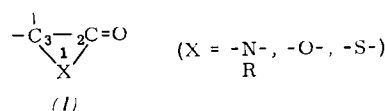


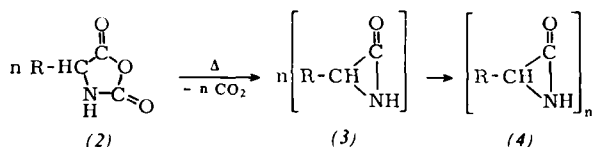
α-Lactame wurden seit vielen Jahren als Zwischenstufen bei zahlreichen Prozessen angenommen. Die Isolierung des ersten α-Lactams, des *N*-tert.-Butyl-3-phenyl-aziridinons, gelang 1962. Inzwischen wurden weitere (stets *N*- und *C*-3-substituierte) α-Lactame dargestellt. Die meisten dieser sehr reaktiven Verbindungen unterliegen leicht der thermischen Zersetzung; auffallend ist die relative Beständigkeit des 1,3-Di-tert.-butyl-aziridinons, das erst bei 140 °C zu zerfallen beginnt. Nucleophile Reagentien öffnen den α-Lactamring. – Im letzten Abschnitt werden einige Beziehungen zwischen Stabilität und Substituenten der α-Lactame abgeleitet, und es wird eine acyclische, planare oder fast planare Zwischenstufe mit delokalisierter Ladung zur Erklärung der beobachteten Effekte vorgeschlagen.

I. α-Lactame als mögliche Zwischenstufen; erfolglose Darstellungsversuche

α-Lactame (Aziridinone) sind die ersten und bis heute einzigen Vertreter von Dreiring-Carbonylverbindungen der allgemeinen Struktur (1), deren Synthese verwirklicht worden ist (s. Abschnitt II).



α-Lactame als reaktive Zwischenstufen wurden erstmalig von Leuchs angenommen^[1]. Er beobachtete, daß α-Aminosäure-*N*-carboxyanhydride („Leuchs-Anhydrid“) (2) beim Erhitzen rasch Kohlendioxid verlieren und sich in Polypeptide umwandeln. Als Zwischenstufe postulierte Leuchs ein α-Lactam (3), das allerdings niemals isoliert werden konnte^[2].



Ein α-Lactam (*N*-Phenylaziridon) als mögliche Zwischenstufe erwähnten auch Sheehan und Izzo^[3], die bei der Reaktion von Phenylisocyanat mit Diazomethan das β-Lactam 1-Phenyl-2-azetidinon isolierten.

Die naheliegende Möglichkeit, α-Halogenamide durch Dehydrohalogenierung mit Basen zu α-Lactamen zu cyclisieren, wurde an zwei aromatisch substituierten Vorläufern dieser Klasse von zwei Arbeitsgruppen eingehend untersucht^[4]. In keinem dieser Fälle konnte ein α-Lactam isoliert oder als Zwischenstufe nachgewiesen werden.

[*] Dr. I. Lengyel und Prof. Dr. J. C. Sheehan
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology,
Cambridge, Mass., USA

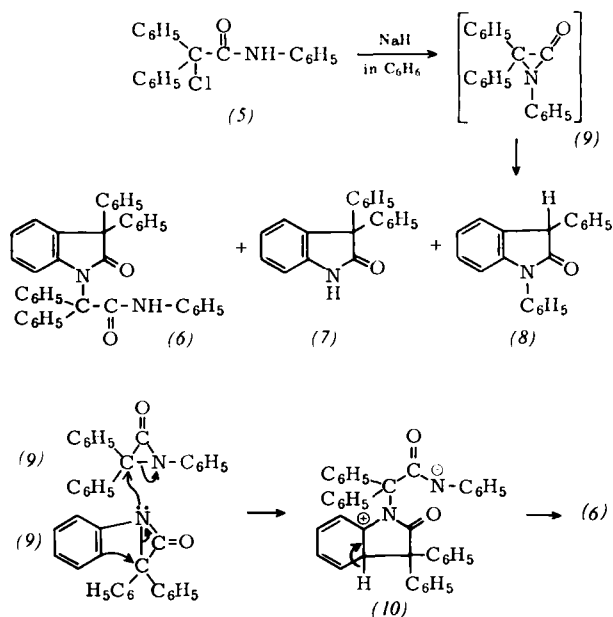
[1] H. Leuchs u. W. Geiger, Chem. Ber. 41, 1721 (1908).

