Zur Reaktivität von C=N-Doppelbindungssystemen, I

Eine Synthese des 1,4-Diphenyl-azetidin-2-on

The Reactivity of the C=N Double Bond System, I
The Synthesis of 1,4-Diphenyl-azetidin-2-one

ERICH ZIEGLER, WALTER OTT und MICHAEL RIEGLER

Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Z. Naturforsch. **29b**, 677–678 [1974]; eingegangen am 16. Mai 1974)

N-(α -acetoxybenzyl)-acetanilide, 1,4-Diphenyl-azetidin-2-one

The adduct from benzylidene aniline and acetic anhydride gives 1,4-diphenyl-azetidin-2-one if heated at 210 °C in diphenylmethane or diphenylsilane.

Im Laufe der Zeit sind, wie aus verschiedenen Monographien^{1–3} zu entnehmen ist, zahlreiche Verfahren zur Herstellung von β -Lactamen ausgearbeitet worden. So können u. a. Benzalanilin und seine Derivate mit monosubstit. Malon⁴- bzw. Cyanessigsäurechloriden⁵ zu β -Lactamen umgesetzt werden. Ferner vermag man Mono- und Dihalogenessigsäuren in Dimethylformamid mit Hilfe von POCl₃⁶ direkt an Benzalanilin unter Bildung von Acetidinonen zu addieren.

Es läßt sich nun zeigen, daß das schon lange bekannte 1:1 Addukt⁷ aus Benzalanilin und Essigsäureanhydrid beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln auf 210 °C zum 1,4-Diphenyl-acetidin-2-on (25%) reagiert. Dieses Verfahren erinnert an jenes von BOSE, KAPUR, SHARMA und MOHAS⁸, das die Umsetzung von Anilen mit gemischten Anhydriden in Gegenwart von Triäthylamin zum Gegenstand hat.

Der erwähnte 1:1-Komplex zwischen Benzalanilin und Acetanhydrid ist in seiner Struktur aber noch keineswegs sichergestellt. SNYDER, BRIGHT und LORENZ⁹ bzw. BURGSTAHLER¹⁰ formulieren diese Verbindung als N-(α -Acetoxybenzyl)-acetanilid (1), während PASSERINI und MACENTELLI¹¹ der Ansicht sind, daß es sich bei diesem Addukt um ein ionisches Molekül von der Struktur 2 handelt.

Aufgrund von ¹³C NMR-Messungen läßt sich aber beweisen, daß dem Addukt bei 20 °C die Struktur 1 zukommt. Für das im Anil doppelt gebundene C

findet man den Wert von 160,8 ppm, der sich nach Anlagerung von Acetanhydrid zu 79,0 ppm verschiebt. Diese Verschiebung um mehr als 80 ppm in das typische Aliphatengebiet weist eindeutig auf eine CH–N-Einfachbindung in 1 hin. Ob bei höheren Temperaturen diesem Produkt ein teilweise ionischer Charakter (etwa vom Typ 2) zuzuschreiben ist, bleibt noch offen, manche Folgereaktionen sprechen aber dafür.

Sicher abzulehnen ist dagegen ein Strukturvorschlag von ANGEL und DAY¹², die meinen, daß eine der CH₃-Gruppen des Acetanhydrids sich an die C=N-Gruppierung des Aniles unter Bildung des Essigsäure- β -anilino-dihydrozimtsäure-anhydrids anlagert.

ANGEL und DAY¹² teilen ferner mit, daß beim trockenen Erhitzen des Adduktes durch 20 Min. auf 220 °C im N₂-Strom ein quantitativer Zerfall desselben in Benzalanilin und Acetanhydrid stattfindet. In Lösung (z. B. Diphenylsilan, 210 °C) aber entsteht, wie wir beobachtet haben, das 1,4-Diphenyl-azetidin-2-on¹³ (3). In Analogie dazu soll auf

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. E. ZIEGLER, Institut für Organische Chemie der Universität, A-8010 Graz, Heinrichstr. 28, Österreich.

Arbeiten von YOSHIDA¹³ verwiesen werden, wonach Schiffssche Basen des α - bzw. β -Phenylalaninesters mit Dichloressigsäure-anhydrid relativ gut zu β -Lactamen reagieren.

Entsprechend dem Benzalanilin lassen sich auch Benzyliden-*o*- bzw. -*p*-toluidin mit Essigsäureanhydrid zu analog aufgebauten Verbindungen zusammenlagern. Ferner ist das Addukt aus Benzalanilin und Propionsäureanhydrid leicht zugänglich. Diese Abkömmlinge erfahren beim Erhitzen in Lösungsmitteln weitgehende Zersetzung, die zu erwartenden β -Lactame bilden sich meist nur in geringer Menge bzw. gar nicht.

