

Basanta G. Chatterjee und Riaz F. Abdulla

Studien über Lactame

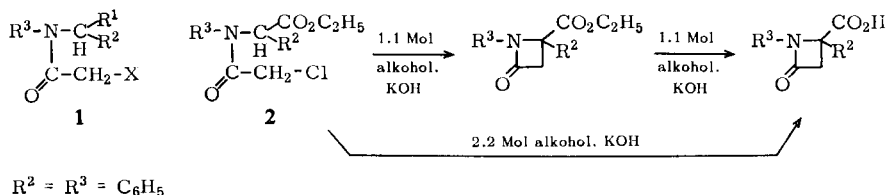
Aus dem Department of Applied Chemistry, Indian Institute of Technology, Kharagpur, W. Bengal, India

(Eingegangen am 16. August 1968)

Aus der starken Aktivierung des Methinwasserstoffs in den Halogenacetaminomalonaten und -phenylacetaten **4** durch eine *N*-[4-Nitro-phenyl]-Gruppe bei der Cyclisierung zu den β -Lactamen **5** sowie der Lage der CO-Bande der Amidgruppe in **5** und der Ringbeständigkeit wird auf Coplanarität des *N*-Nitrophenylrings mit den drei Valenzen des Stickstoffs in den Amidien **4** und Lactamen **5** geschlossen. In den *N*-[2-Chlor-4-nitro-phenyl]- und *N*-[2-Nitrophenyl]-halogenacetaminooestern **4h** und **i** ist der Arylring aus der Ebene des sp^2 -Stickstoffs herausgedreht, begleitet von einer deutlichen Abnahme der Methinwasserstoff-Aktivierung.

Das 2-Oxo-azetidin-Ringsystem kommt in der Natur im Penicillin¹⁾, Cephalosporin-C²⁾ und in einem Steroid-Alkaloid aus *Pachysandra terminalis*³⁾ vor.

Für die Synthese von β -Lactamen (2-Oxo-azetidinen) wurden eine Reihe spezieller Methoden entwickelt⁴⁾. Allgemein anwendbar bei hohen Ausbeuten ist die intramolekulare Alkylierung *N*-substituierter Chloracetaminomalonester^{5,6)}. [ω -Halogenalkyl]-malonester liefern nur niedrige Ausbeuten⁷⁾. Die Alkylierungen sind abhängig von einer starken Aktivierung des Methinwasserstoffs in **1** durch zwei elektronenziehende Gruppen⁵⁾. Die Bildung des Azetidinon-Rings aus **2** erfolgt in alkohol. KOH-Lösung leichter als die Verseifung der Estergruppe⁸⁾.



1) H. T. Clarke, J. R. Johnson und R. Robinson, The chemistry of penicillin, Princeton University Press, Princeton 1947.

2) E. P. Abraham und G. G. F. Newton, Biochem. J. **79**, 377 (1961).

3) T. Kikuchi und S. Uyeto, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3473.

4) J. C. Sheehan und E. J. Corey, Org. Reactions **9**, 388, (1957).

5) J. C. Sheehan und A. K. Bose, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5158 (1950).

6) J. C. Sheehan und A. K. Bose, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1261 (1951).

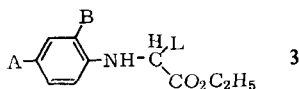
7) H. N. Walborsky, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2941 (1949).

8) B. G. Chatterjee, P. N. Moza und S. K. Roy, J. org. Chemistry **28**, 1418 (1963).

Dies führte zur Anwendung einer großen Zahl von Basen und auch von Anionen-austauschern^{9, 10}.

Der Einfluß des *N*-Substituenten in **1** auf den Ringschluß wurde bisher nicht näher untersucht. Wie synthetisierten daher die Verbindungen **4a–k**, um insbesondere die Wirkung der Substituenten A und B zu ermitteln.

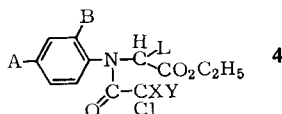
Die Darstellung der Ausgangs-Aminosäureester **3** gelang nach Chatterjee et al.⁸. Wegen der geringen Basizität der eingesetzten substituierten Aniline waren jedoch längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen erforderlich.



	A	B	L	Schmp.	Umkrist. aus
3a	NO ₂	H	Ph	118–119°	Äthanol (95proz.)
b	NO ₂	H	CO ₂ C ₂ H ₅	123–124°	Isopropylalkohol
c	NO ₂	H	H	137–138°	Äthanol (95proz.)
d	NO ₂	Cl	Ph	114–115°	Methanol
e*)	H	NO ₂	Ph	—	—
f	AcNH	H	Ph	111–112°	Leichtpetroleum/ Benzol
g	AcNH	H	CO ₂ C ₂ H ₅	128–129°	Isopropylalkohol/ Petroläther (60–80°)

*) Lediglich durch IR- und NMR-Spektren charakterisiert.

Die Acylierung zu **4** im nichtbasischen Medium nach Sheehan und Bose⁵) gelang in den meisten Fällen nicht. Erfolg brachte Erhitzen von **3** mit den überschüssigen Halogenacetylhalogeniden auf 80–130°.



