

Synthesen von Heterocyclen, 74. Mitt.:

Über eine Synthese von β -Lactamen

Von

E. Ziegler und G. Kleineberg

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 25. Mai 1965)

Am Stickstoff aromatisch substituierte Azomethine reagieren mit monosubstituierten Malonsäurechloriden zu β -Lactamen.

The reaction of N-aryl substituted azomethines with mono-substituted malonyl chlorides yields β -lactames.

β -Lactame (2-Azetidinone) lassen sich nicht durch Cyclisierung von β -Aminosäuren synthetisieren, ihr Aufbau gelingt nur auf Umwegen. So kann z. B. β -Alanin-äthylester mit Hilfe von Grignard-Reagentien relativ leicht zum β -Propiolactam¹ cyclisiert werden. Eine andere Möglichkeit besteht nach *H. Staudinger*^{2, 3} in der Addition von Ketenen an Verbindungen vom Typ des Benzalanilins. Die ursprünglich wenig beachteten β -Lactame haben dann durch die Strukturaufklärung des Penicillins⁴ wesentlich an Interesse gewonnen und in der Folgezeit sind auch mehrere Methoden⁵ für ihren Aufbau bekanntgeworden.

Nach eigenen Versuchen reagieren Benzalanilin und seine Derivate mit monosubstituierten Malonsäurechloriden unter Abgabe von HCl

¹ *R. W. Holley und A. D. Holley*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 2129 (1949).

² *H. Staudinger*, *Ann. Chem.* **356**, 51 (1907); *H. Staudinger*, *H. W. Klever und P. Kober*, l. c. **374**, 11 (1910); *H. Staudinger und S. Jelagin*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **44**, 365 (1911).

³ *H. Staudinger*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **50**, 1035 (1917).

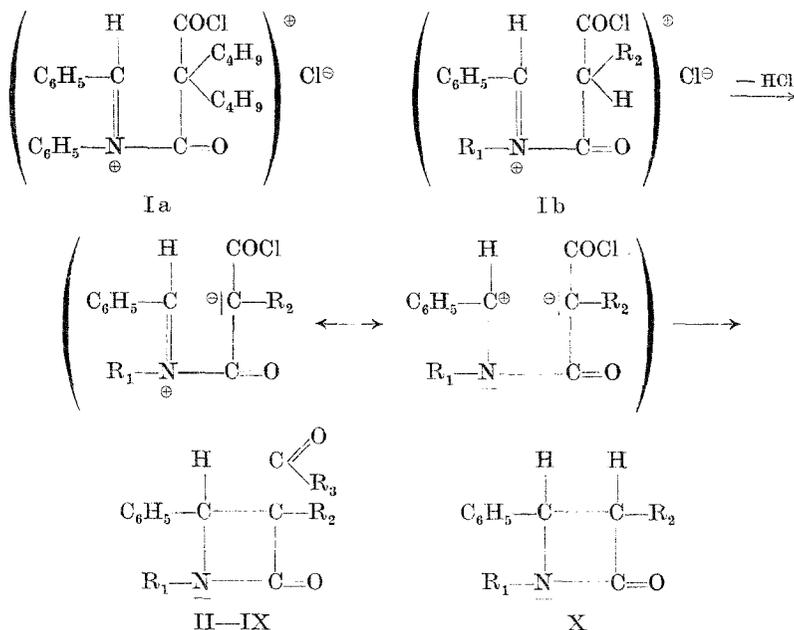
⁴ *H. T. Clarke, J. R. Johnson und R. Robinson*, *Chem. of Penicillin*, Princeton University Press, 1949.

⁵ *J. C. Sheehan und J. J. Ryan*, *J. Amer. Soc.* **73**, 4367 (1951); *J. C. Sheehan, H. W. Hill, Jr., und E. L. Buhle*, l. c., 4373 (1951); *J. C. Sheehan und G. D. Laubach*, l. c., 4752, 4376 (1951); *J. C. Sheehan und E. J. Corey*, l. c., 4756 (1951).

ebenfalls zu β -Lactamen. Die Vierringstruktur dieser Azetidinone ist durch spektroskopische Untersuchungen sichergestellt. Bei diesem Verfahren ist es gleichgültig, ob die Reaktionspartner direkt zusammengebracht oder ob die Umsetzungen in inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Bemerkenswert ist, daß im zweiten Falle die Entstehung labiler, salzartiger Addukte nachweisbar ist.

