

Synthesen von Heterocyclen, 117. Mitt.:

Eine Synthese von β -Lactamen

Von

E. Ziegler, Th. Wimmer und Heidrun Mittelbach

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. Juni 1968)

Aus Mono- und Dihalogen-essigsäuren bilden sich mit *Schiff*-schen Basen in Dimethylformamid (*DMF*) und POCl_3 (bzw. POBr_3) über labile Addukte β -Lactame. Analog reagieren α -Chlor- und α -Brom-propionsäure.

The reaction of α -chloro and α -bromo acetic or propionic acids with *Schiff* bases in *DMF* in the presence of POCl_3 or POBr_3 yields β -lactames via unstable adducts.

Nach *Ziegler* und *Wimmer*¹ bilden sich aus alkyl- bzw. arylsubstituierten Cyanacetylchloriden und *Schiffschen* Basen über salzartige Addukte β -Lactame. Das unsubstituierte Cyanessigsäurechlorid dagegen reagiert nicht analog, wie *Böhme* und Mitarb.² angenommen haben, sondern gibt mit solchen Basen α -Cyanzimtsäure-anilide^{3, 4}.

Die von *Ziegler* und *Wimmer*¹ aufgefundene β -Lactam-Synthese kann insoferne vereinfacht werden, als die Möglichkeit besteht, die Cyanacetylchloride im Reaktionsgemisch aus den entsprechenden Cyanessigsäuren zu bilden.

Bekanntlich vermag man organische Säuren mit anorganischen Säurechloriden in Gegenwart geringer Mengen von Dimethylformamid schonend in Carbonsäurechloride umzuwandeln, wobei der Katalysator immer wieder in den Kreislauf eingreifen kann. Nach der Auffassung von *Bosshard* und *Zollinger*⁵ verläuft diese Chlorierung über das N,N-Dimethyl-formamidchlorid.

¹ *E. Ziegler* und *Th. Wimmer*, Chem. Ber. **99**, 130 (1966).

² *H. Böhme*, *S. Ebel* und *K. Hartke*, Chem. Ber. **98**, 1463, 1819 (1965).

³ *E. Ziegler* und *Th. Wimmer*, Mh. Chem. **96**, 1252 (1965).

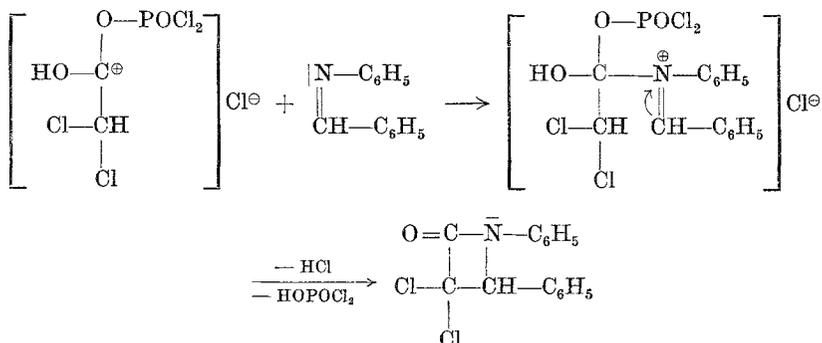
⁴ *G. Dietz*, *W. Fiedler* und *G. Faust*, Chem. Ber. **100**, 3127 (1967).

⁵ *H. H. Bosshard* und *H. Zollinger*, Helv. chim. Acta **42**, 1659 (1959).

Es ist nun der Versuch unternommen worden, an Stelle von Cyanessigsäuren halogensubstituierte Essigsäuren nach diesem modifizierten Verfahren als Komponenten zur Synthese von β -Lactamen heranzuziehen.

Tatsächlich gelingt mit Hilfe des Komplexes aus POCl_3 (bzw. POBr_3) und Dimethylformamid die Addition von Mono- und Dihalogen- (Cl und Br)- Essigsäuren an Benzalanilin und seine Derivate. Diese Addukte lassen sich unter Entbindung von HCl zu β -Lactamen cyclisieren.

Eine Synthese von β -Lactamen gelingt mitunter sogar in Abwesenheit von *DMF*, was darauf hinweist, daß sich POCl_3 auch an die Carbonylgruppe der Carbonsäuren anlagern kann und so den nucleophilen Angriff des Stickstoffs der Base ermöglicht. Dies ist u. a. bei dem Paar Dichloressigsäure—Benzalanilin der Fall.



