

Lieselotte Paul, Peter Polczynski und Günter Hilgetag

Über β -Lactame, V¹⁾

Zur Darstellung einiger kondensierter β -Lactame

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 17. März 1967)

Die Synthese einiger kondensierter β -Lactame **3a—c** aus *N*-diacylierten α -Aminosäurechloriden **1a—c** und 2-Phenyl- Δ^2 -dihydro-1.3-thiazin (**2**) wird beschrieben. **3a** läßt sich in das Amino- β -lactam **4** überführen, aus dem durch Reaktion mit Dicarbonsäureanhydriden die mit kondensierten Azetidinonen-(2) substituierten Halbamide erhältlich sind, welche auch durch einseitige Spaltung der Schutzgruppe aus **3b, c** entstehen.

Bei unseren Arbeiten über β -Lactame haben wir nach dem Prinzip der Synthese von *Sheehan* und *Ryan*²⁾ neben geeigneten Azomethinen³⁾, Imidsäureestern⁴⁾ und Amidinen⁵⁾ versucht, auch 2-Phenyl- Δ^2 -dihydro-1.3-thiazin mit einigen *N*-diacylierten α -Aminosäurechloriden umzusetzen, um auf diesem Wege kondensierte β -Lactame herzustellen, die das Grundgerüst des Cephalosporins umschließen.

Vor kurzem wurde uns nun eine Publikation von *Deshpande* und *Mukerjee*⁶⁾ bekannt, die über zwei kondensierte Azetidinone-(2) berichtete, von denen das β -Lactam **3a** auch von uns bereits vor längerer Zeit dargestellt worden war.

Wir haben bei unseren Versuchen, die von Phthaloyl- (**1a**), Succinyl- (**1b**) und Maleoyl-glycylchlorid (**1c**)⁷⁾ ausgingen, eine andere Reaktionsführung als *Deshpande* und *Mukerjee*⁶⁾ gewählt. Während die Autoren ausschließlich **1a** verwendeten und dieses bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an 2-Phenyl- Δ^2 -dihydro-1.3-thiazin (**2**) in Gegenwart von Triäthylamin umsetzten, ließen wir die genannten Säurechloride **1a—c** in äquimolaren Mengen in Benzol zunächst bei Raumtemperatur mit **2** reagieren und tropften in die zum Sieden gebrachte Mischung Triäthylamin ein. Bei dieser Arbeitsweise verläuft die Reaktion einheitlich unter Bildung der betreffenden kondensierten β -Lactame **3a—c** und Triäthylammoniumchlorid. **3a** erhielten wir in wesentlich höherer Ausbeute (70% gegenüber 43%⁶⁾), **3b** und **3c** ließen sich ebenso bequem gewinnen. Piperidin-dion-(2.4)-Abkömmlinge, wie sie *Sheehan* und *Ryan*⁸⁾ bei ihren Arbeiten gelegentlich als Nebenprodukte beobachtet haben, treten hier nicht auf.

1) IV. Mittel.: L. Paul, E. Schuster und G. Hilgetag, Chem. Ber. 100, 1087 (1967).

2) J. C. Sheehan und J. J. Ryan, J. Amer. chem. Soc. 73, 1204 (1951).

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

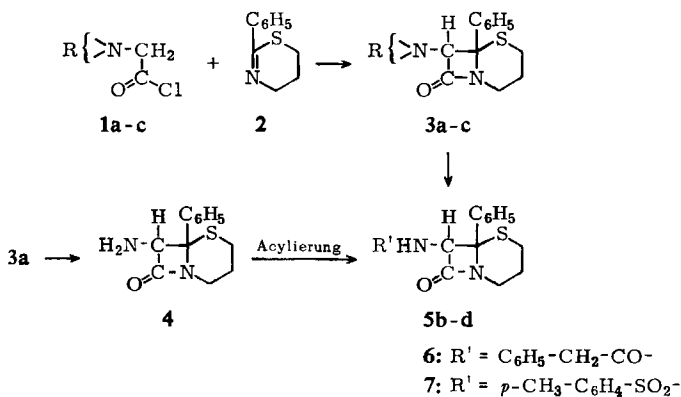
4) L. Paul, A. Draeger und G. Hilgetag, Chem. Ber. 99, 1957 (1966).

