

F. Moll und H.J. Wieland

Kondensierte Azetidinone, 9. Mitt.:

Cepham-Analoga und Cepham-Isomere durch Keten-Cycloimin-Cycloaddition*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen
(Eingegangen am 8. August 1974).

Durch [2 + 2]-Cycloaddition von Diphenylketen an 2-Phenyl- Δ^1 -piperidein wurde das carbocyclische Cepham-Analoga **3** und daneben das Diphenylacetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperidein **4** erhalten. Mit Dichlorketen entstand als Hauptprodukt N-Dichloracetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperidein. Die Cycloaddition von Ketenen an 5,6-Dihydro-1,3-oxazine ergab die sauerstoffhaltigen Cepham-Analogen **7** und **8**, die Cycloaddition an 5,6-Dihydro-1,3-thiazine führte zu den schwefelhaltigen Cepham-Analogen **9**, **10** und **11**.

Cepham Analogs and Cepham Isomers

The carbocyclic cepham analog **3** and N-diphenylacetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperideine **4** as a side product were obtained by [2 + 2] cycloaddition of diphenyl ketene and 2-phenyl- Δ^1 -piperideine. The main reaction product with dichloroketene was N-dichloroacetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperideine. Cycloaddition of ketenes to 5,6-dihydro-1,3-oxazine yielded the oxygen containing cepham analogs **7** and **8**. The cycloaddition to 5,6-dihydro-1,3-thiazine resulted in the sulfur containing cepham analogs **9**, **10** and **11**.

Die [2 + 2]-Cycloaddition von Ketenen an Cycloimine stellt einen im Prinzip einfachen Syntheseweg für kondensierte Azetidinone dar¹⁾. Unsere Versuche²⁾, Δ^1 -Pyrroline zur Gewinnung carbocyclischer Analoga des Penicillingerüsts mit Ketenen umzusetzen, zeigten jedoch, daß die Methode nicht generell anwendbar ist: Bei den untersuchten Pyrrolinen trat, unter Vermeidung der gewünschten [2 + 2]-Cycloaddition, ausschließlich eine Doppelbindungswanderung zu N-Acyl- Δ^2 -pyrrolinen ein.

*) Herrn Prof. Dr. H. Auerhoff zum 60. Geburtstag gewidmet.

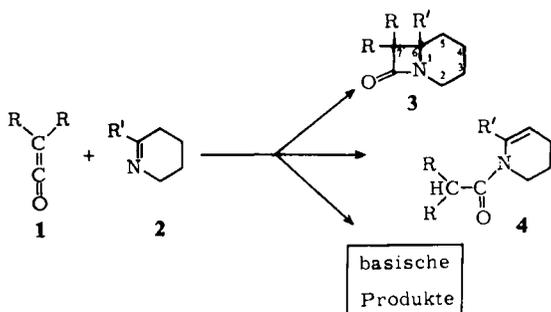
- 1 H.T. Clarke, J.R. Johnson und R. Robinson (Herausg.), *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press, Princeton N.J. 1949.
- 2 F. Moll und H.J. Wieland, *Arch. Pharmaz.* **307**, 136 (1974).

Von Cycloimininen mit *sechs* Ringgliedern war zu erwarten, daß sie in einer [2 + 2]-Cycloaddition zu Analogon des gesättigten *Cephalosporin*-Ringgerüsts, sogenannten Cepham-Analogen³⁾, reagierten, da die Ringspannung dieser Azabicyclooctanone nach spektroskopischen Daten⁴⁾ geringer als die der Azabicycloheptanone ist.

Um den Einfluß der Ringgröße auf Eintreten und Verlauf der Cycloaddition zu untersuchen, wurde 2-Phenyl- Δ^1 -piperidein (**2**, R' = C₆H₅) mit Ketenen **1** umgesetzt und so seinem Ringhomologen, 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin²⁾ gegenübergestellt; beide Verbindungen liegen in der monomeren Δ^1 -Struktur vor. Die Umsetzung mit Ketenen erfolgte *in situ* mit der Dehydrohalogenierungsmethode^{2,5)} unter Einsatz stark verdünnter Lösungen.