Versetzt man nämlich eine benzol. Lösung von Benzalanilin mit einem Malonsäurechlorid, so fällt sofort ein salzartiges Produkt Ib, das sich nicht unzersetzt isolieren läßt, an. Beim Erhitzen desselben in Benzol kommt es unter HCl-Entwicklung zur Lösung und Bildung des Acetidinons. Aus Dibutyl-malonylchlorid und Benzalanilin erhält man dagegen die Verbindung Ia, die selbst nach 10stdg. Erhitzen unverändert bleibt und in reiner Form erhalten werden kann.

Danach ist das Vorhandensein eines H-Atomes am Malonylrest die Voraussetzung für diese Cyclisierungsreaktion. Auf Grund der erwähnten Beobachtung gewinnt das nachfolgende Reaktionsschema Ib \rightarrow X sehr an Wahrscheinlichkeit.



Erhitzt man äquimolare Mengen Benzalanilin und Äthylmalonylchlorid 15 Min. auf 120° (oder, mit Benzol verdünnt, 4 Stdn. unter Rückfluß), so erhält man das Azetidinoncarbonsäurechlorid (II) (44,8% d. Th.). Im IR-Spektrum zeigt II in 0,3proz. CH_2Cl_2 -Lösung Carbonylbanden bei 5,66 μ (β -Lactam) und bei 5,56 μ (Säurechlorid). Wird II eine Stde. mit Äthanol gekocht, so entsteht die Carbäthoxyverbindung III (46,8% d. Th.), die auch aus Benzalanilin und Äthylmalonsäurechlorid-äthylester in geringerer Ausbeute

Tabelle 1. 2-Azetidinone

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃
II	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Cl
III	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅
IV	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	OH
V	C ₆ H ₅	CH ₂ —C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅
VI	C ₆ H ₅	CH ₂ —C ₆ H ₅	OCH ₃
VII	C ₆ H ₅	CH ₂ —C ₆ H ₅	OH
VIII	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	OCH ₃
IX	C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ (2,4)	CH(CH ₃) ₂	Cl
X	C ₆ H ₅	CH ₂ —C ₆ H ₅	—

(21,7% d. Th.) zugänglich ist. Eine 0,3proz. Lösung des Esters III in CH₂Cl₂ absorbiert im IR bei 5,66 μ (β -Lactamcarbonyl) und bei 5,76 μ (Estercarbonyl). Die Carbonsäure IV kann in quantitat. Ausb. sowohl aus dem Säurechlorid II als auch aus dem Ester III durch Verseifung mit alkohol. KOH erhalten werden. Das IR-Spektrum einer 3,0proz. Dioxanlösung von IV zeigt im Carbonylschwingungsbereich Absorption bei 5,66 μ (β -Lactam) und bei 5,77 μ (Carboxyl). Die Mikrotitration ergibt: pK_{MCS} 6,37, und ein Äquivalentgewicht von 295 (ber. 295). Benzylmalonylchlorid und Benzalanilin bilden auf gleiche Weise unter HCl-Entwicklung ein 4-Ringsystem. Wird das rohe Azetidinon-carbonsäurechlorid mit Äthanol bzw. mit Methanol aufgearbeitet, erhält man in jeweils 70proz. Ausb. die entsprechenden Ester V und VI. Beim Behandeln mit Eisessig, dem etwas H₂O zugesetzt ist, entsteht die Carbonsäure VII (68% d. Th.). Im IR-Spektrum von V tritt die Absorption für die Carbonyle wieder bei 5,66 μ (β -Lactam) und bei 5,77 μ (Ester) auf. Die Carbonylbanden der Säure VII liegen bei 5,66 μ (β -Lactam) und bei 5,76 μ (Säure). Die UV-Spektren von VII in MeOH sind in saurer und in alkal. Lösung identisch; Maximum: 250 m μ (log ϵ 4,22). Aus Phenylmalonsäurechlorid und Benzalanilin fällt der Methylester VIII zu 75,8% d. Th. an. Malonylchlorid ist sonderbarerweise als Reaktionspartner nicht geeignet.

