

Synthese und Umwandlungen der N-substituierten 3-Aminopropansäuren, 2. Mitt.:

Darstellung von 1-Benzoyl-azetidinonen-(2)*

Von

Chr. Ivanov und A. Dobrev

Aus der Chemischen Fakultät der Universität in Sofia

(Eingegangen am 6. August 1965)

Die durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid bewirkte Wasserabspaltung der 3,3-Diaryl-3-benzoylaminopropansäuren führte zur Bildung von N-benzoylierten β -Lactamen.

On treatment with acetic anhydride, 3,3-diaryl-3-benzoyl-aminopropanoic acids lose water and form N-benzoyl- β -lactams.

Wie aus den im Schrifttum nur spärlich vorliegenden Berichten hervorgeht, weisen die 3-Aminopropansäuren und ihre N-substituierten Derivate beim Kochen mit Essigsäure ein unterschiedliches Verhalten auf: die 2,3-Diphenyl-3-amino- und die 2,3-Diphenyl-3-phenylaminopropansäure werden desaminiert^{1, 2, 3}; die N-benzoylierten 3-Aminopropansäuren gehen in Anhydride oder, falls die Aminogruppe am tertiären Kohlenstoffatom liegt, in 5,6-Dihydro-6-oxo-1,3-oxazine über^{4, 5}, während die Amide und Anilide der N-acylierten 3-Aminopropansäuren glatt zu den 2-substituierten 6-Oxo-pyrimidinen⁶ führen.

* 1. Mitt.: Chr. Ivanov, P. Markov und A. Dobrev, C. r. Acad. Bulg. Sci. **15**, Nr. 4, 403 (1962); Chem. Abstr. **60**, 4112 d (1964).

¹ Al. Spassov und St. Robev, Izv. Acad. Bulg. Sci. **2**, 37, 53 (1953); Chem. Abstr. **49**, 6182 f (1955).

² B. Kurtev und N. Mollov, C. r. Acad. Bulg. Sci. **8**, Nr. 4, 21 (1955); Chem. Abstr. **52**, 2850i (1958).

³ D. Ivanov, G. Vassilev, Iv. Panajotov und G. Borissov, Annuaire Univers. Sofia, livre 3-Chimie **52**, 1 (1957/58).

⁴ W. Baker und W. D. Ollis, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 345.

⁵ C. C. Barker, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 317.

⁶ W. M. Rodionow und W. K. Sworikina, Dokl. Akad. Nauk SSSR **57**, 583 (1947).

Schon 1956 gelang es einem von uns nachzuweisen, daß die 2,3,3-Triphenyl-3-benzoylamino-propansäure (Ic) beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid ein Wasserabspaltungsprodukt liefert, das die Eigenschaften der 1,3-Oxazine nicht besitzt⁷. Da es sich nach Einwirkenlassen von konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur in 2-(p-Sulfophenyl)-3-phenyl-indon umwandelte, durfte man wohl darin mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit ein 3-Benzoylamino-2,3-diphenylhydrindon-(1) vermuten.

Der Mangel an Literaturangaben über die Umwandlung der 3-Aminopropansäuren bzw. ihrer Abkömmlinge in Indonderivate veranlaßte uns, auch andere N-benzoylierte 3-Aminopropansäuren, die zwei Arylradikale am β -ständigen Kohlenstoffatom enthalten, auf ihr Verhalten gegen Essigsäureanhydrid zu prüfen.

