β-Lactame und β-Lactam-Zwischenprodukte, 2. Mitt.[1]:

Stereoselektive Synthese von *cis*-3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-on

Horst-Dieter Ambrosi, Annamarie Kunath und Klaus Jähnisch*

Zentrum für Selektive Organische Synthese, Rudower Chaussee 5, O-1199 Berlin-Adlershof

Eingegangen am 17. März, in überarbeiteter Form am 11. Mai 1992

Phthalylglycylchlorid (**1**) reagiert mit Benzalanilin (**3**) in Gegenwart von Triethylamin zum 1,4-Diphenyl-3-phthalimido-azetidin-2-on (**5**). Die Selektivität für die Bildung des *cis*-β-Lactams **5** konnte durch Verringerung der Chloridionenkonzentration in der Reaktionslösung und durch Temperaturerniedrigung entscheidend verbessert werden. Hydrazinolyse von **5** führt zum 3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-on (**8**).

β-Lactams and β-Lactam-Intermediates, II: Stereoselective Synthesis of *cis*-3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-one

Phthalylglycyl chloride (**1**) reacts with benzalaniline (**3**) in the presence of triethylamine to yield 1,4-diphenyl-3-phthalimido-azetidin-2-one (**5**). The selectivity of formation of *cis*-β-lactam **5** was improved considerably by decreasing the concentration of chloride in the reaction-solution and by lowering of the temperature. Hydrazinolysis of **5** yields 3-amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-one (**8**).

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur stereoselektiven Synthese von β-Lactamen[1] benötigten wir für die unabhängige Synthese eines der möglichen Diastereomeren *cis*-3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-on (**8**). Bei der Literaturdurchsicht[2] fällt auf, daß kein bequemer Zugang für diese Verbindung existiert. Die Umsetzung des DANE-Salzes von Glycin mit Benzalanilin in Gegenwart von $POCl_3$ liefert die *cis*-**8**[3]. Jedoch zeigten eigene Untersuchungen, daß die Ausb. unbefriedigend sind, die Arbeitsvorschrift schlecht reproduzierbar und die Isolierung des Endproduktes mit hohem Aufwand verbunden ist. - Eine weitere Methode besteht in der Umsetzung von Azidoacetylchlorid mit Benzalanilin in Gegenwart von Triethylamin[4]. Diese Arbeitsweise hat den Nachteil, daß die Azidoverbindung zur explosionsartigen Zersetzung neigt und auch größere Mengen *trans*-β-Lactam entstehen. Mehrstufig verläuft die Synthese von *cis*-**8** aus Phthalylglycylchlorid und *S*-Methyl-thiobenzanilid[5]. Die Methylthiogruppe muß nach der Ringschlußreaktion zum β-Lactam mit *Raney*-Nickel abgespalten werden. Und schließlich ist die Herstellung von enantiomerenreinem *cis*-**8** durch [2+2]-Cycloaddition von chiralen Ketenen mit Benzalanilin beschrieben[6]. Die Ketenvorstufen sind hierbei nur mit hohem präparativen Aufwand zugänglich. Außerdem ist das Auxiliar nur schwer abspaltbar.

Die präparativ einfachste Methode zur Synthese von 3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-on (**8**) besteht in der Umsetzung von aktiviertem Phthalylglycin mit Benzalanilin in Gegenwart von tertiären Aminen. Häufig verwendet werden dafür Phthalylglycylchlorid und Triethylamin. Die Reaktionen verlaufen mit guten Ausb., und man hat den Vorteil, daß die Schutzgruppe mit Hydrazin leicht abspaltbar ist. In der Lit. findet man entweder keine Angaben über die Stereochemie[7,8] oder aber die Aussage, daß nur *trans*-β-Lactam **8** gebildet wird[9,10].

Wir haben zunächst die Literaturangaben[7] nachgearbeitet und gefunden, daß in Benzen bei Raumtemp. *cis*/*trans*-β-Lactame **5** im Verhältnis von 1:1.9 gebildet werden (vgl. Tab. 1 - Methode A). Aus diesem Gemisch kann man das *trans*-β-Lactam **5** mit guten Ausb. isolieren.