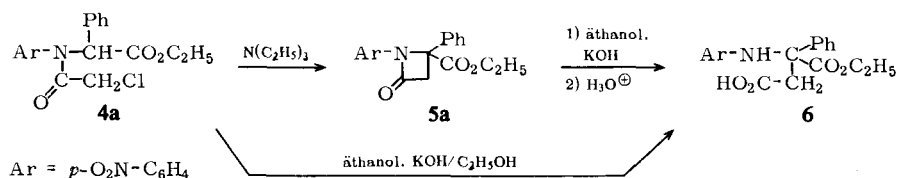
	A	B	X	Y	L	Schmp.	Umkrist. aus
4a	NO ₂	H	H	H	Ph	131–132°	Äthanol (95proz.)
b	NO ₂	H	H	Cl	Ph	136–137°	Äthanol (95proz.)
c	NO ₂	H	Cl	Cl	Ph	124–125°	Äthanol (95proz.)
d	NO ₂	H	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	77–78°	Äthanol (95proz.)
e	NO ₂	H	H	Cl	CO ₂ C ₂ H ₅	111–112°	Äthanol (95proz.)
f	NO ₂	H	H	H	H	109–110°	Äthanol (95proz.)
g	NO ₂	H	Cl	Cl	H	130–131°	Äthanol (95proz.)
h	NO ₂	Cl	H	H	Ph	119–120°	Methanol
i	H	NO ₂	H	H	Ph	142–143°	Methanol
j	AcNH	H	H	H	Ph	123–124°	Benzol
k	AcNH	H	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	112–114°	Cyclohexan

⁹) B. G. Chatterjee, V. V. Rao und B. N. Mazumdar, J. org. Chemistry **30**, 4101 (1965).

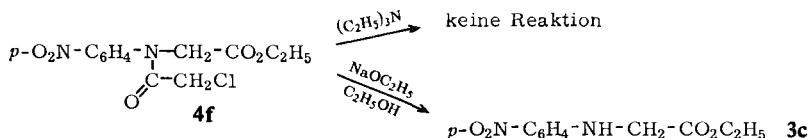
¹⁰) B. G. Chatterjee, V. V. Rao, S. K. Roy und H. P. S. Chawla, Tetrahedron [London] **1967**, 492.

Durch die *p*-Nitrogruppe werden die Amid-C=O-IR-Frequenzen der Halogenacetamide **4** gegenüber den *N*-Phenyl-Verbindungen erhöht (**4a** 1695, **4j** 1667/cm). Abnahme der *p*- π -Wechselwirkung zwischen N- und C=O-Gruppe durch Einbeziehung des *N*-*p*-Orbitals in das Nitrophenyl- π -Elektronensystem erklärt diesen Befund.

4a und **b** cyclisieren mit Triäthylamin glatt zu den Lactamen **5a** und **b**. Ohne eine *p*-Nitrophenylgruppe gelang der Ringschluß unter diesen Bedingungen nicht¹¹⁾; man mußte äthanol. KOH-Lösung verwenden⁸⁾. Mit dieser Base wird die Amidbindung im Nitrophenylderivat **5a** dagegen gleich gespalten. Die Konstitution des entstandenen Phenylalanin-Derivats **6** folgt aus den IR- und NMR-Spektren. Diese Ringspaltung bestätigt den oben aus der IR-C=O-Bande abgeleiteten stärkeren „Carbonyl“-Charakter der Amid-C=O-Gruppe.



In **4f** wird die Methylengruppe durch die Nitrophenylgruppe nicht genügend aktiviert: Mit Triäthylamin erfolgt kein Ringschluß. Gibt man eine starke Base wie Natriumäthylat zu, so wird die Amidbindung zu **3c** gespalten.



Ersetzt man dagegen eines der Methylene protonen in **4f** durch eine zweite Äthoxycarbonyl-Funktion wie in **4d**, so ist die Cyclisierung zu **5d** in wenigen Minuten beendet.

Wie bei den Amidien **4** liegen die C=O-Absorptionen bei den β -Lactamen **5** durch den Elektronenzug der *N*-[*p*-Nitro-phenyl]-Gruppe bei etwas höheren Frequenzen als ohne Nitro-Gruppe: **5a** ν C=O um 1790/cm gegenüber 1739–1770/cm bei *N*-phenyl-substituierten Lactamen¹²⁾.

Die aufgeführten Reaktionen und IR-Daten zeigen, daß

- die drei Valenzen des Stickstoffs und die Ring-Carbonylgruppe coplanar liegen und
- auch der *N*-Arylring, wenn er *p*-nitrosubstituiert ist, in der Ebene der drei Stickstoffvalenzen liegt und die Konjugation über das *p*-Orbital am N bis zur Lactam-CO-Gruppe reicht.

Aus rein spektroskopischen Daten zogen *Manhas, Jeng* und *Bose*¹³⁾ kürzlich die gleichen Schlüsse.

¹¹⁾ *A. K. Bose, B. N. G. Mazumdar* und *B. G. Chatterjee*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3282 (1960).

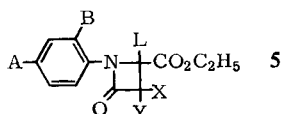
¹²⁾ *B. G. Chatterjee, V. V. Rao* und *B. N. G. Mazumdar*, *J. org. Chemistry* **30**, 4102 (1965).

¹³⁾ *M. S. Manhas, S. Jeng* und *A. K. Bose*, *Tetrahedron* [London] **1968**, 1237.

Diesen Folgerungen entsprechend sollten *N*-[2-Chlor-4-nitro-phenyl]- und *N*-[2-Nitro-phenyl]-Substituenten in den Halogenacetaminoestern **4** (**4h**, **4i**) die Coplanarität vermindern. Die herabgesetzte Aktivierung des Methinwasserstoffs und die verminderte *N*-*p*-Aryl- π -Wechselwirkung sollten im Verhalten gegenüber verschiedenen starken Basen zum Ausdruck kommen. In der Tat tritt Cyclisierung von **4h** zu **5h** nicht mit Triäthylamin, sondern nur mit Äthanol. KOH-Lösung ein. Daß dies durch sterische Behinderung der Coplanarität zwischen *N*-Aryl und den *N*-Valenzen und nicht durch elektronische Wirkung des Chlors in 2-Stellung bedingt ist, zeigt das völlig gleiche Verhalten von **4i** mit einer 2-Nitrogruppe. Auch **4i** cyclisiert nur mit KOH/C₂H₅OH.