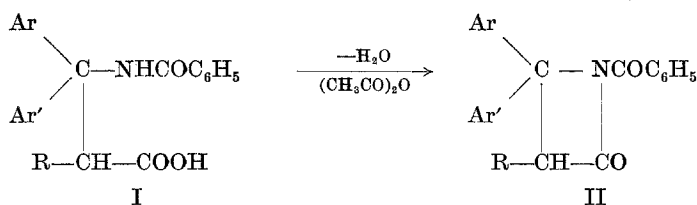
Wie *Barker* selbst in seiner Mitteilung⁵ betont, konnte er das Verhalten des N-benzoylierten Derivats der 3,3-Diphenyl-3-aminopropansäure wegen deren Unzugänglichkeit nicht untersuchen. Auch die neuerdings von *Testa* und Mitarb. unternommenen Versuche zur Darstellung des Äthylesters dieser Säure verliefen ergebnislos⁸. Nachdem es uns gelungen war, ein Verfahren zur verhältnismäßig bequemen Synthese der 3,3-Diaryl-3-benzoylamino-propansäuren (I) zu entwickeln⁹, haben wir die Einwirkung des Essigsäureanhydrids auf die 3,3-Diphenyl-3-benzoylamino-säure (Ia) und die 3-Phenyl-3-(α -naphthyl)-3-benzoylamino-propansäure (Ib) untersucht. Es erwies sich, daß beide Säuren beim Kochen in quantitativer Ausbeute Wasserabspaltungsprodukte liefern, die gleichfalls keine 1,3-Oxazine sind. Nach den IR-Spektren dieser Produkte sowie des früher erhaltenen Wasserabspaltungsproduktes der 2,3,3-Triphenyl-3-benzoylamino-propansäure (mit charakteristischen Absorptionsmaxima bei 1680 und 1790 cm^{-1}) ist anzunehmen, daß alle diese Substanzen einen ähnlichen Aufbau aufweisen. Im Gegensatz zu den vorstehend erwähnten 1,3-Oxazinen^{4, 5} sind sie jedoch beständig gegen Natronlauge bei Raumtemperatur, und sie lassen sich aus einem Gemisch von Äthanol und Äthylacetat unverändert umkristallisieren. Da sie ferner beim Kochen mit verd. Natronlauge zu den jeweiligen Ausgangssäuren hydrolysiert und durch andauernde Einwirkung von flüssigem Ammoniak in die Amide derselben Säure übergeführt werden, konnte man die Annahme, daß sie einen Indanring besitzen, nicht mehr aufrechterhalten. Daher war der Gedanke naheliegend, daß die Wasserabspaltung unter β -Lactamringschluß verlaufen ist, die erhaltenen Stoffe somit jeweils 4,4-Diphenyl-1-benzoyl-azetidinon-(2) (IIa), 4-Phenyl-4-

⁷ *Chr. Ivanov*, Dokl. Akad. Nauk SSSR **103**, 537 (1957).

⁸ *E. Testa, L. Fontanella und V. Aresi*, Ann. Chem. **673**, 60 (1964).

⁹ *Chr. Ivanov, P. Markov und A. Dobrev*, C. r. Acad. Bulg. Sci. **15**, Nr. 1, 49 (1962).

(α -naphthyl)-1-benzoyl-azetidinon-(2) (IIb) und 3,4,4-Triphenyl-1-benzoyl-azetidinon-(2) (IIc) darstellen.



a: R = H, Ar = Ar' = C₆H₅

b: R = H, Ar = C₆H₅, Ar' = α -C₁₀H₇

c: R = Ar = Ar' = C₆H₅

N-Acylderivate einiger β -Lactame, die SO₂Cl- und SO₂R-Gruppen enthalten, wurden erst in jüngster Zeit synthetisiert^{10, 11}. Die von uns dargestellten β -Lactame gleichen in ihrem Verhalten diesen Chlor- bzw. Alkylsulfonylanalogen, indem ihr Ring durch Einwirkung von Ammoniak ziemlich leicht gesprengt wird.

Ihre IR-Spektren bestätigen die β -Lactamstruktur. Die Absorptionsbande bei 1680 cm⁻¹ weist auf das Vorliegen einer Amidcarbonylgruppe hin, die bei 1790 cm⁻¹ verrät die Existenz einer β -lactamischen Carbonylgruppe. Der erhöhte Wert der zweiten Carbonylfrequenz im Vergleich zu den einschlägigen Literaturangaben (1740—1760 cm⁻¹)¹² für die IR-Spektren N-alkylierter β -Lactame läßt sich durch die elektronenziehende Wirkung der Benzoylgruppe am Stickstoffatom erklären. Eine analoge Erhöhung der Carbonylfrequenz ist auch in den IR-Spektren von β -Lactamen mit einer Alkoxy- (1760—1775 cm⁻¹)¹³ oder Alkylsulfonylgruppe (1780—1810 cm⁻¹)¹¹ am N-Atom beobachtet worden.