[2] Die Annahme von Leuchs, daß die Decarboxylierung von α-Aminosäure-*N*-carboxyanhydriden zu cyclischen Polymeren führt, erwies sich später als irrig: die Produkte (4) sind lineare Polypeptide und nicht cyclische α-Lactam-Polymere. (R. B. Woodward u. C. H. Schramm, J. Amer. chem. Soc. 69, 1551 (1947).

[3] J. C. Sheehan u. P. T. Izzo, J. Amer. chem. Soc. 70, 1985 (1948); 71, 4059 (1949).

[4] a) S. Sarel u. A. Greenberger, J. org. Chemistry 23, 330 (1958); b) S. Sarel u. H. Leader, J. Amer. chem. Soc. 82, 4752 (1960); c) J. C. Sheehan u. J. W. Frankenfeld, J. Amer. chem. Soc. 83,

Die Reaktion von α-Chlor-α,α-diphenylacetanilid (5) mit Natriumhydrid [4b, 4c, 4f, 4g] ergab als Hauptprodukt 2-(3,3-Diphenyl-2-indolinon-1-yl)-2,2-diphenylacetanilid (6) zusammen mit kleineren Mengen an 3,3- (7) und 1,3-Diphenyl-2-indolinon (8) [4c, 4g]. Die Entstehung der drei Produkte kann durch eine gemeinsame α-Lactamzwischenstufe (9) erklärt werden [4c, 4f].

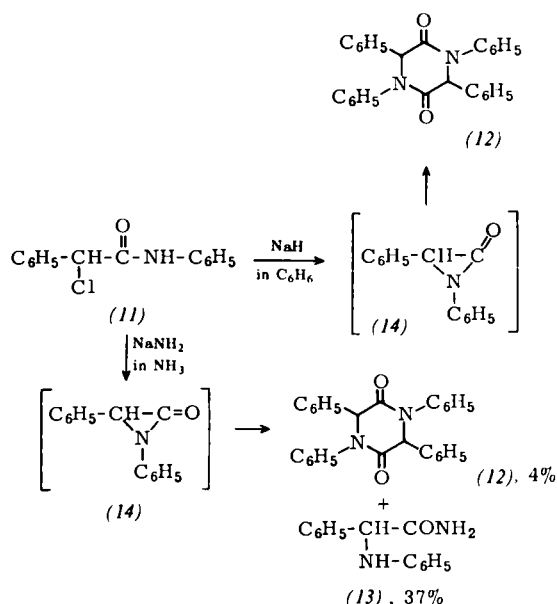


Um die Entstehung des Hauptproduktes (6) zu erklären, wird angenommen, daß (9) einer ungewöhnlichen Dimerisierung über (10) unterliegt. Die Tatsache, daß sich das vermutete α-Lactam nicht zum einfacheren Dimer (Hexaphenylpiperazin-2,5-dion) vereinigt, führen Sarel und Mitarbeiter auf sterische Gründe zurück [4f].

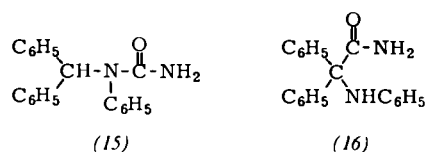
Bei der analogen Reaktion von α-Chlor-α-phenylacetanilid (11) mit Natriumhydrid [4a, 4b] entstehen 1,3,4,6-Tetraphenylpiperazin-2,5-dion (12) sowie ein Festkörper ungewisser Struktur. Auch hier wurde ein α-Lactam (14) als Zwischenstufe vorgeschlagen [4a, 4b]. Wird anstatt Natriumhydrid Natriumamid verwendet, so lagert sich (11) hauptsächlich in α-Anilino-α-phenylacetamid (13) um [4a].

Interessanterweise ist der Ablauf der analogen Reaktion von (5) grundsätzlich verschieden: Wenn α-Chlor-α,α-diphenyl-

4792 (1961); d) S. Sarel u. J. T. Klug, Israel J. Chem. 2, 143 (1964); e) S. Sarel, F. D'Angeli, J. T. Klug u. A. Taube, ibid. 2, 167 (1964); f) S. Sarel, J. T. Klug, E. Breuer u. F. D'Angeli, Tetrahedron Letters 1964, 1553; g) J. C. Sheehan u. J. H. Beeson, J. org. Chemistry 31, 1637 (1966).