Die in der Lit. geführten Diskussionen[11,15] zeigen, daß viele Faktoren die Stereochemie bei der β-Lactambildung beeinflussen. Die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien, die Reaktionstemp., die verwendete Base zur Erzeugung des Ketens, die Substitution im Säurechlorid und im Azomethin und die Wahl des Lösungsmittels sollen hier

Tab. 1: 1,4-Diphenyl-3-phthalimido-azetidin-2-on (**5**)

Methode	Lösungsmittel	Konzentration von **1** in mol/l	Reaktionstemperatur	Rohausbeute[a] **5** in %	cis / trans[a]
A[b]	Benzen	0,2	25°C	95	1:1,9
B[b]	CH_2Cl_2	0,2	25°C	53	1:1,2
C[b]	CH_2Cl_2	0,2	-15°C	40	1,2:1
D[b]	CH_2Cl_2	0,6	25°C	23	5:1
E[b]	CH_2Cl_2	0,6	-15°C	41	10:1
F[c]	CH_2Cl_2	0,6	-15°C	64	8:1

a) Bestimmung durch HPLC (Säule: Kieselgel Si 60, 7 µm, 140·4 mm, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min, Hexan/i-Propanol = 97,5:2,5)
b) Zugabe von **1** zu **3** und Et_3N
c) Zugabe von **3** zu **1** und Et_3N

 © VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1993 0365-6233/93/0606-0319 $ 5.00 + .25/0

genannt sein. Eine ausführliche, systematische Untersuchung all dieser Einflüsse auf das *cis/trans*-Verhältnis im β-Lactam ist bisher nicht durchgeführt worden. Es ist aber bekannt, daß die Zugabe eines tert. Amins zu einer Mischung aus Säurechlorid und Imin die Bildung des transisomeren β-Lactams bevorzugt[4]. Erzeugt man zunächst durch Reaktion des Säurechlorides mit der Base das freie Keten und setzt mit dem Imin um, so findet man in vielen Fällen *cis*-β-Lactame im Überschuß[12]. Diese Reaktionen werden in den meisten Fällen bei niedrigen Temp. durchgeführt.

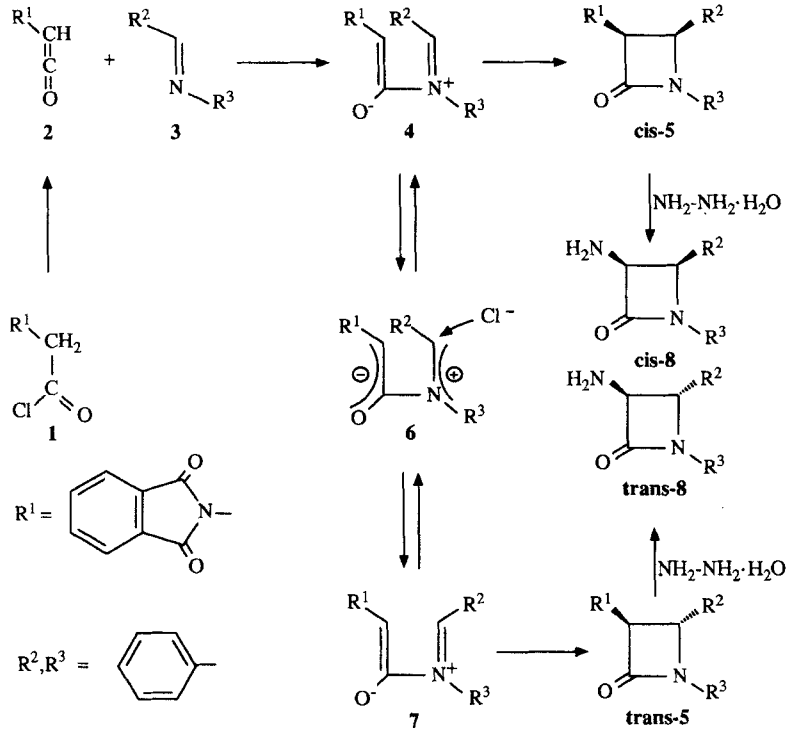
Um den Einfluß der Temp. auf die genannte Reaktion zu untersuchen, war ein Lösungsmittelwechsel erforderlich. Wir nutzten das oft verwendete Dichlormethan und konnten zunächst feststellen, daß bei Raumtemp. das *cis/trans*-Verhältnis im Vergleich zur Reaktion in Benzen kaum verändert wird. Eine Temperaturerniedrigung auf -15°C brachte zunächst nicht den gewünschten Erfolg: Es wird lediglich eine geringfügige Verbesserung der cis-Selektivität beobachtet (vgl. Tab. 1 - Methode B und C). Der entscheidende Durchbruch gelang durch Änderung der Konzentration der Reaktionspartner in der Lösung, ein Einflußfaktor auf das *cis/trans*-Verhältnis, der in der Literatur bisher nicht diskutiert wurde. Bei Verdreifachung der Konzentration findet man bei Raumtemp. ein *cis/trans*-Verhältnis von 5:1 (vgl. Tab. 1 - Methode D). Arbeitet man mit der gleichen Konzentration bei -15°C, so findet man je nach Reihenfolge der Zugabe von Säurechlorid, Triethylamin und Imin ein *cis/trans*-Verhältnis von 10:1 bis 8:1 (vgl. Tab. 1 - Methode E und F). Aus diesem Gemisch läßt sich reines *cis*-β-Lactam **5** in guten Ausb. isolieren.