Die Ausbeute an Endprodukt ist aber hier relativ gering (30% d. Th.), denn das stark polare *DMF* erleichtert infolge seiner Eigenschaft als schwacher Protonenacceptor die Abspaltung von HCl aus dem Addukt — und somit die gewünschte Lactambildung — wesentlich (89% d. Th.).

Für die Essigsäure reicht die schwache Basizität des N,N-Dimethylformamids nicht mehr aus, um die HCl-Abspaltung aus dem analogen Addukt mit der nicht aktivierten Methylgruppe zu erzwingen. Behandelt man dagegen den beim Zusammenbringen von Eisessig, Benzalanilin und POCl_3 in Toluol als Kristallmasse ausfallenden Komplex mit dem „stärkeren Protonenacceptor“ Pyridin, so erhält man, wenn auch in sehr geringer Menge (5% d. Th.), das bekannte 1,4-Diphenyl-2-azetidinon⁶ vom Schmp. 152°.

Damit ist die prinzipielle Möglichkeit der Synthese von β -Lactamen aus Carbonsäuren aufgezeigt.

Schließlich sind noch die α -Chlor- und die α -Brompropionsäure auf ihre Fähigkeit hin, in *DMF*— POCl_3 mit Benzalanilin zu reagieren, unter-

⁶ H. Staudinger, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 1037 (1917).

sucht worden. Die α -Chlorpropionsäure setzt sich mit dem Anil glatter zum Azetidion um als das α -Brom-Derivat (54% zu 26% d. Th.), eine Erscheinung, die allgemein auch bei den Halogen-essigsäuren zu beobachten ist.

Die Strukturen der jeweiligen Endprodukte lassen sich einerseits durch ihre IR- sowie NMR-Spektren und andererseits chemisch eindeutig festlegen. So können z. B. 3-Brom-1,4-diphenyl-2-azetidion und 3,3-Dibrom-1,4-diphenyl-2-azetidion nach der Vorschrift von *Sunagawa* und *Yoshida*⁷ in ammoniakalischem Methanol mit Zink zum 1,4-Diphenyl-2-azetidion enthalogeniert werden.

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

Experimenteller Teil

1. 1,4-Diphenyl-3-chlor-2-azetidion

3 g POCl₃ werden unter Rühren und Kühlen in 20 ml *DMF* eingetropft und dann 1,9 g Monochloressigsäure zugegeben, wobei sich das Gemisch erwärmt. Anschließend fügt man 3,6 g Benzalanilin, in wenig *DMF* gelöst, zu und erhitzt 2 Stdn. zum Sieden. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit verd. Alkohol angerieben. Aus Äthanol farbl. Nadeln vom Schmp. 192°; Ausb. 4 g (78% d. Th.).

C₁₅H₁₂ClNO. Ber. C 69,90, H 4,66, N 5,43, Cl 13,78.
Gef. C 69,67, H 4,76, N 5,49, Cl 13,75.

2. 3-Chlor-4-phenyl-1-(*p*-tolyl)-2-azetidion

Analog aus 1,5 g POCl₃, 10 ml *DMF*, 0,9 g Monochloressigsäure und 2 g Benzal-*p*-toluidin. Reaktionszeit 3 Stdn., Ausb. 1,4 g (52% d. Th.). Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 131°.

C₁₆H₁₄ClNO. Ber. N 5,15, Cl 13,10. Gef. N 5,28, Cl 13,03.

Die C=O-Absorption in KBr tritt bei 1760 K auf, wodurch das Vorliegen einer β -Lactamstruktur bestätigt wird.

3. 3-Chlor-1-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-azetidion

Analog aus dem gleichen Mengenverhältnis. Reaktionszeit 4 Stdn. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 159—161°. Ausb. 1,1 g (38% d. Th.).

C₁₆H₁₄ClNO₂. Ber. Cl 12,32. Gef. Cl 12,50.

4. 3-Chlor-1-(*p*-chlorphenyl)-4-phenyl-2-azetidion

Nach 2½ Stdn. erhält man 1 g (36% d. Th.) vom Schmp. 190—192°. Prismen aus Äthanol.

C₁₅H₁₁Cl₂NO. Ber. N 4,79, Cl 24,31. Gef. N 4,83, Cl 24,20.

