

202. Zur Photocyclisierung von *N*-Phenacylformamiden

von Hansuli Wehrl

Departement Forschung, Division Pharma, Ciba-Geigy AG, CH-4000 Basel

(9.IX.80)

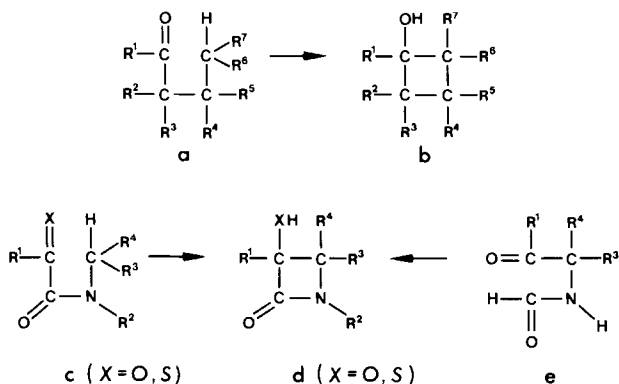
UV. Irradiation of *N*-Phenacylformamides

Summary

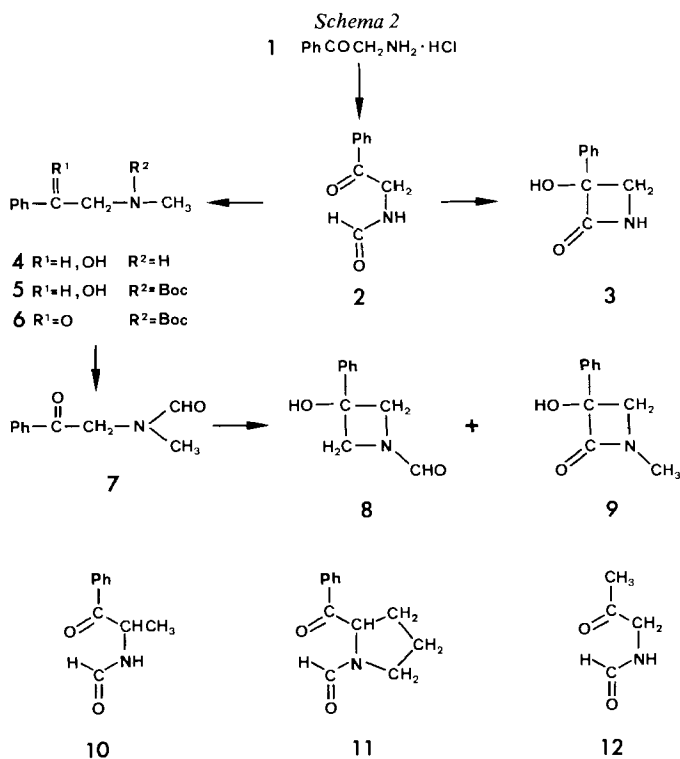
UV. irradiation of suitable *N*-phenacylformamides (e.g. **2**) leads under transfer of the formyl H-atom to the corresponding β -lactams (e.g. **3**). Scope and structural limitations of the novel reaction are discussed.

Bei UV.-Bestrahlungsversuchen von Ketonen mit γ -ständigem H-Atom (vgl. **a**; *Schema 1*) beschrieben Jeger [1] und Yang [2] erstmals eine unter Ausbildung von Cyclobutanol-Derivaten (vgl. **b**) ablaufende intramolekulare H-Verschiebung vom γ -C-Atom auf das O-Atom der Carbonylgruppe. Dieses Prinzip der photochemischen Cyclobutanol-Bildung ist später auf α -Oxo- bzw. α -Thioxo-amide übertragen worden (vgl. **c** \rightarrow **d**), womit sich ein weiterer photochemischer Zugang zur Verbindungsklasse der β -Lactame eröffnete [3-6]¹⁾. In Anbetracht der Bedeutung, die neuen Methoden zum Aufbau von β -Lactam-Systemen im Hinblick auf die Synthese von Antibiotika des Penicillin- und Cephalosporin-Typus zukommt,