Der in der Lit. diskutierte Reaktionsmechanismus ist im Schema 1 dargestellt. Die Addition des *E*-Imins **3** an das Keten **2** führt zur zwitterionischen Zwischenstufe **4**, aus der sich kinetisch kontrolliert durch conrotatorische, elektrocyclische Ringschlußreaktion das *cis*-β-Lactam **5** bildet. Die Zwischenstufe **4** kann aber auch über **6** zu **7** isomerisieren und damit zum thermodynamisch stabileren *trans*-β-Lactam **5** führen. Bei der von uns gefundenen selektiven Erhöhung der *cis*-β-Lactam-Bildung nehmen wir an, daß die Konzentration des bei der Reaktion entstehenden Chloridions in der Lösung die entscheidende Einflußgröße ist. Das Chloridion reagiert als Nucleophil mit **4** und kann so über **6** die Isomerisierung zu **7** beschleunigen. Durch Verringerung der Lösungsmittelmenge und durch Temperaturerniedrigung wird über das Dissoziationsgleichgewicht des Triethylaminhydrochlorids in Dichlormethan die Konzentration der Chloridionen in der Lösung verringert, so daß der Hauptteil des Salzes aus der Reaktionslösung ausfällt. Die Reihenfolge der Zugabe der Reaktionsparameter spielt bei der beschriebenen Reaktion eine untergeordnete Rolle (vgl. Tab. 1 - Methode E und F).

Die steroselektive Synthese von *cis*-β-Lactamen ist auch aus biologischer Sicht von besonderem Interesse, da diese Verbindungen im Allgemeinen die höhere Aktivität[16] besitzen.

Experimenteller Teil

^{1}H-NMR-Spektren: 89 MHz Tesla BS 587.4.- ^{13}C-NMR-Spektren: 20 MHz Varian CFT 20. Hexamethyldisiloxan als innerer Standard, chem. Verschiebungen in δ (ppm).- EI-MS: GC/MS-Datensystem HP 5985 B.-



Schema 1

IR-Spektren: Spekord 75 IR Spektrometer (Carl-Zeiss, Jena).- Elementaranalysen: Elemental analyser-mod 1106 (CARLO ERBA).- HPLC-Untersuchungen: Chromatograph der Firma Knauer GmbH.