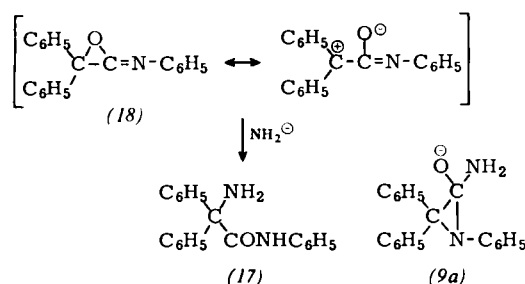


acetanilid (5) mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak umgesetzt wird, entstehen *N*-Benzhydryl-*N*-phenyl-harnstoff (15), α -Anilino- α,α -diphenylacetamid (16) und α -Amino- α,α -diphenylacetanilid (17) im Verhältnis 5:1:1^[4e]. Die Reaktion von (5) mit NaH führt zu (6), (7) und (8)).



Es wird angenommen, daß die Verbindungen (15) und (16) durch Reaktion mit NH_2^- aus der α -Lactam-Zwischenstufe (9) entstanden sind^[4e].

Produkt (17) kann nach Ansicht von Sarel et al.^[4e] entweder aus dem Iminooxiran-Isomeren (18) des α -Lactams (5) oder durch direkten Austausch des α -Chloratoms in (5) gegen NH_2 entstanden sein. Die beiden Phenylsubstituenten am α -Kohlenstoff begünstigen die Bildung des Carbanions (9a),



das durch C–C-Spaltung in (15) übergeht. Durch C–N-Spaltung könnte (16) entstehen. Das α -Lactam (9) konnte nicht isoliert oder nachgewiesen werden.

Sheehan und Lengyel versuchten 1962 1,3,3-Triphenyl-2-aziridinon (9) auf photochemischem Wege darzustellen. Die Anlagerung von Diphenylcarben an die CN-Doppelbindung des Phenylisocyanats im Prinzip die einfachste Synthese dieses α -Lactams. Als Quelle für Diphenylcarben wurde Diphenyldiazomethan gewählt. Da schon Staudinger beobachtet hatte^[6], daß Diphenyldiazomethan beim Mischen mit Phenylisocyanat nicht reagiert, erzeugten Sheehan und Lengyel das Diphenylcarben photochemisch und fanden eine

[5] Eine solche Iminolacton-Zwischenstufe schlugen erstmals Sheehan und Lengyel vor [25].

[6] H. Staudinger, E. Anthes u. F. Pfenniger, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1928 (1916).

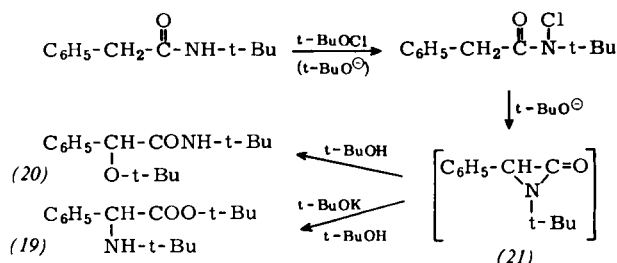
glatte Reaktion mit Phenylisocyanat^[7]. Dies ist das erste Beispiel einer Anlagerung eines Carbens an ein Isocyanat und die erste photochemisch angeregte Reaktion eines Isocyanats. Es konnte allerdings kein α -Lactam isoliert werden. Die Reaktion liefert u. a. die Verbindung (6), welche sich auch als Hauptprodukt bei der Umsetzung von α -Chlor- α,α -diphenylacetanilid mit Natriumhydrid bildet. Möglicherweise entsteht (6) aus einer α -Lactam-Zwischenstufe (9) in der gleichen Art, wie sie für die Entstehung von (6) aus α -Chlor- α,α -diphenylacetanilid vorgeschlagen wurde^[4f].

Über eine authentische Synthese von 1,3-Diphenylaziridinon (14) und 1,3,3-Triphenylaziridinon (9) liegt bis heute keine Veröffentlichung vor.

II. Darstellung und Struktur von α -Lactamen

1. Dehydrohalogenierung von N-Chlor- und α -Chloramiden

1961 haben Baumgarten und Mitarbeiter erstmalig ein α -Lactam als Zwischenstufe spektroskopisch nachweisen können^[8], und zwar beim Studium der Favorskij-ähnlichen Umlagerung von *N*-tert.-Butyl-*N*-chloramiden unter der Einwirkung von Kalium-tert.-butoxid.



Sie beobachteten eine Zwischenstufe – die einstweilen nicht isoliert werden konnte – mit einer Carbonylbande bei 1847 cm^{-1} . Diese Wellenlänge steht im Einklang mit der theoretisch für ein α -Lactam vorausgesagten^[9].

