthoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	195° (Zers.)	65	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₂]Cl (318.8)	Ber. 64.04 Gef. 64.05	6.01 5.97	8.79 8.79	11.13 11.12
3c	4-isopropoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	183° (Zers.)	42	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₂]Cl (332.8)	Ber. 64.96 Gef. 65.30	6.36 6.58	8.42 8.62	10.66 10.42
3d	4-methylmercapto-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	198° (Zers.)	70	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ OS]Cl (320.8)	Ber. 59.90 Gef. 59.90	5.34 5.50	8.74 8.46	11.06 11.15
3e	4-äthoxy-1-phenyl-azetidinon-(2)	177° (Zers.)	43	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₂]Cl (242.7)	Ber. 54.44 Gef. 54.30	6.23 6.21	11.55 11.46	
3f	4-äthylmercapto-1-phenyl-azetidinon-(2)	203° (Zers.)	70	C ₁₁ H ₁₅ N ₂ OS]Cl (258.8)	Ber. 51.05 Gef. 51.01	5.84 5.84	10.83 11.01	

3-Phenylacetylamino-azetidinone-(2) (4a—e): Einer mit Eiswasser gekühlten Lösung von 3 mMol 3a—e in 10 ccm Chloroform und 2 ccm trockenem Pyridin werden tropfenweise 3 mMol *Phenylacetylchlorid* in 5 ccm Chloroform zugefügt. Nach halb- bis 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. (bei 4d wird zuvor kurz auf 50° erwärmt) wird die Lösung mit 1 n HCl, Wasser, 5-proz. Natriumcarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Aceton/Petroläther, Isoamylalkohol oder Methanol umkristallisiert. 4a—e sind leicht löslich in Aceton, Äthanol, Chloroform und Benzol und schwer löslich in Wasser und Petroläther. Mit konz. Schwefelsäure geben 4a—d eine gelbe Farbreaktion. In Tab. 3 sind Schmp., Ausb. und Analysen angegeben.

Tab. 3. 3-Phenylacetyl-amino-azetidinone-(2) (4a—e)

Nr.	3-Phenylacetyl-amino-	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
					C	H	N	S
4a	4-methoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	151°; farbl. Krist. (a. Aceton/Petrol-äther)	69	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ (386.4)	Ber. 74.59 Gef. 74.28	5.74 5.78	7.25 7.40	
4b	4-äthoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	147°; farbl. Krist. (a. Methanol)	80	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃ (400.5)	Ber. 74.98 Gef. 74.96	6.04 6.08	7.00 7.00	
4c	4-isopropoxy-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	148°; farbl. Nadeln (a. Aceton/Petrol-äther)	49	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₃ (414.5)	Ber. 75.34 Gef. 75.12	6.32 6.60	6.76 6.92	
4d	4-methylmercapto-1.4-diphenyl-azetidinon-(2)	144—145°; feine Nadeln (a. Aceton/Petroläther)	73	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ S (402.5)	Ber. 71.61 Gef. 71.70	5.51 5.81	6.96 7.03	7.97 7.96
4e	4-äthoxy-1-phenyl-azetidinon-(2)	111°; farbl. Krist. (a. Methanol)	48	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ (324.4)	Ber. 70.35 Gef. 70.23	6.22 6.29	8.64 8.86	

3-Phenylacetyl-amino-4-äthylmercapto-1-phenyl-azetidinon-(2) (4f): Eine Suspension von 0.52 g **3f** in 20 ccm eisgekühlter 2*n* NaOH wird langsam unter Rühren mit 0.5 g *Phenylacetylchlorid* in 5 ccm Aceton versetzt und nach 15 Min. zweimal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Man wäscht die organische Schicht mit 5 ccm 1*n* HCl und zweimal mit je 5 ccm Wasser. Nach Eindampfen i. Vak. verbleibt ein rotgelbes Harz, das in wenig Äthanol aufgenommen wird. Die Lösung verdünnt man mit kochendem Wasser auf das doppelte Vol. und dekantiert von einem ausgefallenen rot gefärbten Harz. Aus der Lösung kristallisiert **4f** in langen, farblosen Nadeln, die nach dem Umlösen aus 50-proz. Äthanol bei 108° schmelzen; Ausb. 0.41 g (60%). **4f** ist in Äthanol, Aceton, Benzol und Chloroform leicht, in Wasser nicht löslich. Mit konz. Schwefelsäure gibt es eine schwach gelbe Färbung.

C₁₉H₂₀N₂O₂S (340.4) Ber. C 67.03 H 5.92 S 9.42 Gef. C 66.80 H 5.80 S 9.51

Die Verbindungen **1c—4c** wurden von Frau Dipl.-Chem. Ch. Hemmann hergestellt¹¹⁾.

¹¹⁾ Ch. Hemmann, Diplomarb., Humboldt-Univ. Berlin 1963.