cis-1,4-Diphenyl-3-phthalimido-azetidin-2-on (**5**) *(Methode F)*

Zu einer Lösung von 9.6 g (43 mmol) Phthalylglycylchlorid **1** in 50 ml CH_2Cl_2 gibt man bei -15°C unter N_2 6 ml (43 mmol) Triethylamin. Man rührt 10 min und tropft 7.78 g (43 mmol) Benzalanilin (**3**), gelöst in 20 ml CH_2Cl_2, zu. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. füllt man mit CH_2Cl_2 auf 300 ml auf, wäscht je einmal mit 100 ml 0.5 M Weinsäure, 100 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und 100 ml Wasser, trocknet über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das in 64proz. (10.1 g) Ausb. erhaltene Rohprodukt **5** (*cis/trans* = 8:1) wird mit 150 ml Ethanol zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert *cis*-**5** in reiner Form. Ausb. 5.9 g (37%).- Schmp. 227-230°C (Ethanol) (Lit.[4]): 218-219°C).- $C_{23}H_{16}N_2O_3$ (368.4) Ber. C 75.0 H 4.4 N 7.6 Gef. C 74.8 H 4.2 N 7.6.- IR (KBr): ν = 1780 (C=O), 1760 (C=O), 1720 cm^{-1} (C=O).- UV (Acetonitril): λ max (lg ε) = 251 nm (4.37).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 5.41 (d, J = 5 Hz, 1H, 4-H), 5.62 (d, J = 5 Hz, 1H, 3-H), 6.9-7.7 (m, 14 H arom.).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 58.9 und 60.8 (C-3 und C-4), 160.8 (C=O), 166.6 (C=O), 117.4; 123.4; 124.5; 127.2; 128.4; 128.5; 129.2; 131.2; 132.2; 134.2; 137.5 (arom. C).- MS (70 eV): m/z (%) = 368 (9) [$M^{+\bullet}$], 249 (27), 181 (100), 160 (100), 133 (19), 104 (58), 77 (68).

trans-1,4-Diphenyl-3-phthalimido-azetidin-2-on (**5**) *(Methode A - Literaturvorschrift[7])*

Ausb. 3.3 g (45%).- Schmp. 227-230°C (Ethanol) (Lit.[7]): 230-231°C).- $C_{23}H_{16}N_2O_3$ (368.4) Ber. C 75.0 H 4.4 N 7.6 Gef. C 74.8 H 4.2 N 7.4.- IR (KBr): ν = 1780 (C=O), 1760 (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O).- UV (Acetonitril): λ max (lg ε) = 251 nm (4.28).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 5.2 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 4-H), 5.3 (d, J = 2,6 Hz, 1H, 3-H), 6.5-8.0 (m, 14 H arom.).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 61.3 und 62.9 (C-3 und C-4), 162.3 (C=O), 167.1 (C=O), 117.8; 123.7; 124.7; 126.3; 129.0; 129.3; 129.6; 131.9; 134.4; 134.8; 136.1 (arom. C).- MS (70 eV): m/z (%) = 368 (9) [$M^{+\bullet}$], 249 (100), 181 (23), 104 (19), 77 (15).

cis-3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-on (**8**)

5.8 g *cis*-**5** werden in 100 ml Ethanol suspendiert. Dazu gibt man 16 ml einer 1M Lösung von Hydrazinhydrat in Ethanol, kocht 2 h unter Rückfluß und läßt 12 h bei Raumtemp. stehen. Das ausgefallene Phthalylglycylhydrazid wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingeengt, der verbleibende Feststoff in 20 ml $CHCl_3$ aufgenommen und der unlösliche Hydrazidrest nochmals abfiltriert. $CHCl_3$ entfernt man i. Vak. und reinigt den Rückstand durch SC (Kieselgel 60, Merck, 0.043-0.063 mm, $CHCl_3$). Ausb. 2.8 g (73%), Schmp. 179-180°C (Ethanol) (Lit.[3]): 175-176°C).- $C_{15}H_{14}N_2O$ (238.3) Ber. C 75.6 H 5.9 N 11.8 Gef. C 75.5 H 5.8 N 11.6.- IR (KBr): ν = 3390; 3320 (NH_2), 1729 cm^{-1} (C=O).- UV (Acetonitril): λ max (lg ε) = 253 nm (3.77).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.23 (s, 2H, NH_2), 4.55 (d, J = 5 Hz, 1H, 4-H), 5.21 (d, J = 5 Hz, 1H, 3-H), 7.1-7.4 (m, 10 H arom.).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 62.2 und 63.9 (C-3 und C-4), 168.3 (C=O), 117.6; 124.3; 127.2; 128.7; 128.8; 129.3; 134.5; 137.6 (arom. C).- MS (70 eV): m/z (%) = 238 (12) [$M^{+\bullet}$], 182 (100), 119 (49), 104 (28), 91 (30), 77 (68).