Von größerem Interesse ist wohl die Beobachtung, daß Addukte vom Typ 1 mit methylenaktiven Verbindungen in folgendem Sinne reagieren:

Diese „Olefinierungs-Reaktion“ ist auf alle Systeme (z. B. Oxime, Hydrazone etc.) übertragbar, die im Molekül eine isolierte C=N-Doppelbindung aufweisen. Bei der Einwirkung von H_2S entstehen naturgemäß Thioketone und bei der von Aminen wird der ursprünglich eingebaute Aminbaustein durch den neuereintretenden völlig verdrängt. Über diese Beobachtungen soll demnächst berichtet werden.

Experimentelles

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 421, die HNMR-Spektren mit einem Varian-HA-100-D-Kernresonanzgerät aufgenommen.

N-(α -Acetoxybenzyl)-acetanilid^{9,10} (1)

18,1 g (0,1 Mol) Benzalanilin und 10,2 ml (0,1 Mol) Acetanhydrid werden nach Zugabe von 2 ml Eisessig 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Anreiben mit Petroläther und Umkristallisieren aus Ligroin erhält man 21 g (74%) an **1**, Schmp. 130–131 °C.

N-(α -Acetoxybenzyl)-4-methylacetanilid

19,5 g (0,1 Mol) Benzyliden-*p*-toluidin werden mit 10,2 ml (0,1 Mol) Ac_2O und 2 ml Eisessig 2 Stdn. auf 160 °C erhitzt. Nach 24-stg. Stehen bei 0 °C kristallisiert man aus Cyclohexan. 14 g farbloser Prismen (47,1%) vom Schmp. 95–96 °C.

Ber. N 4,71,

Gef. N 4,88.

N-(α -Acetoxybenzyl)-2-methylacetanilid

Analog aus 19,5 g Benzyliden-*o*-toluidin. Aus Cyclohexan 13 g Kristalle (44%) vom Schmp. 81 bis 82 °C.

Ber. N 4,71,

Gef. N 4,73.

N-(α -Propionyloxybenzyl)-anilinpropionat

18,1 g (0,1 Mol) Benzalanilin werden mit 13 g (0,1 Mol) Propionsäureanhydrid und 2 ml Propionsäure 12–14 Stdn. auf 100 °C erhitzt. Nach Reiben der Lösung mit dem Glasstab kommt es zur Kristallisation. Aus Cyclohexan farblose Kristalle vom Schmp. 121 °C. Ausb. 11,2 g (68,7%).

1,4-Diphenyl-azetidin-2-on¹⁴ (3)

2,83 g **1** (0,01 Mol) werden in 2 ml Diphenylsilan 90 Min. auf 210 °C erhitzt, wobei Essigsäure aus dem Steigrohr entweicht. Nach Versetzen des Reaktionsgutes mit 8 ml Äther-Äthanol (1:1) fällt bei 0 °C **3** nach einigen Stunden in farblosen Nadeln an. Aus Methanol erh. 0,55 g (25%) **3** vom Schmp. 152 °C.

IR (in KBr): 1740 cm^{-1} (C=O). NMR (in CDCl_3 , 100 Hz):

CH_2 δ = 2,9 und 3,6 ppm, J 15 °/s, 5 °/s und 2 °/s,

CH δ = 5,0 ppm, J 5 °/s und 2 °/s,

Aromat δ = 7,3 ppm.

Ber. N 6,27,

Gef. N 6,50.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Ciba-Geigy AG, Basel.

¹ J. C. SHEEHAN und E. J. COREY, *Org. Reactions* **9**, 388 [1957].

² TH. WIELAND, HOUBEN-WEYL, *Methoden der organischen Chemie*, vierte Auflage, **Bd. XI/2**, S. 518, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

³ A. K. MUKERJEE und R. C. SRIVASTAVA, *Organic Synthesis* **6**, 327 [1973].

⁴ E. ZIEGLER und G. KLEINEBERG, *Monatsh. Chem.* **96**, 130 [1966].

⁵ E. ZIEGLER und TH. WIMMER, *Chem. Ber.* **99**, 130 [1966].

⁶ E. ZIEGLER, TH. WIMMER und H. MITTELBACH, *Monatsh. Chem.* **99**, 2128 [1968].

⁷ Beilsteins Handbuch d. Org. Chemie, zweites Er-

gänzungswerk, **Bd. XII**, S. 144, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950.

⁸ A. K. BOSE, J. C. KAPUR, S. D. SHARMA und M. S. MOHAS, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2319.

⁹ H. R. SNYDER, D. B. BRIGHT und J. C. LORENZ, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 1836 [1951].

¹⁰ A. W. BURGSTALLER, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 3021 [1951].

¹¹ M. PASSERINI und M. P. MACENTELLI, *Gazz. Chim. Ital.* **58**, 64 [1928].

¹² H. S. ANGEL und A. R. DAY, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 3874 [1950].

¹³ NORIO YOSHIDA, *C* **1965**, 51, 16221 u. 16223.

¹⁴ H. STAUDINGER, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **50**, 103 [1917].