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

6) S. M. Deshpande und A. K. Mukerjee, J. chem. Soc. [London] C 1966, 1241.

7) L. Paul, A. Dittmar und Ch. Rusch, Chem. Ber. 100, 2757 (1967), vorstehend.

8) J. C. Sheehan und J. J. Ryan, J. Amer. chem. Soc. 73, 4367 (1951).



	a	b	c	d
1, 3: R =				
5: R' =		HO ₂ C-[CH ₂] ₂ -CO-	HO ₂ C-CH=CH-CO-	HO ₂ C-[CH ₂] ₃ -CO-

Die Hydrazinolyse von **3a** führte glatt zu dem in gereinigter Form gut haltbaren Amino- β -lactam **4**. Die primäre Aminogruppe in **4** haben wir durch die Darstellung des Hydrochlorides sowie durch Acylierung mit Phenylessigsäurechlorid zum Phenylacetyl- (**6**) und mit *p*-Toluolsulfochlorid zum *p*-Tosylderivat (**7**) nachgewiesen. Mit dem β -Lactam **4** haben wir eine Verbindung erhalten, die in der gleichen Position des Ringgerüsts wie die 7-Amino-cephalosporansäure eine Aminogruppe enthält, die wie diese mannigfache Abwandlung zuläßt.

Die Succinimido- und die Maleinimidogruppe in den Verbindungen **3b** bzw. **3c** konnte mit einer äquivalenten Menge 0.1 *n* NaOH und Aceton als Lösungsvermittler einseitig zu den Halbamiden dieser Dicarbonsäuren hydrolysiert werden. Weitau günstiger lassen sich aber diese Halbamide **5b** und **5c** und auch der entsprechende Glutarsäureabkömmling **5d** durch Umsetzung des freien Amins **4** mit Bernsteinsäure-, Maleinsäure- oder Glutarsäure-anhydrid gewinnen. Dabei erfolgt eine normale Acylierung am Stickstoff unter Bildung der Monoamidsäuren, die mit 73–94-proz. Ausbeute in guter Reinheit anfallen. Somit ist es gelungen, die im Cephalosporin in 7-Stellung befindliche, ähnlich strukturierte Seitenkette bei unseren Modellsubstanzen anzudeuten.

Die IR-Spektren der Azetidinone-(2) **3a–c** weisen wie erwartet charakteristische Carbonylschwingungen ausnahmslos zwischen 1700 und 1800/cm auf, wie sie auch bei entsprechenden, nicht kondensierten β -Lactamen anzutreffen sind. Bei 1768 bis 1770/cm liegt die gut ausgeprägte Carbonylbande des β -Lactams, zwei weitere Carbonylabsorptionen bei 1720 und 1780–1790/cm (bei **3a** und **3c** ist die letztere als Schulter bei der β -Lactambande angedeutet) werden durch die Schutzgruppen hervorgerufen. Im Bereich von 1650–1680/cm finden wir sowohl bei Aufnahmen in Chloroform als auch in Kaliumbromid im Gegensatz zu *Deshpande* und *Mukerjee*⁶⁾ keine

Absorption. Das Amin **4** zeigt erwartungsgemäß nur ein Maximum bei 1755/cm (β -Lactam-Carbonylbande). Die Halbamide **5b–d** und das Phenylacetylderivat **6** besitzen neben der Carbonylabsorption des β -Lactams bei 1760–1770/cm zusätzlich die sekundäre Amidbande I im Bereich zwischen 1630 und 1680/cm sowie die Amidbande II zwischen 1540 und 1570/cm. **5b, c** weisen außerdem die Absorption der Carboxylfunktion bei 1720/cm auf, bei dem Halbamid der Glutarsäure **5d** läßt sich diese nur als Schulter an der β -Lactambande erkennen.

Das als Ausgangsmaterial benutzte 2-Phenyl- Δ^2 -dihydro-1.3-thiazin (**2**) haben wir durch Abwandlung einer von *Pinkus*⁹⁾ angegebenen Vorschrift aus 1.3-Dibrom-propan und Thiobenzamid in Gegenwart von Bariumhydroxid synthetisiert, wobei **2** trotz verminderter Ausbeute bequem und in großer Reinheit zugänglich wird.

Frau Dr. I. *Wendel* danken wir für die Anfertigung und Hilfe bei der Auswertung der IR-Spektren.