Die Lactam-CO-Bande im IR-Spektrum von **5h** bestätigt mit der Verschiebung nach kleineren Wellenzahlen (1776/cm gegenüber 1790/cm bei den *N*-[4-Nitro-phenyl]-acetidinonen) die sterisch bedingte Nichtcoplanarität von *N*-Chlornitrophenyl-Gruppe und N—C=O-System.

Weiter untersuchten wir die Wirkung der Chloratome im *N*-Acyrest der Aminosäureester **4** auf die Ringbildung. Während sich die 3-mono-chlorsubstituierten Azetidinone **5b** und **e** leicht aus **4b** und **e** in Gegenwart von Triäthylamin bilden, cyclisiert das Trichlorderivat **4c** nicht. Die sehr langsame HCl-Entwicklung zeigt an, daß die Annäherung des durch Abspaltung des Methinwasserstoffs entstandenen Carbanions an die voluminöse Trichlormethylgruppe behindert ist. Auch bei α - β -Eliminierungen fördern drei Chloratome am β -C-Atom die Bildung des Olefins¹⁴. **5c** ließ sich nur herstellen durch Cyclisierung von **4c** mit dem stark basischen Anionenaustauscher Rexyn-201 (OH⁻-Form) in wasserfreiem Äthanol. Die Struktur des mit **4c** verunreinigten Produktes wurde spektroskopisch gesichert, da es sich nicht durch Kristallisation rein gewinnen ließ.

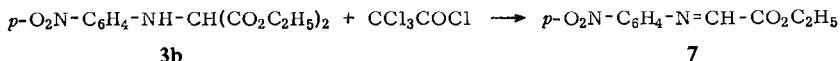


	A	B	X	Y	L	Schmp.	Umkrist. aus
5a	NO ₂	H	H	H	Ph	88–89°	Isopropylalkohol
b	NO ₂	H	H	Cl	Ph	106–107°	Äthanol
c	NO ₂	H	Cl	Cl	Ph	96–99°	—
d	NO ₂	H	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	66–67°	Methanol/Petroläther (40–60°)
e *)	NO ₂	H	H	Cl	CO ₂ C ₂ H ₅	—	—
h *)	NO ₂	Cl	H	H	Ph	—	—
i	H	NO ₂	H	H	Ph	67–68°	Äthanol/Petroläther (40–60°)
j	AcNH	H	H	H	Ph	157–158°	Äthanol/Petroläther (40–60°)
k	AcNH	H	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	190–191°	Äthanol

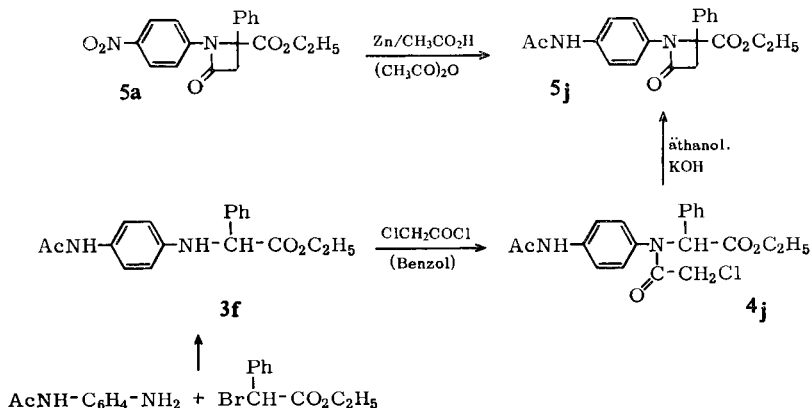
*) Identifiziert durch die IR- und NMR-Spektren.

¹⁴) S. J. Cristol, N. L. Hause, A. J. Quant, H. W. Miller, K. R. Eilar und J. S. Meek, J. amer. chem. Soc. **74**, 3333 (1952).

3b ließ sich bei 130° nicht trichloracetylieren. Behandlung mit Trichloracetylchlorid bei 140–150° lieferte ein kristallisiertes Produkt, dessen Struktur **7** durch die IR- und NMR-Spektren nahegelegt wird.



Die *N*-[4-Nitro-phenyl]-azetidinone **5a** und **d** ließen sich glatt und in guten Ausbeuten mit Zinkstaub/Eisessig/Acetanhydrid in Gegenwart von Triäthylamin zu den *N*-[4-Acetamino-phenyl]-azetidinonen **5j** und **k** reduzieren. Deren Strukturen sowie die der Ausgangs-Nitrophenylverbindungen werden durch unabhängige Synthesen von **5j** und **5k** bestätigt.



Unser Dank gilt Herrn Prof. *Ajay K. Bose*, Steven's Institute of Technology, Hoboken, N. J., USA, für die Aufnahme der IR- und NMR-Spektren und für seine wertvolle Hilfe. Herrn Dr. *J. Trojanek* vom Research Institute of Natural Drugs, Prag, Tschechoslowakei, und Herrn Dr. *H. P. S. Chawla* vom Central Drugs Research Institute, Lucknow, danken wir für die freundliche Ausführung der Mikroanalysen. Ferner sind wir den maßgebenden Stellen des *IIT-Kharagpur* dankbar für die Erlaubnis, unsere Forschungen ausführen zu können.

Beschreibung der Versuche

Die im Gallenkamp-Apparat bestimmten Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die NMR-Spektren nahmen wir mit dem Varian A 60 (Tetramethylsilan innerer Standard), die IR-Spektren in Nujol mit dem Perkin-Elmer-Gerät 137 auf.