6,7,7-Triphenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(8) und N-Diphenylacetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperidein

Während die Diphenylketen-Umsetzung²⁾ von im Überschuß vorliegendem 2-Phenylpyrrolin ein einheitliches Reaktionsprodukt geliefert hatte, entstand bei der unter identischen Bedingungen durchgeführten Umsetzung von 2-Phenyl- Δ^1 -piperidein (**2**, R' = C₆H₅) ein Substanzgemisch. Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes (ν_{\max} 1748, 1705, 1660 und 1630 cm⁻¹) machte bereits wahrscheinlich, daß neben nicht umgesetztem Piperidein (ν_{\max} 1630 cm⁻¹) sowohl das Cepham-Analoge als auch die Δ^2 -Verbindung vorlag. Nicht umgesetztes Phenylpiperidein sowie geringe Mengen basischer Reaktionsprodukte ungeklärter Struktur ließen sich durch Säureextraktion entfernen; zurück blieben zwei Substanzen mit intensiven IR-Banden bei 1748 bzw. 1660 cm⁻¹. Durch Umkristallisieren ließ sich die Substanz ν_{\max}



3 Cepham-Nomenklaturvorschlag: R.B. Morin, B.G. Jackson, E.H. Flynn, R.W. Roeske, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3400 (1962).

4 a) F. Moll, *Arch. Pharmaz.* **301**, 263 (1968); b) F. Moll und H. Thoma, *Z. Naturforsch.* **24b**, 942 (1969).

5 H. Staudinger, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **44**, 1619 (1911); L. Duran und L. Ghosez, *Tetrahedron Letters* (London) **1970**, 245.

1748 cm^{-1} rein erhalten. IR-, NMR- und Massen-Spektrum bewiesen, daß das carbocyclische *Cepham-Analoga* **3**, $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, vorlag.

NMR-spektroskopisch ergab sich ein umgesetzter Diphenylketenanteil von etwa 50 % bezogen auf **3**. Im NMR-Spektrum der Reinsubstanz von **3**, das das geforderte Verhältnis aromatischer und aliphatischer Protonen zeigte, waren die Signale der Piperidinring-Protonen ähnlich stark aufgespalten wie in dem einfacheren Spektrum von Verbindung **11** (Abb. 1). In der starken Aufspaltung der Aromatensignale bis in den Bereich von $\tau = 3,0$ ähnelt **3** einer einfacher gebauten Modells substanz, nämlich 1,3,3,4-Tetraphenylazetidion-(2).

Im IR-Spektrum des Cepham-Analogen erschien die C = O-Valenzschwingung bei 1738 cm^{-1} in KBr und 1748 cm^{-1} in CCl_4 , also innerhalb des Erwartungsbereichs^{4a)}, aber bei verhältnismäßig niedriger Wellenzahl. Der IR-spektroskopische Vergleich mit dem von uns früher untersuchten 7-phenyl-monosubstituierten Cepham-Analogen^{4a)} zeigte, daß die zusätzliche Phenylsubstitution bei **3** keine Erhöhung der Carbonylfrequenz mit sich bringt. Im Massenspektrum von **3** trat der Molekülpeak m/e 353 mit hoher Intensität auf (Rel. Int. 55 %). Der Hauptfragmentierungsweg führt in Umkehrung der Cycloaddition zu Fragment-ionen der Strukturen **1** und **2**.

Das zweite Reaktionsprodukt (ν_{max} 1660 cm^{-1}) der Phenylpiperidein-Diphenylketen-Umsetzung, das mit etwa 40 proz. Reaktionsausbeute laut NMR-Analyse vorlag, ließ sich in der Mutterlauge von **3** anreichern. NMR- und IR-Spektrum sowie die Mol.-Gew.-Bestimmung ergaben das Vorliegen des *N*-Diphenylacetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperideins **4** ($\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$), eines zu **3** isomeren 1 : 1-Adduktes. Die spektroskopischen Daten korrespondieren mit den Daten des homologen *N*-Diphenylacetyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrrolins, das bei vorangegangenen Versuchen²⁾ rein isoliert worden war. Das NMR-Spektrum zeigte das Triplett eines olefinischen Protons bei $\tau = 4,56$ und ein Singulett eines Benzhydrylprotons bei $\tau = 5,22$. Gestützt wird Struktur **4** auch IR-spektroskopisch durch eine intensive Bande bei 1660 cm^{-1} für die C=O-Valenzschwingung des Enamids.