Der auffallend leicht stattfindende β -Lactamringschluß in unseren Fällen dürfte vermutlich auf die Anwesenheit zweier raumbeanspruchender Reste am β -Kohlenstoffatom der eingesetzten N-benzoylierten 3-Aminopropansäuren zurückzuführen sein. Eine analoge Beeinflussung der Bildung von Azetidinonen-(2) durch geminale Substituenten ist auch früher beobachtet worden¹³.

Erwartungsgemäß erfolgt die Ringsprengung der synthetisierten 1-Benzoyl-azetidinone-(2) schwieriger, wenn die Anzahl der Substituenten vermehrt oder ihr Volumen vergrößert ist. Bei gleicher Dauer des Er-

¹⁰ R. Graf, Ann. Chem. **661**, 111 (1963).

¹¹ F. Effenberger und R. Gleiter, Chem. Ber. **97**, 1576 (1964).

¹² S. Ballard, D. Melstrom und L. Smith, Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, 1948, Ch. XXIV.

¹³ B. J. R. Nicolaus, E. Bellasio, G. Pagani und E. Testa, Gazz. chim. ital. **93**, 618 (1963).

hitzens (5 Stdn.) mit Alkalilauge liefert Lactam IIa 81,9% der Säure Ia, Lactam IIb 32,4% der Säure Ib und Lactam IIc 3,8% der Säure Ic.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des *Koflerschen* Apparats bestimmt und sind unkorrigiert.

Ausgangssäuren: Die Säuren Ia und Ib wurden nach⁹ gewonnen. Die Säure Ic stellten wir nach der bereits erwähnten⁷, aber folgendermaßen modifizierten Methode her: Der aus 0,69 g (0,03 g At) Na in etwa 250 ml flüssigem NH_3 bereiteten NaNH_2 -Suspension wurden nach¹⁴ 2,7 g (0,015 Mol) Natriumphenylacetat mittels etwa 50 ml absol. Äther zugesetzt. Man rührt 20 Min. lang und fügt dann dem Reaktionsgemisch 4,30 g (0,015 Mol) N-Benzoyldiphenylketimin, gelöst in einem Gemisch von absol. Äther und Benzol (1:2), hinzu. Nach weiterem 1stdg. Umrühren wird das NH_3 durch das gleiche Volumen absol. Äther ersetzt und 2 Stdn. auf 60° erhitzt. Man kühlt ab, schüttelt das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser um und wäscht die ätherisch-benzol. Schicht noch 2mal aus. Die vereinten wäßrigen Auszüge werden mit verd. Salzsäure (1:1) angesäuert. Es fallen 3,50 g (55,6%) farblose Kristalle vom Schmp. 237—238° an; nach Umkristallisation aus Äthanol/Äthylacetat steigt der Schmp. auf 241—242° (Zers.). Keine Depression des Mischschmelzpunktes mit der nach⁷ gewonnenen Säure Ic.

1-Benzoyl-4,4-diphenyl-azetidinon-(2) (II a): 1 g der Säure Ia wird mit 7 ml Essigsäureanhydrid 5 Stdn. lang zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit etwa 100 ml kaltem Wasser versetzt und mit 5proz. NaOH neutralisiert, wobei das abgeschiedene Öl zur Kristallisation gebracht wird. Nach 4 Stdn. Abfiltrieren der farblosen Kristalle in einer Ausbeute von 0,93 g (98% d. Th.) und vom Schmp. 126—129°, der nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äthylacetat auf 128—130° ansteigt. IR-Spektrum (in CHCl_3 , 1,5%, 1 mm-KBr-Küvette): $\nu_{\text{PhCON}} < = 1680/\text{cm}$; $\nu_{>\text{C}=\text{O}(\beta\text{-Lactam})} = 1790/\text{cm}$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Ber. C 80,72, H 5,23, N 4,28.