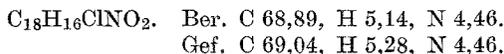
Die hier angeführten Verbindungen lassen sich nur in geringen Ausbeuten zu den entsprechenden linearen β -Aminosäuren spalten. Hierzu ist 10- bis 24stdg. Kochen mit methanolischer KOH erforderlich. Das β -Carbonyl ist anscheinend vor dem nucleophilen Angriff des hydrolysierenden Agens durch sterische Hinderung geschützt. Dieser Effekt macht es möglich, daß die schonende Verseifung der Carbonsäurechloride und Ester auf der Stufe der Carbonsäuren stehen bleibt. Da die hochsubstituierten 2-Azetidinone auch gegen Pyrolyse beständig sind, kann man durch Entcarboxylierung der 2-Azetidinon-3-carbonsäuren zu 1,3,4-trisubstituierten β -Lactamen gelangen. So wird aus der Schmelze der Carbonsäure VII 1,4-Diphenyl-3-benzyl-2-azetidinon (X) in 97proz. Ausbeute erhalten.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil*

1. 1,4-Diphenyl-3-äthyl-2-azetidion-3-carbonsäurechlorid (II)

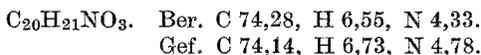
1,8 g Benzalanilin in 25 ml absol. Benzol werden mit 1,7 g Äthylmalonylchlorid versetzt. Nach längerem Erhitzen löst sich der vorerst entstehende Niederschlag unter HCl-Entwicklung auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man aus Petroläther farblose Nadeln, Schmp. 133—135°. Ausb. 1,4 g.



2. 1,4-Diphenyl-3-äthyl-3-carbäthoxy-2-azetidion³ (III)

a) 1,8 g Benzalanilin und 1,7 g Äthylmalonylchlorid werden in Benzol zur Reaktion gebracht. Den vom Benzol befreiten, öligen Rückstand kocht man mit Äthanol 1 Stde. und dampft im Vak. ein. Aus Petroläther farblose Nadeln, Schmp. 109—110°. Ausb. 1,5 g (46,5% d. Th.).

b) 1,8 g Benzalanilin werden mit 1,8 g Äthylmalonsäurechloridäthylester in 20 ml Benzol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Vom Ungelösten wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 109—110°. Ausb. 0,7 g.

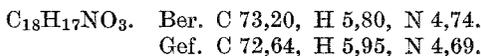


Der Mischschmp. mit authentischem Material³ zeigt keine Depression.

3. 1,4-Diphenyl-3-äthyl-2-azetidion-3-carbonsäure (IV)

a) 0,5 g Säurechlorid II werden 4 Stdn. lang mit alkohol. KOH gekocht. Man filtriert und säuert an. Aus wäbr. Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 177—179°. Die Verseifung verläuft quantitativ.

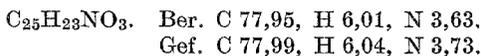
b) 0,6 g Äthylester III behandelt man analog. Dann wird filtriert und angesäuert. Aus wäbr. Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 177—179°.



4. 1,4-Diphenyl-3-benzyl-3-carbäthoxy-2-azetidion (V)

a) 1,8 g Benzalanilin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid erhitzt man 15 Min. auf 120°. Nach dem Erkalten wird mit Äthanol durchgerieben und abgesaugt. Aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 144—146°. Ausb. 2,7 g.

b) Zu 1,8 g Benzalanilin in 20 ml Benzol werden 2,3 g Benzylmalonylchlorid zugetropft (Niederschlag). Die Mischung läßt man 4 Stdn. unter Rückfluß reagieren und entfernt dann das Lösungsmittel. Aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 144—146°. Ausb. 2,7 g.



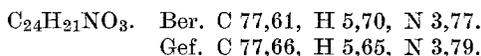
5. 1,4-Diphenyl-3-benzyl-3-carbomethoxy-2-azetidion (VI)

a) 1,8 g Benzalanilin werden mit 2,3 g Benzylmalonylchlorid auf 110—120° erhitzt. Nach wenigen Min. erstarrt der Ansatz. Man reibt mit Methanol

* Bei allen Umsetzungen muß absolut wasserfrei gearbeitet werden.

durch und saugt ab. Aus Methanol farblose Stäbchen vom Schmp. 146—148°. Ausb. 2,6 g.

b) Zu 1,8 g Benzalanilin in 20 ml Benzol werden 2,3 g Benzylmalonylchlorid zugegeben. Danach erhitzt man 4 Stdn. unter Rückfluß. Der Niederschlag löst sich allmählich unter HCl-Entwicklung auf. Das Benzol wird entfernt und der Rückstand mit Methanol angerieben. Aus Methanol farblose Stäbchen vom Schmp. 146—148°.