N-Dichloracetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperidein (**4**)

Bei der unter identischen Bedingungen durchgeführten Umsetzung von Phenylpiperidein (**2**, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$) mit Dichlorketen (**1**, $\text{R} = \text{Cl}$) war IR-spektroskopisch kein Produkt einer Cycloaddition nachweisbar. Das nach HCl-Extraktion gewonnene chromatographisch nahezu einheitliche Produkt zeigte im NMR-Spektrum das Triplett eines olefinischen Protons bei $\tau = 4,20$, sowie benachbart das Singulett eines Dichloressigsäurerests bei $\tau = 4,12$. Damit im Einklang steht die Struktur eines *N*-Dichloracetyl-2-phenyl- Δ^2 -piperideins (**4**, $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$).

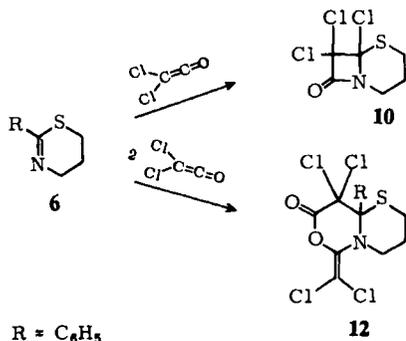
Oxa- und Thiazabicyclo[4.2.0]octanone

Der nur partielle Eintritt der Cycloaddition bei der Diphenylketen-Umsetzung von 2-Phenyl- Δ^1 -piperidein und das völlige Ausbleiben der Cycloaddition bei der Dichlorketen-Umsetzung zeigen, daß trotz der höheren Tendenz der sechsgliedrigen Cycloimine zur [2 + 2]-Cycloaddition, die Doppelbindungswanderung, die bei Δ^1 -Pyrrolinen ausschließlich auftrat²⁾, auch hier nicht ganz ausbleibt. Eine sichere Blockierung der Doppelbindungswanderung ist nicht gegeben, wenn die Möglichkeit zur Deprotonierung durch Enamidbildung besteht. Völlig blockiert ist die Wanderung jedoch, wenn es sich bei dem Ringglied in 3-Stellung zum Stickstoff beispielsweise um ein quartäres C-Atom oder um die zweiwertigen Heteroatome Sauerstoff oder Schwefel handelt. Der letztere Fall liegt bei den 5,6-Dihydro-1,3-oxazinen und -thiazinen vor; beide Verbindungsklassen sind verhältnismäßig leicht zugänglich.

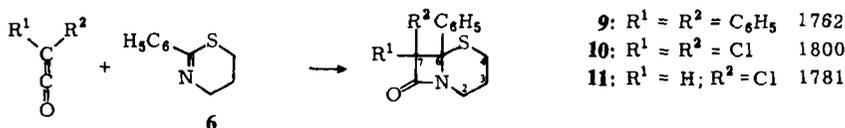
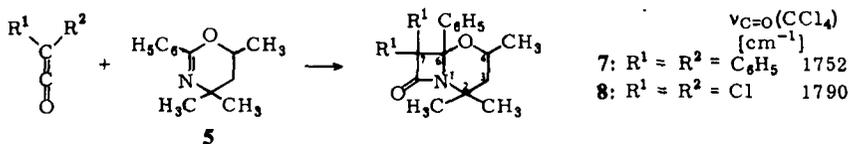
Die Cycloaddition von Ketenen an 5,6-Dihydro-1,3-oxazine (vgl. Formel 5) führt zu bisher nicht bekannten Cephäm-Sauerstoffanalogen, während mit 5,6-Dihydro-1,3-thiazinen (vgl. Formel 6) weitere Cephäm-Derivate zugänglich sind. In der Literatur sind nur einige Vertreter der letzteren bekannt, die durch verschiedene Methoden, auch Cycloaddition, erhalten wurden⁶⁾, jedoch noch nicht unter Einsatz von Dichlorketen.

Von uns eingesetzt wurden das durch die Ritter-Reaktion leicht zugängliche⁷⁾ 2-Phenyl-4,4,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazin (5) als Beispiel einer hochsubstituierten Verbindung und das auf anderem Wege⁸⁾ erhältliche 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin (6). Die in situ-Cycloaddition dieser Verbindungen mit Diphenyl-

- 6 S.M. Desphande und A.K. Mukerjee, J. chem. Soc. (London) 1966, 1241; A.K. Bose, B. Anjaneyulu, S.K. Bhattacharya und M.S. Manhas, Tetrahedron (London) 23, 4769 (1967); L. Paul, P. Plzinsky und G. Hilgetag, Chem. Ber. 100, 2761 (1967).
 7 R.T. Tillmanns und J.J. Ritter, J. org. Chemistry 22, 839 (1957).
 8 G. Pinkus, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1077 (1893).