Gef. C 81,03, H 5,51, N 4,32.

1-Benzoyl-4-(α -naphthyl)-4-phenylazetidinon-(2) (II b): Darstellung wie bei II a: 1 g der Säure Ib und 15 ml Essigsäureanhydrid ergeben 0,91 g (95% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 193—195°, nach 2maliger Umkristallisation aus Äthanol/Äthylacetat 197—198°. IR-Spektrum (CHCl_3 , 1%, 1 mm-NaCl-Küvette): $\nu_{\text{PhCON}} < = 1680/\text{cm}$; $\nu_{>\text{C}=\text{O}(\beta\text{-Lactam})} = 1780/\text{cm}$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Ber. C 82,47, H 5,07, N 3,71.

Gef. C 82,91, H 5,23, N 3,70.

1-Benzoyl-3,4,4-triphenyl-azetidinon-(2) (II c): Darstellung wie vorstehend. Es fallen aus 2 g der Säure Ic und 20 ml Essigsäureanhydrid nach 5stdg. Erhitzen 1,85 g (97% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 206—207° an. Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äthylacetat Schmp. 209—210°. Nach dem Mischschmelzpunkt sind die Kristalle mit den nach⁷ gewonnenen identisch. IR-Spektrum (CHCl_3 , 1%, 1 mm-NaCl-Küvette): $\nu_{\text{PhCON}} < = 1680/\text{cm}$; $\nu_{>\text{C}=\text{O}(\beta\text{-Lactam})} = 1790/\text{cm}$.

¹⁴ C. R. Hauser und M. T. Tetenbaum, J. Org. Chem. **23**, 1146 (1958).

Alkalische Hydrolyse der Azetidinone: 0,5 g Azetidinon werden mit 80 ml *n*-NaOH versetzt und unter Rückfluß 5 Stdn. lang erhitzt. Das ungelöste Azetidinon entfernt man durch Abfiltrieren. Nach Ansäuern des Filtrats mit verd. HCl (1:1) setzt sich die entsprechende organische Säure ab, die durch Umkristallisation aus Äthanol gereinigt und durch Schmelzpunkt (Mischprobe) identifiziert wird. Azetidinon II a ergibt 0,430 g (81,6% d. Th.) der Säure I a vom Schmp. 162—163°, Azetidinon II b 0,130 g (24,8% d. Th.) der Säure I b vom Schmp. 219—220° und Azetidinon II c 0,020 g (3,8% d. Th.) der Säure I c vom Schmp. 240—241° (Zers.).

Verhalten der Azetidinone gegen flüssiges NH₃: 0,5 g des entsprechenden Azetidinons werden zunächst in 400 ml fl. NH₃ suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stdn. lang gerührt. Über Nacht wird das Umrühren unterbrochen, das NH₃ verdunstet. Bei den reaktionsträgen Azetidinonen II b und II c wird diese ammoniakal. Vorbehandlung entsprechend noch zweier- oder dreimal wiederholt. Nach Verdunsten des NH₃ isoliert man aus dem Rückstand durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel das Amid der entsprechenden 3-Benzoylaminosäure. Ergebnisse: a) Azetidinon II a liefert 0,450 g (85,5% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 250—252°; nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 255—256°; keine Depression des Mischschmelzpunktes mit dem Amid der Säure I a⁹. b) Azetidinon II b ergibt 0,480 g (91,9% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 229—231°; nach Umkristallisation aus Äthanol steigt der Schmp. auf 234—235° an, der Mischschmelzpunkt mit dem bekannten Amid der Säure I b⁹ bleibt unverändert. c) Azetidinon II c liefert 0,400 g (77% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 282—283°, die nach 2maliger Umkristallisation aus Äthanol/Äthylacetat bei 291—292° schmelzen (Amid der Säure I c). IR-Spektrum (in Nujol; KBr-Platten): $\nu_{\text{CONH}_2} = 1650/\text{cm}$; $\nu_{\text{PhCONH-}} = 1675/\text{cm}$.

C₂₈H₂₄N₂O₂. Ber. N 6,66. Gef. N 6,55.