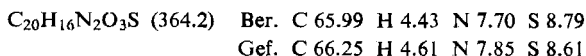
Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert, sie wurden im Schwefelsäurebad bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer UR-10 der Firma Carl-Zeiß-Jena in KBr aufgenommen.

2-Phenyl- Δ^2 -dihydro-1.3-thiazin (**2**): 27.4 g (200 mMol) Thiobenzamid und 31.5 g (100 mMol) $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ werden in 121.2 g (600 mMol) 1.3-Dibrom-propan aufgeschlämmt und 15 Min. unter Rückfluß bei 105° Innentemp. gekocht. Der abgeschiedene, wachsartige Niederschlag und die flüssige Phase werden mit insgesamt 2 l Wasser behandelt, die wäßr. Extrakte einige Min. mit 5 g Aktivkohle erwärmt und anschließend filtriert. Die neutral reagierende, klare Lösung wird mit 2 n KOH schwach alkalisiert und die in milchigen Tröpfchen ausfallende freie Base viermal mit je 250 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert das verbleibende Öl zu Nadelbüscheln vom Schmp. 45° (Lit.⁹⁾: Schmp. 45–46°). Ausb. 16 g **2** (45%).

2-Phenyl-1.3-thiazan-[α -phthalimido-essigsäure]-(2)- β -lactam (**3a**): Die Lösungen von 17.7 g (100 mMol) **2** in 70 ccm und 22.4 g (100 mMol) Phthaloyl-glycylchlorid (**1a**) in 110 ccm absol. Benzol werden bei Raumtemp. vereinigt, dabei fällt ein salzartiger schwerlöslicher Niederschlag aus. Anschließend werden unter kräftigem Rühren in die zum Sieden gebrachte Mischung bei 80° im Laufe von 2.5 Stdn. 13.6 ccm (100 mMol) absol. Triäthylamin in 70 ccm Benzol eingetroppt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht bei Raumtemp. stehen. Danach lassen sich 35.4 g farbloses Kristallpulver abtrennen, aus dem 12.7 g Triäthylammoniumchlorid durch einmaliges Behandeln mit 150 ccm warmem Wasser herausgelöst werden können. Das zurückbleibende β -Lactam **3a** kristallisiert aus Aceton/Äther (1:1) analysenrein in farblosen, quaderförmigen Kristallen vom Schmp. 218–219.5° (Lit.⁶⁾: Schmp. 219–221°).

Durch Einengen der benzolischen Lösung auf 15 ccm und Zugabe von 15 ccm Äther können weitere 3 g **3a** gewonnen werden. Gesamtausb. 25.65 g (70.5%). IR: ν_{CO} 1780 (Schulter), 1770, 1730/cm.



2-Phenyl-1.3-thiazan-[α -succinimido-essigsäure]-(2)- β -lactam (**3b**): Zu den vereinigten Lösungen von 5.2 g (30 mMol) Succinyl-glycylchlorid (**1b**) in 40 ccm und 5.3 g (30 mMol) **2**

⁹⁾ G. *Pinkus*, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1077 (1893).

in 20 ccm absol. Benzol werden nach Ausfallen eines schwerlöslichen Adduktes im Laufe von 4 Stdn. unter kräftigem Rühren bei 80° 4.14 ccm (30 mMol) absol. *Triäthylamin* in 75 ccm absol. Benzol eingetroppt. Nach 12stdg. Stehenlassen werden 4.2 g Triäthylammoniumchlorid abgesaugt und aus der auf etwa 20 ccm eingengten benzolischen Lösung 4.2 g **3b** isoliert. Durch weiteres Einengen lassen sich noch 1.1 g **3b** gewinnen. Aus wäbr. Äthanol oder Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 196–197°; Ausb. 5.0 g (53%). IR: ν_{CO} 1790, 1770, 1718/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (316.2) Ber. C 60.81 H 5.10 N 8.87 S 10.15