trans-3-Amino-1,4-diphenyl-azetidin-2-on (**8**)

Darstellung aus 5.8 g *trans*-**5** analog der obigen Vorschrift.- Ausb. 2.8 g (75%), Schmp. 102-103°C (wenig Ethanol) (Lit.[17]): 108°C).- $C_{15}H_{14}N_2O$ (238.3) Ber. C 75.6 H 5.9 N 11.8 Gef. C 75.5 H 5.8 N 11.6.- IR (KBr): ν = 3370, 3310 (NH_2), 1736 cm^{-1} (C=O).- UV (Acetonitril): λ max (lg ε) = 253 nm (3.86).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.67 (s, 2H, NH_2), 4.0 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 4-H), 4.58 ppm (d, J = 2.2 Hz, 1H, 3-H), 7.2-7.4 (m, 10 H arom.).- ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 66.7 und 70.0 (C-3 und C-4), 168.3 (C=O), 117.6; 124.3; 126.1; 128.8; 129.3; 129.4; 137.1; 137.6 (arom. C).- MS (70 eV): m/z (%) = 238 (16) [$M^{+\bullet}$], 182 (100), 119 (32), 104 (14), 91 (12), 77 (24).

Literatur

1 W. Duczek, K. Jähnisch und Annamarie Kunath, G. Reck, G. Winter und B. Schulz, Liebigs Ann. Chem. *1992*, 781.
2 F.H. van der Steen und G. van Koten, Tetrahedron *47*, 7503 (1991).
3 S.D. Sharma und P.K. Gupta, Indian J. Chem., Sect. B *19B*, 760 (1980).
4 A.K. Bose, B. Anjaneylulu, S.K. Bhattacharya und M.S. Manhas, Tetrahedron *23*, 4769 (1967).
5 A.K. Bose, M.S. Manhas, J.C. Chip, H.P.S. Chawla und B. Dayal, J. Org. Chem. *39*, 2877 (1974).
6 N. Ikota, Chem. Pharm. Bull. *38*, 1601 (1990).
7 J.C. Sheehan und J.J. Ryan, J. Am. Chem. Soc. *73*, 1204 (1951).
8 A.R. Butler und K.A. Freemann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II *1977*, 765.
9 A.K. Bose, Y.H. Chiang und M.S. Manhas, Tetrahedron Lett. *1972*, 4091.
10 I.G. Gunda, P.M. Mashava und X. Guan, Tetrahedron Lett. *1991*, 581.
11 H.W. Moore, G. Hughes, K. Srinivasachar, M. Fernandez, N.V. Nguyen, D. Schoon und A. Tranne, J. Org. Chem. *50*, 4231 (1985).
12 D.A. Evans und E.B. Sjogren, Tetrahedron Lett. *1985*, 3783.
13 E. Lynch, S.M. Risemann, W.L. Laswell, D.M. Tschaen, R.P. Volante, G.B. Smith und I. Shinkai, J. Org. Chem. *54*, 3792 (1989).
14 L.S. Hegedus, J. Montgomery, Y. Narukawa und D.C. Snustad, J. Am. Chem. Soc. *113*, 5784 (1991).
15 W.T. Brady und M.M. Dad, J. Org. Chem. *56*, 6118 (1991).
16 H. Yamashita, N. Minami, K. Sakakibara, S. Kobayashi und M. Ohno, Chem. Pharm. Bull. *36*, 469 (1988).
17 P. Kumar und A.K. Mukerjee, Indian J. Chem., Sect. B, *20B*, 420 (1981).

[Ph42]