Ferner konnten durch die Isolierung der Endprodukte (19) und (20) zwei Möglichkeiten der Ringöffnung demonstriert werden. 1962 gelang es Baumgarten, bei der gleichen Reaktion ausgehend von *N*-tert.-Butyl-*N*-chlorphenylacetamid ($\nu_{\text{CO}} = 1670 \text{ cm}^{-1}$) das α -Lactam (21) zu isolieren (Fp = 32–33 °C)^[10].

Ein Jahr später berichteten Baumgarten und Mitarbeiter über die Darstellung des gleichen α -Lactams aus *N*-tert.-Butyl- α -chlorphenylacetamid^[11]. Die spektroskopischen und analytischen Daten waren im Einklang mit der Struktur.

Da nun aber sowohl Baumgartens Reaktionsbedingungen als auch die von ihm beobachtete Umlagerung stark der Favors-

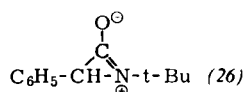
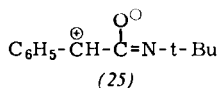
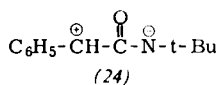
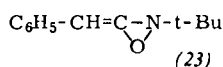
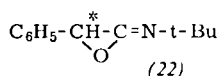
[7] J. C. Sheehan u. I. Lengyel, J. org. Chemistry 28, 3252 (1963).

[8] H. E. Baumgarten, R. L. Zey u. U. Krolls, J. Amer. chem. Soc. 83, 4469 (1961).

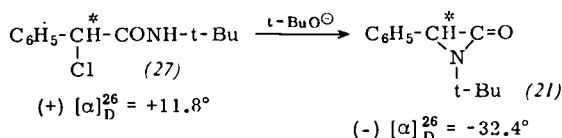
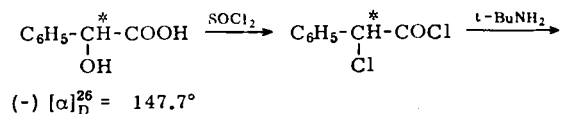
[9] Aufgrund theoretischer Überlegungen sollte man für α -Lactame die Carbonyl-Bande zwischen 1760 und 1840 cm^{-1} erwarten; γ -Lactame absorbieren bei 1700–1750 und β -Lactame bei 1730–1760 cm^{-1} . Siehe z.B. L. J. Bellamy: The Infrared Spectra of Complex Molecules. Wiley, New York 1958 S. 214.

[10] H. E. Baumgarten, J. Amer. chem. Soc. 84, 4975 (1962).

[11] H. E. Baumgarten, J. J. Fuerholzer, R. D. Clark u. R. D. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 85, 3303 (1963).



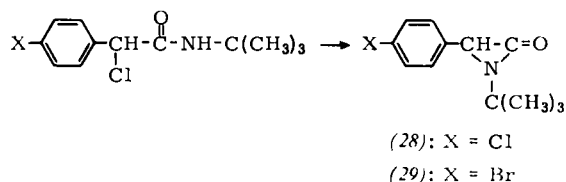
kij-Reaktion von α -Halogenketonen ähneln, erhob sich die Frage, ob das Produkt nicht auch eine andere Struktur haben könnte. Baumgarten erwog die Strukturen (22)–(26). Die Strukturen (24)–(26) sind den von House^[12] und Fort^[13] erörterten „Favorskij-Zwischenstufen“ ähnlich. Um die Struktur aufzuklären, haben Baumgarten und Mitarbeiter eine optisch aktive Form von (21) synthetisiert^[11]. Da die



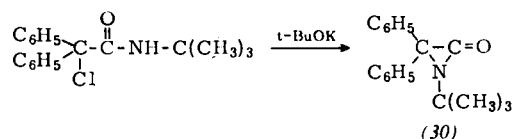
Vorstufe, das optisch aktive (+)-N-tert.-Butyl- α -chlorphenylacetamid (27), leicht racemisiert, konnte die optische Reinheit von (–)–(21) nicht bestimmt werden. Alle mesomeren Dipolstrukturen mit erheblicher Ladungstrennung [wie (24), (25) und (26)] erfordern, daß das α -Kohlenstoffatom in der sp^2 -Konfiguration vorliegt und deshalb planar ist. Die Tatsache, daß es möglich war, mit dieser Reaktion ein optisch aktives α -Lactam herzustellen, schließt sowohl Dipolstrukturen (24)–(26) als auch jede Vorstufe mit Ladungsdelokalisierung aus. Gleichzeitig konnte auch aufgrund dieser Tatsache die optisch symmetrische Struktur (23) mit dem Oxaziran-Ring ausgeschlossen werden.