Schema 1



¹⁾ Für andere photochemische Zugänge zu β -Lactamsystemen vgl. z. B. [7-13].



haben wir auf Anregung von Prof. Dr. A. Eschenmoser Versuche zur Photoisomerisierung von *N*-(2-Oxoalkyl)formamiden (vgl. e) durchgeführt. Primärziel dieser Untersuchungen war die Klärung der Frage, ob ausgehend von Verbindungen des Typus e unter Verschiebung des Formylwasserstoffatoms eine photoinduzierte β -Lactamsynthese (\rightarrow d; X = O) zu realisieren sei.

Als Ausgangsmaterial für die ersten Versuche (Schema 2) diente *N*-Phenacylformamid (2), das aus Phenacylamin-hydrochlorid (= Aminomethyl-phenylketon · HCl; 1) durch Behandlung mit Natriumformiat in Acetanhydrid/Ameisensäure leicht zugänglich ist. Bei den in der Folge mit 2 in *t*-Butylalkohol durchgeführten Bestrahlungsexperimenten wurde unter Einsatz eines Quecksilberhochdruckbrenners als Lichtquelle (Pyrexfilter) in vorerst geringer Ausbeute praktisch auf Anhieb ein Photoprodukt gefasst, das sich im direkten Vergleich mit dem von Testa *et al.* [14] [15] beschriebenen 3-Hydroxy-3-phenylazetan-2-on (3) als identisch erwies. Durch Variation der Bestrahlungsbedingungen (Reaktionsdauer und Reaktantkonzentration) liess sich die Ausbeute an 3 bisher auf ca. 25–30 Prozent steigern²⁾. Damit war gezeigt, dass sich *N*-(2-Oxoalkyl)formamide grundsätzlich photochemisch unter Formylwasserstoffverschiebung zu β -Lactamen cyclisieren lassen (vgl. e \rightarrow d (X = O) bzw. 2 \rightarrow 3).

²⁾ Auf die Reinerstellung und Charakterisierung der Nebenprodukte, bei denen es sich nach IR.-Analyse nicht um β -Lactame handelt, wurde im Rahmen dieser spezifisch auf β -Lactam-Synthesen ausgerichteten Arbeit verzichtet.

In der Folge stellte sich die Frage nach der Variationsfähigkeit der neuen Reaktion bezüglich Struktur und Substitution der Ausgangsmaterialien (*N*-Phenacylformamide und - falls realisierbar - analoge aliphatische und cycloaliphatische *N*-(2-Oxoalkyl)formamide). Erste Informationen lieferten die Befunde der UV.-Bestrahlung der *N*-Methylverbindung **7**, welche aus **2** durch LiAlH_4 -Reduktion (\rightarrow **4**), Überführung in das *N*-Boc-Derivat **5**, CrO_3 -Oxydation (\rightarrow **6**) sowie Behandlung mit Acetanhydrid/Ameisensäure hergestellt wurde. Bei der anschliessenden Bestrahlung von **7** in *t*-Butylalkohol (Hg-Hochdruckbrenner; Pyrexfilter) wurde als Hauptprodukt das *N*-Formylazetan **8** in 30proz. Ausbeute isoliert; daneben konnte das β -Lactam **9** nur als mengenmässig unbedeutendes Nebenprodukt (7%) gefasst werden. Dieser Befund sowie die zwar photochemisch interessanten, präparativ jedoch bedeutungslosen und deshalb hier nicht näher besprochenen weiteren Bestrahlungsexperimente mit **10-12**³⁾ zeigen, dass sich die am Beispiel **2** \rightarrow **3** gefundene Photocyclisierung nicht verallgemeinern, d. h. sich nicht auf beliebige *N*-(2-Oxoalkyl)formamide übertragen lässt.

Herrn Prof. Dr. A. Eschenmoser (ETH, Zürich) bin ich für den Vorschlag zur Aufnahme der vorliegenden Arbeiten und für seine wertvollen Ratschläge zu grossem Dank verpflichtet. Den Herren Drs. H. Bickel und R. Scartazzini danke ich für ihr dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Experimenteller Teil⁵⁾

Allgemeines. Vgl. [16].