2-Phenyl-N-[4-nitro-phenyl]-glycin-äthylester (3a): 28,0 g *p*-Nitro-anilin und 25 g α -Brom-phenylethylsäure-äthylester wurden bei 70–80°/5 Torr 4 Tage erhitzt. Nach Zerkleinern wurde die harte kristalline Masse mit 250 ccm absol. Benzol extrahiert, das *p*-Nitro-anilin-hydrobromid (22 g) abfiltriert und die Benzollösung unter leicht vermindertem Druck eingedampft: 27 g (90%) **3a**, aus Äthanol 25 g blaß-braungelbe Oktaeder mit Schmp. 118–119°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (300.3) Ber. C 64.00 H 5.33 N 9.33 Gef. C 64.48 H 5.76 N 9.21
IR: NH 3448, CO Ester 1724/cm.

2-Phenyl-N-[4-nitro-phenyl]-N-chloracetyl-glycin-äthylester (4a): Unter Feuchtigkeitsabschluß wurden 2,2 g **3a** mit 2,2 ccm *Chloracetylchlorid* 4 Stdn. auf 130–140° erhitzt. Dann

war die bei 80° beginnende HCl-Entwicklung beendet. Nach Kühlen goß man auf 100 g zerstoßenes Eis und riech, bis das Produkt fest wurde. Aus Methanol farblose Prismen, Schmp. 131–132°.

$C_{18}H_{17}ClN_2O_5$ (376.5) Ber. C 57.37 H 4.53 N 7.44 Gef. C 57.42 H 4.59 N 7.74

IR: CO Ester 1739, CO Amid 1695/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 3.1 (breit), Phenyl-H (5 H); 3.7 (s), Methin-H (1); 5.8–6.2 (Quadruplett), $-CH_2-$ (2); 6.45 (s), CH_2Cl (2); 9.0 (t), CH_3 (3); 2–3 (verbreitertes Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4).

2-Phenyl-N-[4-nitro-phenyl]-N-dichloracetyl-glycin-äthylester (4b): Analog gaben 5.0 g **3a** mit 5.0 ccm *Dichloracetylchlorid* bei 140° während 4 Stdn. 6.5 g (98%) eines pulverförmigen weißen Feststoffes, der aus Äthanol 5.0 g farblose Kuben vom Schmp. 136–137° lieferte.

$C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_5$ (411.0) Ber. C 52.55 H 3.89 N 6.82 Gef. C 52.60 H 3.59 N 7.41

IR: CO Ester 1739, CO Amid 1695/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 1.8–2.8 (breit), arom. H (9); 3.7 (s), $CHCl_2$ (1); 4.3 (s), Methin-H (1); 5.7 (Quadruplett), $-CH_2-$ (2); 8.5 (t), CH_3 (3).

2-Phenyl-[4-nitro-phenyl]-N-trichloracetyl-glycin-äthylester (4c): Wie bei **4a** aus 5.0 g **3a** in 4 Stdn. über 150° mit 10 ccm *Trichloracetylchlorid*. Im Kühlschrank fielen über Nacht 6.5 g (89%) eines weißen Pulvers aus. Aus Äthanol 5.5 g farblose Prismen, Schmp. 124–125°.

$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O_5$ (445.5) Ber. C 48.45 H 3.37 N 6.28 Gef. C 48.37 H 3.86 N 6.37

IR: CO Ester 1739, CO Amid 1695/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 2.0–3.0 (breit), arom. H (9); 3.8 (s), Methin-H (1); 5.7 (Quadruplett), $-CH_2-$ (2); 8.75 (t), CH_3 (3).

4-Oxo-2-phenyl-1-[4-nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-azetidin (5a): 3.55 g **4a** in 40 ccm absol. Benzol und 5 ccm *Triäthylamin* ließen wir im verschlossenen Gefäß 48 Stdn. stehen, erhitzen dann 4 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß und filtrierten 1.24 g (99%) *Triäthylaminhydrochlorid* ab. (Durch einen größeren Überschuß *Triäthylamin* läßt sich die Reaktionszeit drastisch verkürzen.) Das Filtrat wurde mit 2*n* HCl und Wasser gewaschen, mit Kohle behandelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Abdestillieren des Benzols lieferte 2.8 g (87%) eines blaßgelben viskosen Öls, das beim Stehenlassen langsam kristallisierte. Aus Isopropylalkohol 2.6 g blaßgelbe Kristalle mit Schmp. 88–89°.

$C_{18}H_{16}N_2O_5$ (340.0) Ber. C 63.52 H 4.71 N 8.23 Gef. C 63.91 H 4.88 N 8.08

IR: CO β -Lactam 1786, CO Ester 1754/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 2.1–3.0 (m, breit), arom. H (9); 6.0–6.4 (Quadruplett), $-CH_2-$ Ester (2); 6.6 und 7.2 Lactam-H (2); 9.0–9.4 (t), CH_3 (3).

3-Chlor-4-oxo-2-phenyl-1-[4-nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-azetidin (5b): 3.0 g **4b** in 30 ccm absol. Benzol wurden mit 9 ccm *Triäthylamin* 4 Tage im verschlossenen Gefäß stehen gelassen, dann 1.0 g (100%) *Triäthylaminhydrochlorid* abfiltriert, die Benzolphase wie bei **5a** behandelt und das erhaltene Öl 2 Monate unter Äthanol im Kühlschrank belassen: 2.8 g (99%) Kristalle. Nach mehrmaligem Umkristallisieren (Äthanol) gelbe Oktaeder, Schmp. 106–107°.