Gef. C 60.54 H 5.13 N 8.93 S 10.06

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-maleinimido-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (3c): In die vereinigten Lösungen von 3.5 g (20 mMol) *Maleoyl-glycylchlorid (1c)* in 30 ccm und 3.5 g (20 mMol) **2** in 50 ccm absol. Benzol werden unter Rühren 2.72 ccm (20 mMol) *Triäthylamin* in 50 ccm Benzol im Laufe von 2.5 Stdn. bei 54° eingetroppt. Am andern Morgen wird Triäthylammoniumchlorid (2.6 g) abgesaugt und die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es fallen 6.4 g kristallines Rohprodukt an, dem sirupöse Anteile anhaften. Nach Auswaschen mit Wasser wird **3c** aus Aceton zu farblosen Nadeln vom Schmp. 175–177° umkristallisiert. Ausb. 3.5 g (55%). IR: ν_{CO} 1780 (Schulter), 1769, 1723/cm.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (314.2) Ber. C 61.15 H 4.45 N 8.92 S 10.19

Gef. C 61.25 H 4.54 N 8.79 S 9.95

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-amino-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (4): 18.2 g (50 mMol) **3a** werden in 250 ccm Dioxan suspendiert und mit 4.8 g 80-proz. *Hydrazinhydrat* (75 mMol auf reines Hydrazin berechnet) in 15 ccm Dioxan versetzt. Nach 3stdg. Sieden unter Rückfluß und Aufbewahren über Nacht wird das watteartig ausgefallene Phthalhydrazid (8.01 g) abgetrennt und das Lösungsmittel bei 35° i. Vak. vertrieben. Es verbleiben 11.9 g zähes braunes Öl, das nach mehrtägigem Aufbewahren bei –4° größtenteils kristallisiert. Das nach längerem Stehenlassen intensiv violett verfärbte Rohprodukt wird aus siedendem Cyclohexan (1 g/4/100 ccm Lösungsmittel) umkristallisiert, wobei die farbigen Nebenprodukte ungelöst zurückbleiben. Farblose Nadeln aus Cyclohexan; Schmp. 87–89.5°; Ausb. 8.5 g **4** (73%). IR: ν_{CO} 1755/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (234.1) Ber. C 61.59 H 6.03 N 11.97 S 13.70

Gef. C 61.33 H 6.00 N 12.00 S 13.57

Hydrochlorid von 4: Durch eine Lösung von 0.7 g **4** in 50 ccm absol. Äther und 10 ccm absol. Äthanol wird für 10 Min. ein kräftiger, trockener *Chlorwasserstoffstrom* geleitet. Das ausgefallene *Hydrochlorid* wird aus Äthanol/Äther zu farblosen Kristallen vom Schmp. 191–192.5° (Zers.) umkristallisiert. Ausb. 0.76 g (94%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$ (270.6) Ber. C 53.28 H 5.59 N 10.36 S 11.85

Gef. C 53.05 H 5.59 N 10.51 S 11.65

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-phenylacetamino-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (6): 0.47 g (2 mMol) **4** in 15 ccm Tetrahydrofuran werden mit 0.32 g (4 mMol) *Pyridin* und 0.31 g (2 mMol) *Phenylacetylchlorid* in 5 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen und Zugabe von 20 ccm Äther wird die Reaktionslösung nacheinander je zweimal mit 20 ccm Wasser, 10 ccm 5*n* HCl und 15 ccm 2-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und der Äther nach Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Das Rohprodukt wird in siedendem Benzol gelöst. Nach Zugabe der gleichen Menge Cyclohexan kristallisiert **6** in prächtigen, farblosen Nadelbüscheln vom Schmp. 168–169°; Ausb. 0.47 g (68%). IR: ν_{CO} 1780–1770, 1680 (Schulter), 1650/cm; δ_{NH} 1540/cm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (352.2) Ber. C 68.24 H 5.73 N 7.96 Gef. C 68.48 H 5.73 N 8.01

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-(p-toluolsulfonylamino)-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (7): Zu 0.94 g (4 mMol) **4** in 10 ccm Pyridin werden 0.85 g (5 mMol) *p-Toluolsulfochlorid* in 5 ccm Pyridin gegeben. Nach einem Tag wird die Reaktionslösung in 200 ccm 5 *n* HCl gegossen, kräftig durchgeschüttelt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation aus Cyclohexan liefert 1.01 g **7** (71%) als farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 178–179.5° (Zers.).