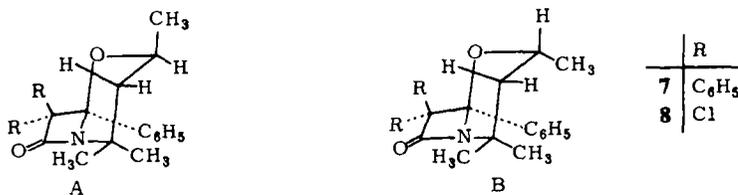


Dichlor- sowie Monochlorketen führte in guten Ausbeuten zu den kondensierten Azetidinonen 7 bis 11⁺⁾.



Die charakteristische Valenzschwingung des β -Lactamcarbonyls liegt bei den dargestellten Verbindungen im Erwartungsbereich⁴⁾. Die Einführung eines Chloratoms bringt im Vergleich zur Phenylsubstitution eine Erhöhung der Wellenzahl um etwa 20 cm^{-1} mit sich.

Für die bei den Sauerstoffanalogen 7 und 8 möglichen Diastereomeren A und B lassen Modellbetrachtungen die Anordnung mit „äquatorialer“ Methylgruppe (A) als sterisch begünstigt erscheinen.



Bei der Dichlorverbindung 8 ist die Zuordnung des nach mehrmaligen Umkristallisieren erhaltenen Hauptprodukts zur Form A NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Bandenbreite des tertiären H möglich. Bei der Diphenylverbindung 7 war kein sterisch hinreichend einheitliches Produkt erhalten worden.

⁺⁾ Dichlorketen zeigte zusätzlich eine gewisse Tendenz zur Bildung eines 2 : 1-Addukts mit 6. Wurde die Cycloaddition nicht unter Hochverdünnungsbedingungen, sondern durch schnelles Mischen konzentrierter Lösungen der Reaktanden durchgeführt, so ließ sich das Azabicyclodecanon 12 isolieren ($\text{C}=\text{O}$ -Val. 1788, $\text{C}=\text{C}$ -Val. 1658 cm^{-1}). Ähnliche 2 : 1-Addukte wurden von uns als ausschließliche Produkte der Cycloaddition von Dichlorketen an 5-gliedrige Cycloimine mit blockierter Doppelbindungswanderung (Oxazoline, Thiazoline, 3,3-disubstituierte Pyrroline) gefunden (Diss. H.J. Wieland, Univers. Tübingen 1972).

Von Interesse im Hinblick auf die Struktur-Wirkungsbeziehungen bei den β -Lactam-Antibiotika ist die Isomeriemöglichkeit am C-7 beim Monochlorcepham-Derivat **11**. Die chromatographische und spektroskopische Kontrolle des Reaktions-Rohprodukts und der Aufarbeitungsstufen hatte gezeigt, daß bereits im Reaktions-Rohprodukt eines der beiden Diastereomeren A und B weitgehend einheitlich vorliegen mußte. Aufgrund des Versuchs war jedoch nicht zu entscheiden, ob bereits die Cycloaddition weitgehend stereospezifisch verlaufen war, oder ob die sterische Einheitlichkeit auf eine Epimerisierung - bedingt durch die Anwesenheit von Triäthylamin - hin zum stabileren Diastereomeren zurückzuführen war. Modellbetrachtungen lassen das Isomer A mit α -ständigem H als sterisch begünstigt erscheinen. Im NMR-Spektrum (Abb. 1) der Reinsubstanz tritt ein scharfes Singulett bei $\tau = 4,93$ für das Vierring-Proton hervor. Da die Geschwindigkeitskonstante der nucleophilen Substitution des Chloratoms in **11** unbekannt ist, stellt die Lage des Vierring-Protons bei verhältnismäßig hohem Feld die alleinige experimentelle Stütze des Schlusses aus der Modellbetrachtung dar.