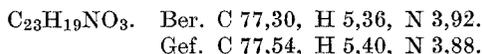


6. 1,4-Diphenyl-3-benzyl-2-azetidion-3-carbonsäure (VII)

a) 1,8 g Benzalanilin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden — wie unter 4. a) und 5. a) angeführt — zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt kocht man mit Eisessig, dem etwas H₂O zugesetzt ist, auf. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 186—188°. Ausb. 1,9 g.

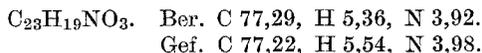
b) Verseifung der Ester V und VI. 0,5 g V oder VI werden mit 20 ml 5proz. alkohol. KOH 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die anfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit verd. Säure behandelt und aus Benzol kristallisiert. Schmp. 186—188°. Die Verseifung verläuft quantitativ.

c) 1,8 g Benzalanilin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid werden — wie unter 5. b) angegeben — zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt behandelt man mit wasserhaltigem Lösungsmittel und kristallisiert aus Benzol um. Schmp. 186—188°.



7. 1,3,4-Triphenyl-3-carbomethoxy-2-azetidion (VIII)^{3, 6}

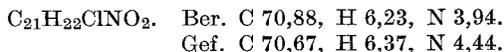
Eine Lösung von 1,8 g Benzalanilin und 2,2 g Phenylmalonylchlorid in 25 ml Benzol wird 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert man den Rückstand aus Methanol. Farblose Plättchen vom Schmp. 162—164°. Ausb. 2,7 g (75,8% d. Th.).



Der Mischschmp. von VIII mit authentischem Material³ zeigt keine Depression.

8. 1-(2,4-Dimethylphenyl)-3-isopropyl-4-phenyl-2-azetidion-3-carbonsäurechlorid (IX)

2,1 g 2,4-Dimethyl-benzilidenanilin in 25 ml Benzol werden mit 1,8 g Isopropylmalonylchlorid angesetzt; Reaktionszeit 6 Stdn. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Trichloräthylen reinigt man aus Petroläther; farblose Nadeln vom Schmp. 140—143°. Ausb. 1,5 g.



⁶ W. Kirmse und L. Horner, Chem. Ber. **89**, 2759 (1956).

9. *1,4-Diphenyl-3-benzyl-2-azetidinon (X)*

0,7 g Carbonsäure VII werden durch 10 Min. knapp über ihren Schmp. erhitzt. Bald färbt sich die Schmelze unter CO₂-Entwicklung dunkel; sie wird mit wenig Trichloräthylen angerieben. Aus wenig Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 131—133°. Ausb. 0,6 g.

C₂₂H₁₉NO. Ber. C 84,31, H 6,11, N 4,47.
Gef. C 84,10, H 6,18, N 4,60.

10. *Addukt aus Benzalanilin und Di-n-butylmalonylchlorid (Ia)*

Zu 1,8 g Benzalanilin in 20 ml Benzol werden 2,5 g Di-n-butylmalonylchlorid zugegeben. Das Additionsprodukt bildet sich erst beim Erhitzen und löst sich nach mehrstdg. Kochen nicht wieder auf. Es wird abgesaugt und mit absol. Benzol gewaschen. Farblose Kristalle vom Schmp. 170—175°. Ausb. 0,43 g (9,8% d. Th.).

C₂₄H₂₉Cl₂NO₂. Ber. Cl 16,32. Gef. Cl 16,30.

Die Analyse wurde unmittelbar nach der Isolierung von Ia ausgeführt.

11. *Addukt aus Benzalanilin und Benzylmalonylchlorid (Ib)*

Nach Zusammengeben von 1,8 g Benzalanilin und 2,3 g Benzylmalonylchlorid in 20 ml Benzol fällt augenblicklich ein kristallines Produkt an, das nach seiner Isolierung sofort der Analyse zugeführt werden muß. Farblose Kristalle vom Schmp. um 140—150°, die sich an der Luft sehr rasch zersetzen. Ausb. 2,5 g (61% d. Th.).

C₂₃H₁₉Cl₂NO₂. Ber. Cl 17,20. Gef. Cl 16,10.