Herstellung von *N*-Phenacylformamid (**2**). Zu einer Lösung von 10 g Phenacylamin-hydrochlorid (**1**) in 10 ml HCOOH wurde bei 80° eine auf 80° vorgewärmte Lösung von 4 g HCOONa in 5 ml HCOOH gegeben. Nach langsamem Abkühlenlassen wurde das Gemisch über Nacht bei RT. stehen gelassen, dann bei 0° mit 35 ml Ac_2O versetzt und 4 Std. bei 0° gerührt. Darauf wurden 11,5 ml H_2O zugefügt. Beim Eindampfen i. V. wurden die Reste von Säuren durch mehrmaliges Abdampfen mit Toluol azeotrop entfernt. Das resultierende Rohprodukt wurde an Kieselgel filtriert, und die produkthaltigen Fraktionen wurden aus CH_2Cl_2 /Äther kristallisiert: 7,3 g **2** vom Smp. $79-80^\circ$. - IR. (CH_2Cl_2): 3380, 1690, 1675, 1597, 1586, 1492. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 242 (13000), 278 (1200). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 4,82 (*d*, $J=4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2$); 6,60-7,20 (br. HN); 7,40-7,75 (*m*, 3 arom. H); 7,90-8,07 (*m*, 2 arom. H); 8,33 (*s*, CHO).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ (163,18) Ber. C 66,25 H 5,56 N 8,59% Gef. C 66,33 H 5,58 N 8,58%

Herstellung von 3-Hydroxy-3-phenylazetan-2-on (**3**). Unter Rühren wurden 2,4 g **2** in 480 ml *t*-Butylalkohol bei ca. 30° $5\frac{1}{2}$ Std. mit einem Hg-Hochdruckbrenner (Q 81; Quarzlampen GmbH., Hanau; zentrale Brenneranordnung; Pyrexfilter) bestrahlt. Dann wurde i. V. eingedampft und an 350 g Kieselgel chromatographiert. Dabei wurde mit Toluol/Essigester 1:1 einheitliches **3** (0,62 g) eluiert, das

- 3) Die Verbindungen **10** und **12** wurden aus (DL)-Norephedrin (=2-Amino-1-phenyl-1-propanol) bzw. aus 1-Amino-2-propanol analog zur beschriebenen Sequenz **4** \rightarrow **7** hergestellt. In mässiger Ausbeute wurde **11** aus *N*-Boc-Prolin durch Umsatz mit Phenyllithium, gefolgt von einer $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ -Behandlung, erhalten.
- 4) Bei der orientierenden Bestrahlung von **10** wurde eine β -Lactamfraktion nur in minimaler Ausbeute ($\leq 1\%$) erhalten. Hauptprodukte der Reaktion waren Propiophenon und dessen Bestrahlungsprodukte. Je nach Bedingungen ergaben die Bestrahlungsversuche mit **11** und **12** unveränderte Ausgangsmaterialien oder komplexe Produktgemische, in welchen IR.-spektroskopisch bisher keine β -Lactame nachgewiesen werden konnten.
- 5) Den Herren A. Tanner und K. Bürgi danke ich für ihre sorgfältige experimentelle Arbeit.

nach Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Essigester bei 130–131° schmolz. - IR. (Nujol): 3344, 3278, 1757, 1733. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 256 (200). - $^1\text{H-NMR}$. (Pyridin- d_6): 3,67 und 3,83 (AB, $J=6$, 2 H-C(4)); 7,16–7,60 (m, 3 arom. H); 7,87–8,00 (m, 2 arom. H).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ (163,18) Ber. C 66,25 H 5,56 N 8,59% Gef. C 66,20 H 5,71 N 8,82%

Identifizierung von **3** mit einem nach [14] [15] erhaltenen Vergleichspräparat mittels $^1\text{H-NMR}$., IR. und Misch-Smp. sowie im DC. (3 Systeme).