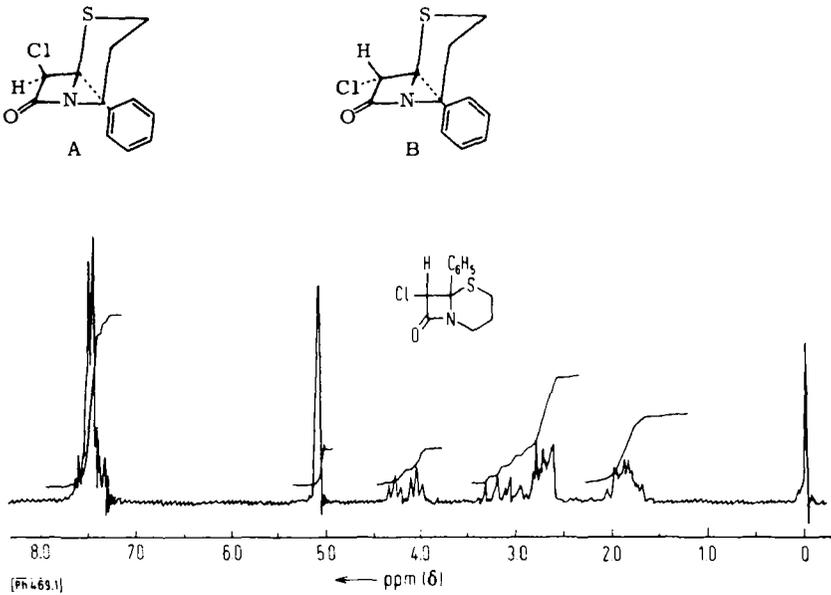


Abb. 1: NMR-Spektrum von 7-Chlor-6-phenylcepham (**11**) in CDCl₃

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben siehe²⁾:

Allgemeine Arbeitsvorschrift: *In situ*-Umsetzung der Ketene mit Cycloiminen

Zu einer Lösung der jeweils angegebenen Menge des frisch dest. Cycloimins und 2,5 ml Triäthylamin in 80 ml absol. Petroläther (30–50°) wird unter intensivem Rühren und unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Reinststickstoff-Atmosphäre innerhalb 4 Std. eine Lösung der jeweils angegebenen Menge des betreffenden Säurechlorids in 80 ml absol. Aether/Petroläther, 1 : 1, zugetropft. Nach weiteren 2 Std. Rühren wird das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid über eine G-3-Fritte abgesaugt und mehrmals mit Aether gewaschen. Die weitere Aufarbeitung des Filtrats ist bei den einzelnen Versuchen beschrieben.

6,7,7-Triphenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(8) (3, $R = R' = C_6H_5$)

2,4 g (0,015 Mol) frisch destilliertes 2-Phenyl- Δ^1 -piperidein⁹⁾ wurden mit 1,72 g (7,5 mMol) Diphenylacetylchlorid umgesetzt. Das Filtrat wurde unter Eiskühlung schnell zweimal mit 10 proz. Salzsäure und dann mit 10 proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die nach dem Trocknen und Abdampfen der org. Phase i. Vak. bei 40° erhaltenen 2,7 g glasartiger Rückstand wurden mit Hexan verrieben, die Hexanschicht wurde abgetrennt. Beim Rekrystallisieren und fraktionierten Kristallisieren reicherte sich die Substanz in den späteren Fraktionen an und konnte durch weiteres Umkrystallisieren aus reinem Diisopropyläther rein erhalten werden. DC: Rf 0,60; Schmp. 181°. NMR-Spektrum (CDCl₃): Quadruplett zentriert bei $\tau = 5,92$ (J = 12 Hz und 2 Hz; 1H); $\tau = 6,8$ bis $\tau = 9,0$ (7H).

C₂₅H₂₃NO (353,46): Ber.: C 84,94 H 6,57 N 3,97; Gef.: C 84,18 H 6,39 N 3,96.

N-Diphenylacetyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrrolin (4, $R = R' = C_6H_5$)

Die Substanz reichert sich in der Mutterlauge der Aufarbeitung von 3 an. DC: Rf 0,60. NMR-Spektrum (CCl₄): = 4,56 (t, J = 4 Hz); $\tau = 5,22$ (s).

N-Dichloracetyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrrolin (4, $R = Cl, R' = C_6H_5$)

2,4 g (0,015 Mol) frisch destilliertes 2-Phenyl- Δ^1 -piperidein wurden mit 1,22 g = 0,80 ml (7,5 mMol) Dichloracetylchlorid umgesetzt. Das Filtrat wurde wie bei der Diphenylketen-Umsetzung behandelt und ergab einen zähflüssigen Rückstand. DC: Rf 0,70. IR-Spektrum (CCl₄): 1685 cm⁻¹. NMR-Spektrum (CDCl₃): $\tau = 2,61$ (s, 5 H); $\tau = 4,13$ (s, 1H); damit überlagert $\tau = 4,20$ zentr. (t, J = 4 Hz, 1 H); $\tau = 6,03$ (t, J = 6 Hz, 2 H); $\tau = 7,4$ (m, 4 H).