⁷ *G. Sunagawa* und *N. Yoshida*, J. pharmac. Soc. Japan **82**, 826 (1962).

5. 3-Chlor-4-(*p*-chlorphenyl)-1-phenyl-2-azetidinon

Analog nach 5 Stdn. bei 135°. Das Rohprodukt muß mit verd. Alkohol angerieben werden. Aus Äthanol Kristalle vom Schmp. 187—189°. Ausb. 1,2 g (41% d. Th.).

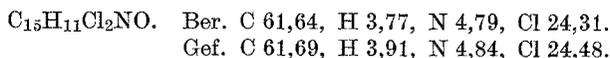


6. 3,3-Dichlor-1,4-diphenyl-2-azetidinon

a) In Abwesenheit von *DMF*. Eine Mischung von 2,6 g Dichloressigsäure und 3 g POCl_3 in 40 ml Toluol versetzt man mit einer Lösung von 3,6 g Benzalanilin und erhitzt 2 Stdn. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird vom Bodensatz abdekantiert und Toluol abdestilliert. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 164°. Ausb. 1,8 g (30% d. Th.).

b) In Gegenwart von *DMF*.

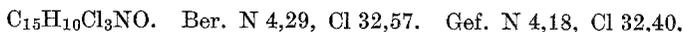
9 g POCl_3 werden bei 0° unter Rühren in 15 ml *DMF* eingetroppt und dann 7,7 g Dichloressigsäure zugegeben, wobei sich die Mischung erwärmt. Schließlich fügt man noch 10,8 g Benzalanilin zu und erhitzt 1½ Stdn. zum Sieden. Bereits beim Abkühlen fällt das β -Lactam kristallin aus. Schmp. 164°, Ausb. 15,5 g (89% d. Th.).



Die folgenden 3,3-Dichlor-2-azetidinone (Vers. 7 bis 12) sind analog der Vorschrift 6. b) synthetisiert worden.

7. 3,3-Dichlor-1-(*p*-chlorphenyl)-4-phenyl-2-azetidinon

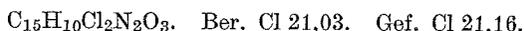
Aus Äthanol farblose Prismen vom Schmp. 136°. Ausb. 2,1 g (66% d. Th.).

8. 3,3-Dichlor-1-(*p*-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-azetidinon

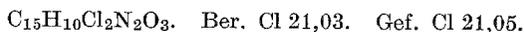
Nach 4 Stdn. bei 140°; Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 118°. Ausb. 1,4 g (44% d. Th.).

9. 3,3-Dichlor-1-(*m*-nitrophenyl)-4-phenyl-2-azetidinon

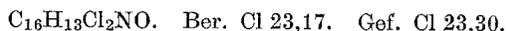
Nach 4 Stdn. entstehen farblose Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 112°. Ausb. 2,7 g (80% d. Th.).

10. 3,3-Dichlor-4-(*p*-nitrophenyl)-1-phenyl-2-azetidinon

Reaktionszeit 6 Stdn. Aus Äthanol Prismen vom Schmp. 158°. Ausb. 0,5 g (15% d. Th.).

11. 3,3-Dichlor-4-phenyl-1-(*p*-tolyl)-2-azetidinon

Nach 1½ Stdn. Kristalle vom Schmp. 142°. Ausb. 1,7 g (56% d. Th.).



12. *3,3-Dichlor-4-(p-chlorphenyl)-1-phenyl-2-azetidinon*

Nach 4 Stdn. farblose Nadeln; aus Äthanol Schmp. 135°, Ausb. 1,7 g (53% d. Th.).

$C_{15}H_{10}Cl_3NO$. Ber. Cl 32,57. Gef. Cl 32,22.

13. *3-Brom-1,4-diphenyl-2-azetidinon*⁸

10 ml *DMF* werden unter Kühlung mit 2,9 g $POBr_3$ versetzt, dann 1,4 g Bromessigsäure und 1,8 g Benzalanilin, in wenig *DMF* gelöst, zugesetzt. Vorerst bildet sich ein gelber, fester Bodenkörper, der sich beim Erhitzen (2 Stdn.) auf 130—140° unter HBr -Abspaltung löst. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 198—200°. Ausb. 1,6 g (53% d. Th.).

$C_{15}H_{12}BrNO$. Ber. Br 26,45. Gef. Br 26,58.