$C_{18}H_{15}ClN_2O_5$ (374.5) Ber. C 57.67 H 4.01 N 7.47 Gef. C 57.40 H 4.04 N 7.38

IR: CO β -Lactam 1786, CO Ester 1739/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 1.8–2.5 (Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4); 2.7 (s), C_6H_5 (5); 4.45 (s), Ring-H (1); 5.5–6.0 (Quadruplett), $-CH_2-$ (2); 8.6–9.0 (t), CH_3 (3).

3.3-Dichlor-4-oxo-2-phenyl-1-[4-nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-azetidin (5c): 1.0 g **4c** in 100 ccm absol. Äthanol wurden im verschlossenen Gefäß mit 2.0 g Rexyn-201 (gewaschen mit verd. Natronlauge, bis die Waschwässer Cl- und SO₄-frei waren, dann mit Wasser, bis keine OH-Ionen mehr nachweisbar waren, und schließlich mit Methanol; Trockensaugen) 24 Stdn. gerührt. Das Filtrat lieferte beim Eindampfen einen gelben Rückstand, der nach einem Monat unter 40 ccm Cyclohexan im Kühlschrank einen nicht ganz farblosen Feststoff mit Schmp. 96–99° gab, der nicht weiter gereinigt werden konnte. Ausb. 0.45 g (50%).

IR: CO β-Lactam 1802, CO Ester 1754/cm.

NMR (CDCl₃): τ 2.2–3.2 (m), arom. H (9); 5.9–6.3 (Quadruplett), –CH₂– (2); 9.1–9.35 (t), CH₃ (3).

N-[4-Nitro-phenyl]-glycin-äthylester (3c): 6.90 g *p*-Nitro-anilin wurden gut mit 4.17 g frisch hergestelltem *Bromessigsäure-äthylester* vermischt und lieferten bei 70–80°/40 Torr nach 24 Stdn. einen harten Kuchen, der beim Aufarbeiten 5.5 g (100%) *p*-Nitro-anilin-hydrobromid gab. Das benzol. Filtrat hinterließ beim Destillieren eine gelbe Paste; aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 137–138°, Ausb. 4.60 g (82%).

C₁₀H₁₂N₂O₄ (224.0) Ber. C 53.58 H 5.36 N 12.50 Gef. C 53.66 H 5.66 N 12.50

IR: NH 3390, CO Ester 1724/cm.

N-[4-Nitro-phenyl]-N-chloracetyl-glycin-äthylester (4f): 4.0 g **3c** und 8 ccm *Chloracetylchlorid* erhitzen wir 3 Stdn. auf 80° (heftige HCl-Entwicklung), dann 15 Min. auf 130°, kühlen und gossen auf Eis. Die abgeschiedene Paste kristallisierte beim Verreiben mit 10 ccm Methanol, Ausb. 3.42 g (70%), Schmp. 102–105°; aus Äthanol Schmp. 109–110°.

C₁₂H₁₃ClN₂O₅ (300.5) Ber. N 9.30 Gef. N 8.84

IR: CO Amid 1695, CO Ester 1754/cm.

Versuch der Cyclisierung von 4f mit Triäthylamin und Natriumäthylat: Wir ließen 1.0 g **4f** in 25 ccm absol. Benzol mit *Triäthylamin* stehen oder kochten 1 Stde. oder fügten überschüss. Amin zu: Keine HCl-Eliminierung.

1.0 g **4f** in 25 ccm absol. Äthanol und 1 Moläquiv. *Natriumäthylat* wurden gerührt, das Gefäß verschlossen und gekühlt. Nach 1 Stde. hatten sich gelbe Nadelchen abgeschieden, Schmp. 137°, keine Schmp.-Depression mit **3c**.

p-Nitro-anilinomalonsäure-diäthylester (3b): 14.0 g *p*-Nitro-anilin und 12 g *Brommalonsäure-diäthylester* wurden 30 Tage bei 70°/5 Torr gehalten. Täglich wurde einmal abgekühlt und das Vakuum neu eingestellt. Wir erhielten nach der üblichen Aufarbeitung mit Benzol 9.0 g (80%) *p*-Nitro-anilin-hydrobromid, verdampften das Filtrat nach Behandeln mit Kohle zu einer orangefarbenen Paste, die beim Verreiben mit eiskaltem Äthanol zu einem gelben Pulver kristallisierte, 6.0 g (40%), Schmp. 120–122°, aus Isopropylalkohol Schmp. 123–124°.

C₁₃H₁₆N₂O₆ (296.0) Ber. C 52.75 H 5.40 N 9.45 Gef. C 52.65 H 5.70 N 9.32

IR: NH 3390, CO Estergruppen (mit Schulter) 1754, 1739/cm.

N-[4-Nitro-phenyl]-N-chloracetyl-aminomalonsäure-diäthylester (4d): 6.0 g **3b** und 8 ccm *Chloracetylchlorid* wurden 4 Stdn. bei 125° unter Rückfluß erhitzt, dann gekühlt und in 30 ccm kaltes Äthanol gegossen. Die Lösung erwärmte sich, wurde heiß schnell mit Kohle behandelt, filtriert und über Nacht in den Kühlschrank gestellt: 4.0 g (54%) **4d**, aus Äthanol Schmp. 76–77°.

C₁₅H₁₇ClN₂O₇ (372.5) Ber. C 48.30 H 4.56 N 7.52 Gef. C 48.43 H 4.90 N 7.43

IR: CO Ester 1770, 1739, CO Amid 1695/cm.

NMR (CDCl₃): τ 2–2.5 (Quadruplett), –C₆H₄– (4); 5.85–6.15 (Quadruplett), –CH₂– Ester (4); 9.0–9.2 (t), CH₃ (6); 6.7 (s), CH₂Cl (2); 2.8 (s), Methin-H (1).

N-[4-Nitro-phenyl]-*N*-dichloracetyl-aminomalonsäure-diäthylester (**4e**): Schmp. 111–112°.