Herstellung von 2-(Methylamino)-1-phenyläthanol (4). Zu einer siedenden Lösung von 7,5 g LiAlH_4 in 300 ml abs. THF wurde während 2 Std. eine Lösung von 7,5 g **2** in 150 ml abs. THF getropft und dann das Gemisch über Nacht unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf 0° abgekühlt und der Hydrid-Überschuss durch vorsichtige Zugabe von ges. wässriger $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung zersetzt. Darauf wurde durch *Celite* vom anorganischen Rückstand abfiltriert, mit CH_2Cl_2 nachgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft. Die nachfolgende Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan lieferte 5,56 g **4** vom Smp. 72–73°. - IR. (CH_2Cl_2): 3600, 3410, 2805, 1606, 1492. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 2,36 (s, CH_3N); 2,70 (m, 2 H-C(2)); 4,70 (m, H-C(1)); 7,20–7,40 (m, 5 arom. H).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (151,21) Ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26% Gef. C 71,32 H 8,59 N 9,17%

N-(β -Hydroxyphenäthyl)-N-methyl-carbaminsäure-(t-butyl)ester (5). Eine Lösung von 5,56 g **4** in 375 ml Dioxan wurde nacheinander mit 10,85 g Dikohlensäure-di(t-butyl)ester sowie 21,88 g $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ in 233 ml H_2O versetzt und 5 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde wie üblich aufgearbeitet und darauf an 400 g Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden mit Toluol/Essigester 95:5 9,3 g **5** eluiert, das nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 49–50° schmolz (5,09 g). - IR. (CH_2Cl_2): 3600, 3390, 1690, 1665, 1505, 1483. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,47 (s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 2,83 (s, CH_3N); 3,45 (m, 2 H-C(β)); 4,95 (m, H-C(α)); 7,25–7,46 (m, 5 arom. H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (251,33) Ber. C 66,91 H 8,42 N 5,58% Gef. C 67,03 H 8,71 N 5,67%

Herstellung von N-Methyl-N-phenacyl-carbaminsäure(t-butyl)ester (6). Eine Lösung von 7,9 g **5** in 40 ml Aceton wurde bei 0° 5 Min. mit einem 10proz. Überschuss an 8N CrO_3 in 8N wässriger H_2SO_4 -Lösung oxidiert. Aufarbeitung und Filtration an Kieselgel in Toluol/Essigester 98:2 lieferten 6,6 g **6**, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. - IR. (CH_2Cl_2): 1708, 1690, 1582, 1479. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 241 (12500), 278 (1200). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 1,40 und 1,50 (2 s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 2,95 (s, CH_3N); 4,62 und 4,70 (2 s, COCH_2N); 7,10–7,75 (m, 3 arom. H); 7,90–8,05 (m, 2 arom. H)⁶⁾:

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249,31) Ber. C 67,45 H 7,68 N 5,62% Gef. C 67,24 H 7,72 N 5,77%

Herstellung von N-Methyl-N-phenacylformamid (7). Bei 0° wurden 6,1 g **6** in 117,5 ml HCOOH 2 Std. mit 42 ml Acetanhydrid gerührt. Dann wurde i.V. eingedampft und an 300 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 4:1 wurden 3,97 g **7** eluiert, das nach Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Äther bei 79–80° schmolz (2,86 g). - IR. (CH_2Cl_2): 1712, 1693, 1610, 1597, 1495. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 242 (13060), 280 (1080). - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 2,92 und 3,04 (2 s, CH_3N); 4,69 und 4,76 (2 s, COCH_2N); 7,34–7,70 (m, 3 arom. H); 7,82–8,05 (m, 2 arom. H); 8,03 und 8,17 (2 s, HCO)⁶⁾.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177,20) Ber. C 67,78 H 6,26 N 7,91% Gef. C 67,85 H 6,32 N 7,93%