7,7,6-Triphenyl-5-oxa-4,2,2-trimethyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(8) (7)

2,03 g (0,01 Mol) 4,4,6-Trimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-1,3-oxazin (5) wurden mit 2,5 g (0,011 Mol) Diphenylacetylchlorid umgesetzt. Der Abdampfrückstand des Filtrats wurde mit Aether rekrystallisiert und umkrystallisiert. Schmp. 128° (unscharf) DC: Rf 0,56. NMR-Spektrum (CDCl₃): $\tau = 3,2$ (m, 15 arom. H); $\tau = 6,2$ (zentr.) (m, 1H); $\tau = 8,30$ (s, 3H); $\tau = 8,5-9,0$ (8H).

9 R. Salathiel, J.M. Burch und R.M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. 59, 984 (1937).

7,7-Dichlor-6-phenyl-5-oxa-4,2,2-trimethyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(8) (8)

2,03 g (0,01 Mol) 4,4,6-Trimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-1,3-oxazin wurden mit 2,19 g (0,015 Mol) Dichloracetylchlorid umgesetzt. Nach dem Abdampfen i. Vak. bei 40° wurden 1,57 g eines gelben semikristallinen Rückstands erhalten. Nach dem Rekrystallisieren mit Aether und dreimaligem Umkrystallisieren aus Aether/Methylenchlorid (80 : 20) fielen 1,6 g (52 % d. Th.) farbloser Kristalle an. DC: Rf 0,56; Schmp. 125°.

C₁₅H₁₇Cl₂NO₂ (314,20) Ber.: C 57,18 H 5,43 N 4,46 Cl 22,6; Gef.: C 56,86 H 5,60 N 5,14 Cl 21,8. NMR-Spektrum (CDCl₃): τ = 5,70 (zentr.), Bandenbreite: 30 Hz.

6,7,7-Triphenylcepham (9)

1,77 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin wurden mit 2,3 g (0,01 Mol) Diphenylacetylchlorid umgesetzt. Geringe Mengen 6 wurden mit Salzsäure entfernt. Es fielen 3,5 g (95 % d. Th.) einer fast farblosen Substanz an, die aus Aethylacetat-Methanol (2 : 1) umkrystallisiert wurde. DC: Rf 0,52. Schmp. 188°. NMR-Spektrum: 15 arom. H auf 6 aliph. H; die Signale der Thiazinring-Protonen zeigten sehr ähnliche Aufspaltung wie in Abb. 1. MS (260°/70 eV): M⁺, m/e 371 (Rel. Int. 2,4 %).

C₂₄H₂₁NOS (371,33) Ber.: C 77,64 H 5,72 N 3,78 S 8,64; Gef.: C 77,27 H 5,52 N 4,12 S 8,71.

7,7-Dichlor-6-phenylcepham (10)

1,77 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin wurden mit 3,7 g (0,025 Mol) Dichloracetylchlorid umgesetzt. Unter chromatographischer und spektroskopischer Kontrolle wurde das Filtrat über eine kurze Säule geschickt (25 g Kieselgel 0,2–0,5 mm; angesetzt mit Aether-Methylenchlorid, 1 : 1) und mit Aether-Methylenchlorid eluiert. Nach dem Abdampfen i. Vak. bei 40° wurden 4,2 g Rückstand erhalten (DC: Rf 0,65, wenig; Rf 0,56 Hauptprodukt). Durch Rekrystallisieren mit Aether und Umkrystallisieren mit reinem Diisopropyläther wurden schwach bräunliche Kristalle erhalten. DC: Rf 0,56. Schmp.: 135°.

C₁₂H₁₁Cl₂NOS (288,16) Ber.: C 49,92 H 3,84 N 4,85 Cl 24,2 S 11,08; Gef.: C 49,42 H 4,23 N 5,40 Cl 22,7 S 11,20. NMR-Spektrum (CDCl₃): Die Thiazinring-Protonensignale zeigten ähnliche Verschiebung und Aufspaltung wie in Abb. 1.