$C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_7$ (407.0) Ber. C 44.25 H 3.93 N 6.88 Gef. C 44.23 H 3.91 N 6.81

IR: CO Ester 1770, 1754, CO Amid 1695/cm.

NMR (Aceton): τ 2.0–2.7 (m), $-C_6H_4-$ (4); 4.6 (s), $CHCl_2$ (1); 4.9 (s), Methin-H (1); 6.0–6.4 (Quadruplett), $-CH_2-$ (4); 8.2 (Aceton); 9.0–9.25 (t), CH_3 (6).

3-Chlor-4-oxo-1-[4-nitro-phenyl]-2.2-bis-äthoxycarbonyl-azetidin (**5e**): 5.0 g **4e** wurden in der üblichen Weise 4 Tage mit Triäthylamin umgesetzt. Das erhaltene blaßgelbe Öl, 4.6 g (100%), wurde auch nach längerem Kühlen nicht fest. Beim Versuch der Destillation zersetzte es sich. Nach Trocknen bei 0.1 Torr bei Raumtemp. nahmen wir die Spektren auf.

IR (Neat): CO β -Lactam 1802, CO Ester 1770, 1754/cm.

NMR (CCl_4): τ 1.85–2.5 (breites Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4); 4.5 (s), $\text{>}CHCl$ (1); 5.5 bis 5.85 (Quadruplett), $-CH_2-$ (4); 8.55–8.85 (t), CH_3 (6).

4-Oxo-1-[4-nitro-phenyl]-2.2-bis-äthoxycarbonyl-azetidin (**5d**): Beim Zusammengeben von 1.5 g **4d** in 15 ccm absol. Benzol und 4.5 ccm Triäthylamin hatte sich nach wenigen Min. ein dicker Niederschlag von Triäthylaminhydrochlorid (0.54 g, 98%) abgeschieden (Temperaturerhöhung). Das Filtrat gab nach den üblichen Reinigungen und nach Destillation 1.15 g (66%) farblose Kristalle. Aus Methanol/Petroläther (40–60°) farblose Würfel mit Schmp. 66–67°.

$C_{15}H_{16}N_2O_7$ (336.0) Ber. C 53.55 H 4.76 N 8.34 Gef. C 53.60 H 4.86 N 8.50

IR: CO β -Lactam 1786, CO Ester (Schulter) 1739/cm.

4-Oxo-1-[4-acetamino-phenyl]-2.2-bis-äthoxycarbonyl-azetidin (**5k**)

a) 400 mg **5d** in 10 ccm Eisessig wurden mit 400 mg Zinkstaub, 5 ccm Acetanhydrid (p. a.) und einem Tropfen Triäthylamin im verschlossenen Gefäß 18 Stdn. gerührt. Dann kochten wir auf, filtrierten, gossen in Wasser, schüttelten die milchige Lösung mit Äther, wuschen die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat säurefrei, wuschen mit Wasser, trockneten über $MgSO_4$ und destillierten bis auf die Hälfte ab. Im Kühlschrankschieden sich 100 mg **5k** mit Schmp. 190–191° ab. Keine Schmp.-Depression mit dem Produkt nach b), übereinstimmende IR-Spektren.

b) Zu 1.0 g **4k** (s. unten) in 25 ccm absol. Benzol gaben wir 3.0 ccm Triäthylamin, ließen das verschlossene Gefäß über Nacht stehen, kühlten dann $1/2$ Stde. auf 0°, filtrierten und wuschen mit Wasser frei von Triäthylaminhydrochlorid. Nach Trocknen bei 100° 0.65 g (70%) **5k**, Schmp. 188–190°. Aus Äthanol farblose Nadeln mit Schmp. 190–191°.

$C_{17}H_{20}N_2O_6$ (348.0) Ber. C 58.62 H 5.74 N 8.04 Gef. C 57.71 H 5.70 N 7.93

IR: NH 3333, CO β -Lactam 1770, CO Ester 1754, 1739, CO Amid 1681/cm.

NMR (DMSO): τ 0.1 (1000 Hz), NH; 2.4–2.8 (500 Hz, Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4); 5.5–5.85 (Quadruplett), $-CH_2-$ Ester (4); 6.35 (s), $-CH_2-$ Ring (2); 8.0 (s), CH_3CO (3); 8.7–8.85 (t), CH_3 Ester (6).

4-Oxo-2-phenyl-1-[4-acetamino-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-azetidin (**5j**)

a) Wie vorstehend unter a) aus 500 mg **5a** in 10 ccm Eisessig und 3 ccm Acetanhydrid mit 500 mg Zinkstaub. Die beim Eingießen in Wasser/Eis erhaltene Paste wurde an der Luft getrocknet und wurde beim Anreiben mit Petroläther fest. Aus Äthanol/Petroläther Nadeln mit Schmp. 157–158°, Ausb. 140 mg (28%). Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit dem Produkt nach b).

b) 2 Min. nach Zusammengeben von 500 mg **4j** (s. unten) in 30 ccm Äthanol und 0.72 ccm (1 Moläquiv.) äthanol KOH-Lösung (5 g KOH in 50 ccm Lösung) hatte sich Kaliumchlorid

abgeschieden, und weitere 0.2 ccm Alkalilösung wurden zugegeben. Wir ließen 15 Min. stehen, säuerten mit verd. Essigsäure sorgfältig bis zum Neutralpunkt an (1 Tropfen Überschuß!), destillierten das Äthanol unter vermindertem Druck auf dem Wasserbad ab, nahmen den Rückstand in Äther auf, wuschen mehrmals mit Wasser, trockneten über $MgSO_4$ und destillierten. Ausb. 350 mg (77%) **5j**, aus Äthanol/Petroläther (zweimal) 200 mg farblose Nadeln mit Schmp. 157–158°.