$C_{19}H_{21}N_2O_3S_2$ (389.2) Ber. C 58.66 H 5.44 N 7.20 Gef. C 58.46 H 5.39 N 7.13

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-(\beta-carboxy-propionylamino)-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (5b)

a) Eine Lösung von 0.79 g (2.5 mMol) **3b** in 50 ccm Aceton wird mit 25 ccm 0.1 *n* NaOH versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach Zugabe von 25 ccm 0.1 *n* HCl wird bei Raumtemp. i. Vak. auf 40 ccm eingengt. Es fallen 0.52 g **5b** in farblosen Nadeln an, weiteres Einengen liefert weitere 0.15 g. Gesamtausb. 0.67 g (80%). Aus Aceton farblose Nadeln vom Schmp. 163.5–165°.

$C_{16}H_{18}N_2O_4S$ (334.2) Ber. C 57.88 H 5.43 N 8.38 S 9.60
Gef. C 57.89 H 5.72 N 8.51 S 9.75

b) 0.25 g (2.5 mMol) *Bernsteinsäureanhydrid* werden in 70 ccm siedendem Benzol aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 0.59 g (2.5 mMol) **4** in 15 ccm Benzol vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 2stdg. Stehenlassen können 0.76 g farblose Kristalle abgesaugt werden. Aus Aceton/Äther (5 : 1) farblose Nadeln; Schmp. 164.5–166°, Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Präparat ohne Depression. Ausb. 0.61 g (73%). IR: ν_{CO} 1770, 1715, 1655/cm; δ_{NH} 1570/cm.

$C_{16}H_{18}N_2O_4S$ (334.2) Ber. C 57.88 H 5.43 N 8.38 S 9.60
Gef. C 57.95 H 5.60 N 8.48 S 9.66

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-(\beta-carboxy-acryloylamino)-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (5c)

a) Der Lösung von 0.47 g (1.5 mMol) **3c** in 50 ccm Aceton werden 15 ccm 0.1 *n* NaOH zugefügt, wobei eine orangefarbene Färbung auftritt. Nach 12 Stdn. versetzt man tropfenweise mit 15 ccm 0.1 *n* HCl und engt bei Raumtemp. i. Vak. auf 25 ccm ein. Es fallen 0.4 g farbloser, amorphes Pulver an, das abgesaugt und aus Aceton/Äther (10 : 1) zu **5c** vom Schmp. 168.5 bis 170° (Zers.) umkristallisiert wird. Ausb. 0.28 g (56%).

$C_{16}H_{16}N_2O_4S$ (332.2) Ber. C 57.83 H 4.82 N 8.44 S 9.64
Gef. C 57.85 H 4.81 N 8.53 S 9.84

b) 0.23 g (1 mMol) **4** werden in 45 ccm absol. Äther gelöst, mit einer Lösung von 0.1 g (1 mMol) *Maleinsäureanhydrid* in 10 ccm Äther bei Raumtemp. versetzt und 2 Stdn. stehengelassen. Das abgeschiedene farblose Kristallinat wird abgesaugt und aus Aceton zu farblosen Nadeln vom Schmp. 169–170.5° umkristallisiert. Ausb. 0.31 g (94%). Misch-Schmp. mit dem oben erhaltenen β -Lactam ohne Depression. IR: ν_{CO} 1775, 1725, 1630/cm; δ_{NH} 1560 bis 1550/cm.

$C_{16}H_{16}N_2O_4S$ (332.2) Ber. C 57.83 H 4.82 N 8.44 S 9.64
Gef. C 57.75 H 5.05 N 8.34 S 9.39

2-Phenyl-1.3-thiazan-[\alpha-(\gamma-carboxy-butyrylamino)-essigsäure]-(2)-\beta-lactam (5d): Die Lösungen von 0.47 g (2 mMol) **4** und 0.22 g (2 mMol) *Glutarsäureanhydrid* in je 50 ccm absol. Äther werden bei Raumtemp. vereinigt. Nach 1 Stde. können 0.64 g farblose Kristalle abgesaugt werden. Umkristallisation aus Aceton liefert 0.53 g (76%) farblose Nadeln **5d** vom Schmp. 171.5–173°. IR: ν_{CO} 1755, 1720 (Schulter), 1645/cm; δ_{NH} 1540/cm.

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$ (348.2) Ber. C 58.62 H 5.75 N 8.05 S 9.19
Gef. C 58.56 H 5.90 N 8.25 S 9.32