7-Thia-6-phenyl-5,5-dichlor-3-oxa-2-dichlormethylen-1-azabicyclo-[4.4.0]decanon-(4) (12)

Zu einer Lösung von 0,60 g (2,8 mMol) 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin und 5 ml Triäthylamin in 10 ml absol. Aether wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 1,5 ml Dichloracetylchlorid, gelöst in 10 ml absol. Aether, schnell zugepft. Das Gemisch erwärmte sich und färbte sich braun. Nach Abfiltrieren des Triäthylaminhydrochlorids wurde das Filtrat im Wasserbad von 40° i. Vak. eingengt. DC: Rf 0,56 (Substanz 10); Rf 0,65 (Substanz 12). Zur Entfernung der in größerer Menge vorliegenden Polymere wurde das Gemisch in Aether/Methylenchlorid 1 : 1 gelöst und über eine kurze Kieselgelsäule aus 25 g Kieselgel 0,2–0,5 mm filtriert. Der aus dem Filtrat erhaltene Abdampfückstand ließ sich bei 0° mit Aether krystallisieren. Die kristalline Substanz wurde aus Aether umkrystallisiert. Ausbeute: 500 mg; DC: Rf 0,65; Rf 0,55 (sehr wenig). IR-Spektrum (CHCl₃): 1655 cm⁻¹ (mittel), 1785 cm⁻¹ (stark).

7-Chlor-6-phenylcepham (11)

1,77 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin wurden mit 0,68 g = 0,455 ml (6 mMol) Monochloracetylchlorid umgesetzt. Der Abdampfückstand des Filtrats, gelöst in Aether, wurde unter chromatographischer und IR- bzw. NMR-spektroskopischer Kontrolle unter Eis-

kühlung schnell zweimal mit 10 proz. HCl und dann mit NaHCO₃-Lösung extrahiert. Nach dem Trocknen wurde eingedampft und aus reinem Diisopropyläther umkristallisiert. DC: Rf 0,56. Schmp. 120°.

C₁₂H₁₂ClNOS (253,72) Ber.: C 56,73 H 4,78 Cl 13,95 N 5,51 S 12,60; Gef.: C 56,46 H 4,78 Cl 12,75 N 6,77 S 12,62. MS (180°/70 eV): M⁺, m/e 253 (Rel. Int. 16,6 %).

Anschrift: Prof. Dr. F. Moll, 65 Mainz, Saarstr. 21

[Ph 469]

F. Eiden, M. Beuttenmüller und H. Schaumburg

Reaktionen von 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureäthylester mit nucleophilen Reagentien^{1)*)}

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München und dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 13. August 1974)

Reaktionen von 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureäthylester (**2a**) mit CH-aciden Verbindungen oder/und Aminen führten zu Pyranyliden-(**1a-d**, **3**), Pyridinyliden-(**6**, **7**), Pyroncarbonsäureamid- und Pyridon-Derivaten (**4a-c**, **5**). Mit Benzylamin entstand aus **2b** 1-Benzyl-3-benzylamino-maleinsäureimid **8a**.

Reactions of Ethyl-6-phenyl-4-pyrone-2-carboxylate with Nucleophilic Reagents

Reactions of ethyl-6-phenyl-4-pyrone-2-carboxylate (**2a**) with CH-acidic compounds and/or amines lead to pyranylidene- (**1a-d**, **3**), pyridinylidene- (**6**, **7**), pyroncarboxamide- and pyridone-derivatives (**4a-c**, **5**). With benzylamine **2b** gives 1-benzyl-3-benzylamino-maleimide **8a**.

6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureäthylester (**2a**) ließ sich mit CH-aciden Verbindungen – wie bei anderen 4-Pyronen beschrieben²⁾ – zu den orangeroten Pyranyliden-Derivaten (**1a** und **b** bzw. **3**) umsetzen. **1b** konnte zur Carbonsäure **1c** verseift und diese durch Erhitzen in das Pyranyliden-Derivat **1d** übergeführt werden, das sich auch auf dem Wege **2a**→**2b**→**2c** und anschließende Reaktion von **2c** mit N-Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid gewinnen ließ.

* Herrn Prof. Dr. Harry Auterhoff mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

1 55. Mitt. über Untersuchungen an 4-Pyronen. 54. Mitt. F. Eiden und H. Dobinsky, Arch. Pharmaz. 307 (1974).

2 Zusammenfassung: G. Seitz, Angew. Chem. 81, 518 (1969).