$C_{20}H_{20}N_2O_4$ (352.0) Ber. C 68.18 H 5.68 N 7.95 Gef. C 68.33 H 5.56 N 7.82

IR: NH 3390, CO β -Lactam 1770, CO Ester 1739, CO Amid 1667/cm.

4-Acetamino-anilinomalonsäure-diäthylester (3g): Darstellung nach dem üblichen Verfahren bei 70–80° unter vermindertem Druck aus 15 g *p*-Amino-acetanilid und 12 g Brommalonester. Ausb. 12.5 g (80%), aus Isopropylalkohol/Petroläther (60–80°) Schmp. 128–129°.

$C_{15}H_{20}N_2O_5$ (308.0) Ber. C 58.45 H 6.50 N 9.10 Gef. C 58.87 H 6.41 N 8.86

IR: NH 3448, 3333, CO Ester 1786, 1754, CO Amid 1653/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 1.9 (s), CONH (1); 2.6–3.6 (Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4); 5.25 (s, breit), NH $-CH(CO_2R)_2$ (2); 5.6–5.96 (Quadruplett), $-CH_2-$ Ester (4); 8.0 (s, scharf), CH_3CO (3); 8.7–8.9 (t), CH_3 Ester (6).

N-[4-Acetamino-phenyl]-N-chloracetyl-aminomalonsäure-diäthylester (4k): 3.1 g **3g**, 30 ccm Benzol und 3.1 ccm Chloracetylchlorid wurden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Übliche Aufarbeitung und Abdestillieren des Benzols lieferten 3.5 g (92%) **4k** als Öl, das sich beim Trocknen unter vermindertem Druck in eine opake Paste umwandelte, die direkt weiterumgesetzt wurde. Einen Teil der Paste kochten wir mit Cyclohexan und erhielten aus der klaren Lösung nach Kühlen und Reiben ein Pulver vom Schmp. 112–114°. Es gelang nicht, die Verbindung analytisch rein zu erhalten.

IR: NH 3333, CO Ester 1770, 1754, CO Amid 1681, 1653/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 2.0 (s, breit), CONH (1); 2.25–2.85 (Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4); 4.6 (s), $-CH(CO_2R)_2$ (1); 5.7–6.05 (Quadruplett), $-CH_2-$ Ester (4); 6.10 (s), CH_2Cl (2); 7.80 (s), CH_3CO (3); 8.7–8.95 (t), CH_3 Ester (6).

2-Phenyl-N-[4-acetamino-phenyl]-glycin-äthylester (3f): 5.0 g frisch dest. α -Brom-phenyl-essigsäure-äthylester und 6.3 g umkristallisiertes *p*-Amino-acetanilid (BDH) gaben 4.8 g (99%) *p*-Acetamino-anilin-hydrobromid und nach Extraktion mit Cyclohexan 3.0 g (46%) **3f** mit Schmp. 109–110°. Aus Petroläther/Benzol Schmp. 111–112°.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312.0) Ber. C 69.20 H 6.41 N 8.98 Gef. C 69.53 H 6.25 N 9.10

IR: NH 3333, CO Ester 1724, CO Amid 1653/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 2.5–3.0 (m), arom. H (9); 3.5, 3.7 (je s), NH (2); 5.0 (s), Methin-H (1); 5.7–6.1 (Quadruplett), $-CH_2-$ Ester (2); 8.0 (s), CH_3CO (3); 8.7–9.0 (t), CH_3 Ester (3).

2-Phenyl-N-[4-acetamino-phenyl]-N-chloracetyl-glycin-äthylester (4j): 1.0 g **3f** gab mit Chloracetylchlorid in Benzol wie oben 1.24 g (100%) **4j** mit Schmp. 121–123°. Aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 123–124°.

$C_{20}H_{21}ClN_2O_4$ (388.5) Ber. N 7.22 Gef. N 7.24

IR: NH 3448, CO Ester 1739, CO Amid 1709, 1667/cm.

2-Phenyl-N-[4-nitro-phenyl]-asparaginsäure- α -äthylester (6): 0.20 g **4a**, Schmp. 131°, wurden in 25 ccm Äthanol bei 30° gelöst und dazu unter Rühren 10proz. äthanol. KOH-Lösung

getropft, bis die Lösung alkalisch war (ca. 0.3 ccm). Sofort fiel ein dicker gelber Niederschlag. Nach 15 Min. filtrierten wir, wuschen zweimal mit 2 ccm Wasser, dann mit 2 ccm Äthanol und trockneten bei 80°.

IR: NH 3448, CO Ester 1739, CO Carboxylat-Ion 1409/cm.

Nach Suspension des *Kaliumsalzes* zwischen Wasser und Äther setzten wir 6*n* HNO₃ zu, wuschen die Ätherphase mit Wasser säurefrei, trockneten über MgSO₄ und erhielten beim Destillieren einen blaßgelben Feststoff. Aus Benzol/Cyclohexan Pulver mit Schmp. 168–170°, Ausb. 0.14 g (75%). Die Verbindung konnte nicht analysenrein erhalten werden.

IR: OH, NH 3333, CO Ester u. CO₂H 1739, 1724, CO₂-Anion sehr schwach 1409/cm.

NMR (CDCl₃): τ 1.9, 2.1, 2.5, 3.4, 3.7, arom. H (9); 2.7 (s), NH (1); 5.5–5.9 (Quadruplett), –CH₂– Ester (2); 8.6, 8.7, 8.8 (abgestuftes t), CH₃+CH₂CO₂H (5).