14. *3-Brom-4-phenyl-1-(p-tolyl)-2-azetidinon*

Analog Versuch 13 durch 7 Stdn. bei 150°. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 148°. Ausb. 1,5 g (47% d. Th.).

$C_{16}H_{14}BrNO$. Ber. Br 25,28. Gef. Br 25,08.

15. *3-Brom-4-(p-chlorphenyl)-1-phenyl-2-azetidinon*

Nach 5 Stdn. bei 130° bilden sich 1,2 g (36% d. Th.) vom Schmp. 200°. Prismen aus Äthanol.

$C_{15}H_{11}BrClNO$. Ber. Br 23,74, Cl 10,53. Gef. Br 23,44, Cl 10,30.

16. *3-Brom-1-(p-methoxyphenyl)-4-phenyl-2-azetidinon*

Nach 3 Stdn. bei 140° entstehen 0,9 g (27% d. Th.) vom Schmp. 187°. Aus Äthanol Nadeln.

$C_{16}H_{14}BrNO_2$. Ber. Br 24,06. Gef. Br 23,87.

17. *3,3-Dibrom-1,4-diphenyl-2-azetidinon*

Aus 10 ml *DMF*, 2,9 g $POBr_3$, 2,2 g Dibromessigsäure und 1,8 g Benzalanilin bilden sich nach 2 Stdn. bei 130—140° 2,5 g (66% d. Th.) Kristalle (aus Äthanol) vom Schmp. 174°.

$C_{15}H_{11}Br_2NO$. Ber. Br 41,93. Gef. Br 41,76.

18. *3,3-Dibrom-4-(p-chlorphenyl)-1-phenyl-2-azetidinon*

Analog durch 4 Stdn. bei 140°. Ausb. 2,3 g (55% d. Th.); Nadeln vom Schmp. 142°.

$C_{15}H_{10}Br_2ClNO$. Ber. Cl 8,53. Gef. Cl 8,43.

19. *1,4-Diphenyl-2-azetidinon*^{6, 7}

a) 0,4 g 3-Brom-1,4-diphenyl-2-azetidinon bzw. 0,8 g 3,3-Dibrom-1,4-diphenyl-2-azetidinon werden in 11 ml Methanol und 5 ml wäßr. NH_3 gelöst und diese Lösung nach Zugabe von 2,4 g Zinkpulver 8 Stdn. lang erhitzt. Nach

⁸ J. L. Knunyants und N. P. Gambaryan, Chem. Abstr. 52, 3816 h (1958).

Entfernen des sich ausscheidenden Zn-Salzes fällt beim Erkalten das enthalogenierte β -Lactam aus. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 152°.

b) Ein Gemisch von 3,6 g Benzalanilin, 1,2 g Eisessig, 3 g POCl₃ in 5 ml Toluol erstarrt nach 1 Stde. zu einem kristallinen Komplex. Dieser löst sich nach Zugabe von 10 ml Pyridin unter starker Erwärmung auf. Anschließend wird noch 10 Min. erhitzt. Aus dem Lösungsmittel scheiden sich 0,2 g (5% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 152° aus.

C₁₅H₁₃NO. Ber. N 6,28. Gef. N 6,37.

20. *3-Chlor-1,4-diphenyl-3-methyl-2-azetidion*

Aus 3 g POCl₃, 30 ml DMF, 2,2 g α -Chlorpropionsäure und 3,6 g Benzalanilin entstehen nach 1 Stde. 3 g (54% d. Th.) Nadeln (Äthanol) vom Schmp. 165—167°.

C₁₆H₁₄ClNO. Ber. C 70,71, H 5,16, N 5,15, Cl 13,07.
Gef. C 70,78, H 5,14, N 5,32, Cl 13,17.

21. *3-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1-(p-tolyl)-2-azetidion*

Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 133°; Ausb. 0,6 g (22% d. Th.).

C₁₇H₁₆ClNO. Ber. N 4,90. Gef. N 4,94.

22. *3-Brom-1,4-diphenyl-3-methyl-2-azetidion*

Dargestellt aus 1,5 g α -Brompropionsäure und 1,8 g Benzalanilin in 10 ml DMF und 2,9 g POBr₃ durch 3½ Stdn. bei 140°. Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 166°; Ausb. 1,1 g (35% d. Th.).

C₁₆H₁₄BrNO. Ber. Br 25,19. Gef. Br 24,98.