UV.-Bestrahlung von 7. Eine Lösung von 800 mg **7** in 160 ml *t*-Butylalkohol wurde analog zu **2**→**3** bestrahlt und aufgearbeitet und das Rohprodukt an 100 g Kieselgel chromatographiert. Dabei wurden mit Toluol/Essigester 1:1 66 mg *N-Methyl-3-hydroxy-3-phenylazetan-2-on* (**9**) eluiert, das nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei 99–100° schmolz (57 mg). - IR. (CH_2Cl_2): 3500, 1770, 1615. - $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 2,84 (s, CH_3N); 3,45 und 3,57 (AB, $J=5$, 2 H-C(4)); 7,18–7,50 (m, 5 arom. H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177,20) Ber. C 67,78 H 6,26 N 7,91% Gef. C 67,63 H 6,25 N 7,86%

Spätere Fraktionen lieferten nach Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Äther 232 mg *N-Formyl-3-phenylazetan-3-ol* (**8**) vom Smp. 68°. - IR. (CH_2Cl_2): 3620, 3370, 3095, 2990, 1678, 1610. - $^1\text{H-NMR}$.

⁶⁾ Das Auftreten von Doppelsignalen ist auf das bekannte Phänomen von zwei bei RT. stabilen Rotationsisomeren der (N-CO)-Gruppierung zurückzuführen. Vgl. dazu z. B. [17–19].

(DMSO- d_6): 4,03 und 4,17 bzw. 4,27 und 4,43 (2 AB, J je 9, 2 H-C(2) bzw. 2 H-C(4)); 7,28-7,66 (m, 5 arom. H); 8,13 (s, HCO).

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177,20) Ber. C 67,78 H 6,26 N 7,91% Gef. C 68,03 H 6,25 N 7,87%

Die Ausführung der Mikroanalysen sowie die Aufnahme und Diskussion der 1H -NMR.-Spektren verdanke ich den Herren Drs. W. Padowetz sowie H. Fuhrer und PD. Dr. G. Rist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Buchschacher, M. Cereghetti, H. Wehrli, K. Schaffner & O. Jeger, *Helv.* 42, 2122 (1959).
- [2] N. C. Yang & D. D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2913 (1958).
- [3] B. Åkermark & N. G. Johansson, *Tetrahedron Lett.* 1969, 371.
- [4] H. Aoyama, T. Hasegawa, M. Watabe, H. Shiraishi & Y. Omote, *J. Org. Chem.* 43, 419 (1978).
- [5] H. Aoyama, S. I. Suzuki, T. Hasegawa & Y. Omote, *Chem. Commun.* 1979, 899.
- [6] M. Shiozaki & T. Hiraoka, *Synth. Commun.* 9, 179 (1979).
- [7] E. J. Corey & A. M. Felix, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 2518 (1965).
- [8] O. L. Chapman & W. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4243 (1967); *ibidem*, *ibid.* 90, 2333 (1968).
- [9] G. Lowe & D. D. Ridley, *Chem. Commun.* 1973, 328.
- [10] V. Georgian, S. K. Boyer & B. Edwards, *Heterocycles* 7, 1003 (1977); V. Georgian & W. H. Koster, *ibid.* 7, 1009 (1977).
- [11] P. K. Sen, C. J. Veal & D. W. Young, *Chem. Commun.* 1977, 678.
- [12] T. Hasegawa, M. Watabe, H. Aoyama & Y. Omote, *Tetrahedron* 33, 485 (1977).
- [13] H. Aoyama, T. Hasegawa, M. Okazaki & Y. Omote, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1979, 263.
- [14] E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani & L. Mariani, *Liebigs Ann. Chem.* 639, 166 (1961).
- [15] E. Testa & L. Fontanella, *Liebigs Ann. Chem.* 671, 106 (1964).
- [16] K. Schaffner-Sabba, B. W. Müller, R. Scartazzini & H. Wehrli, *Helv.* 63, 321 (1980).
- [17] B. B. Wayland, R. S. Drago & H. F. Henneke, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2455 (1966).
- [18] H. A. Staab & D. Lauer, *Tetrahedron Lett.* 1966, 4593.
- [19] L. Toldy & L. Radics, *Tetrahedron Lett.* 1966, 4753.