2-Phenyl-N-[2-chlor-4-nitro-phenyl]-glycin-äthylester (3d): 28.8 g *2-Chlor-4-nitro-anilin* (BDH) und 20.8 g *α-Brom-phenylelessigsäure-äthylester* lieferten nach 7 Tagen bei 80°/5 Torr 16 g (60%) **3d**, Schmp. 110–112°. Aus Methanol gelbe Nadeln mit Schmp. 114–115°.

C₁₆H₁₅ClN₂O₄ (334.5) Ber. C 57.40 H 4.49 N 8.37 Gef. C 57.46 H 3.86 N 8.20

IR: NH 3390, CO Ester 1739/cm.

2-Phenyl-N-[2-chlor-4-nitro-phenyl]-N-chloracetyl-glycin-äthylester (4h): Aus 2.0 g **3d** mit *Chloracetylchlorid* bei 130° nach 4 Stdn. Beim Eingießen in Methanol bildeten sich 2.0 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 116–117°, aus Methanol Schmp. 119–120°.

C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₅ (411.0) Ber. N 6.81 Gef. N 6.77

IR: CO Amid 1686, CO Ester 1736/cm.

4-Oxo-2-phenyl-1-[2-chlor-4-nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-azetidin (5h): Zu 1.14 g **4h** in 20 ccm Äthanol wurden bei 30° 2 ccm 10proz. äthanol. KOH-Lösung gegeben. Nach 15 Min. waren 90% KCl ausgefallen. Die *β-Lactam*-Lösung gab nach sorgfältigem Ansäuern mit Essigsäure und Aufarbeiten wie üblich 0.80 g (90%) gelbes Öl, das bei 40°/0.5 Torr 4 Stdn. getrocknet wurde.

IR: CO Lactam 1776, CO Ester 1739/cm.

2-Phenyl-N-[2-nitro-phenyl]-glycin-äthylester (3e): 24.0 g *o-Nitro-anilin* und 21.5 g *α-Brom-phenylelessigsäure-äthylester* wurden, innig gemischt, 7 Tage bei 80°/15 Torr gehalten. Die übliche Aufarbeitung mit Benzol lieferte 16.5 g (88%) *o-Nitro-anilin-hydrobromid* und ein braunes viskoses Öl, das auch nicht beim Kühlen fest wurde. Wir nahmen es deshalb in Äthanol auf, behandelten mit Kohle, entfernten das Äthanol und überführten das Öl in einen Apparat mit Kühlfinger. In 12 Stdn. bei 110°/5 Torr sammelte sich der nicht umgesetzte Bromester im Auffanggefäß und das nicht umgesetzte Nitroanilin in orangefarbenen Nadeln am Kühlfinger, während **3e** als orangefarbenes Öl verblieb, das nicht weiter gereinigt wurde. Ausb. 18.5 g (74%).

IR (Neat): NH 3448, CO Ester 1739/cm.

2-Phenyl-N-[2-nitro-phenyl]-N-chloracetyl-glycin-äthylester (4i): 8.0 g **3e** und 10 ccm *Chloracetylchlorid* wurden 5 Stdn. auf 100–110° erhitzt (Luftkühler). Dann wurde 15 Min. auf 120° gebracht, gekühlt und in 25 ccm eiskaltes Methanol gegossen. Sofort begann **4i** zu kristallisieren, nach 12 Stdn. 5.0 g (55%) mit Schmp. 140–142°. Aus Methanol farblose Plättchen, Schmp. 142–143°.

C₁₈H₁₇ClN₂O₅ (376.5) Ber. N 7.44 Gef. N 7.63

IR: CO Ester 1739, CO Amid 1667/cm.

4-Oxo-2-phenyl-1-[2-nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-azetidin (5i): 3.0 g **4i** in 45 ccm absol. Äthanol wurden bei 50° unter Rühren mit 4.6 ccm 10proz. äthanol. *KOH*-Lösung versetzt. Anschließend kühlten wir auf 25°, gaben 1 ccm Alkali zu und ließen 30 Min. stehen. 0.93 g (90%) *KCl* fielen aus. Nach genauer Neutralisation (1 Tropfen Überschuß!) mit Essigsäure und üblicher Aufarbeitung erhielten wir 2.45 g gelbes Öl, das nach 7 Tagen im Kühlschrank fest geworden war. Aus Methanol farblose Nadeln mit Schmp. 66–67°.

$C_{18}H_{16}N_2O_5$ (340.0) Ber. C 63.52 H 4.71 N 8.23 Gef. C 64.01 H 4.44 N 8.28

IR: CO Lactam 1770, CO Ester 1739/cm.

Glyoxylsäure-äthylester-[4-nitro-anil] (7): 3.0 g *p*-Nitro-anilinomalonsäure-diäthylester (**3b**) wurden mit 6 ccm *Trichloracetylchlorid* 6 Stdn. bei 150° unter Rückfluß erhitzt. Nach Eingießen in Wasser schied sich ein Öl ab, das beim Kratzen fest wurde. Wiederholte Umkristallisationen aus Äthanol ergaben **7** in wechselnden Ausbeuten (10–30%), Schmp. 206°.

$C_{10}H_{12}N_2O_4$ (224.0) Ber. C 54.05 H 4.50 N 12.61 Gef. C 51.56 H 3.92 N 11.10

IR: 1739, 1709, 1613, 1600, 1515, 1493, 1471, 1351, 1299, 1266, 1205, 1149, 1111, 1020, 917, 862, 758, 741, 694/cm.

NMR ($CDCl_3$): τ 1.6–2.5 (Quadruplett), $-C_6H_4-$ (4); 4.75 (s), $=CH-$; 5.5–5.85 (Quadruplett), $-OCH_2-$ (2); 8.5–8.75 (t), CH_3 (3).

Im Gegensatz zu den Spektren erlaubt die Mikroanalyse keine endgültigen Schlußfolgerungen.

[379/68]