Um zwischen der α -Lactam- und der Iminolaktam-Struktur (22) zu unterscheiden, haben Baumgarten und Mitarbeiter die ursprüngliche Darstellung^[8] mit etwa 50 % ^{18}O -enthaltendem N-tert.-Butyl-N-chlorphenylacetamid wiederholt und so ein mit ^{18}O markiertes α -Lactam hergestellt. Das IR-Spektrum des Ausgangsmaterials zeigte ein Carbonyl-Dublett bei 1668 und 1645 cm^{-1} ; das Produkt hatte das Carbonyl-Dublett bei 1848 und 1827 cm^{-1} . Die Ähnlichkeit der beiden Dubletts wurde als Evidenz für die Gegenwart einer Amid-C=O-Gruppe in beiden Verbindungen herangezogen. Eine weitere Stütze erhielt die Dreiring-Amid-Struktur aus Kernresonanzmessungen. Die Kopplungskonstante für das $\alpha\text{-}^{13}\text{C}-\text{H}$ im α -Lactam (21) betrug $168,5 \pm 0,5$ Hz. Dieser Wert stimmt ausgezeichnet mit den $J_{13\text{C}-\text{H}}$ -Werten anderer Aziridin-Systeme überein und entspricht einem s-Charakter des α -Kohlenstoffatoms von etwa 34 %.

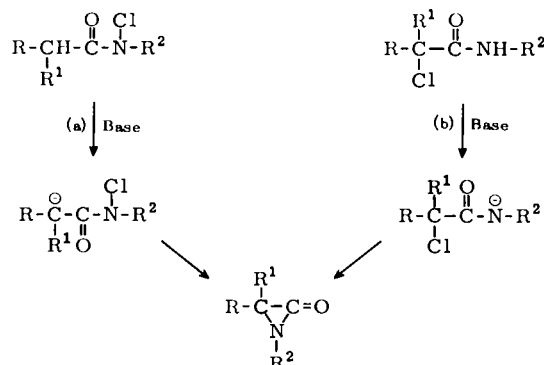
Durch Anwendung der gleichen Methode erhielten Baumgarten und Mitarbeiter später noch drei andere α -Lactame in reiner Form^[14], nämlich 1-tert.-Butyl-3-*p*-chlorphenyl-aziridinon (28) (Fp = 35–36 °C) (Umsetzung mit $t\text{-BuOCl}/t\text{-BuOK}$), 1-tert.-Butyl-3-*p*-bromphenyl-aziridinon (29) (Fp = 56–57 °C) (Umsetzung mit $t\text{-BuOK}$) und 1-tert.-Butyl-3,3-diphenyl-



aziridinon (30) (Fp = 77–79 °C). Diese Verbindungen sind – analog den anderen zur Zeit bekannten α -Lactamen – niedrig-schmelzende Festkörper, die eine Carbonyl-Bande bei etwa 1850 cm^{-1} zeigen und erwartungsgemäß sehr reaktionsfähig sind^[14].



In der Zwischenzeit haben Sheehan und Mitarbeiter (vgl. auch^[4c]) eine Anzahl aliphatischer N-Alkyl- α -halogenamide dargestellt und ihre Reaktion mit wasserfreien Basen studiert. Zur Darstellung von α -Lactamen schienen α -Halogenamide aus zweierlei Gründen besser geeignet als die entsprechenden N-Chloramide: 1. Aufgrund der größeren Löslichkeitsunterschiede läßt sich das gebildete α -Lactam leichter vom α -Halogenamid als vom N-Chloramid trennen. 2. Es bildet sich leichter ein Anion mit der Ladung am Stickstoff als am α -C-Atom, abgesehen davon, daß der vom α -Halogenamid ausgehende Reaktionsweg (b) plausibler erscheint als Weg (a).



Ein weiteres Argument bei der Wahl des Ausgangsprodukts war die bekannte Stabilisierung durch geminale Alkylsubstituenten in der β -Lactam^[15] und β -Thiolactonreihe^[16].

Von diesen Überlegungen ausgehend stellten Sheehan und Lengyel 2-Brom-2-methyl-N-tert.-butylpropionamid (31) her und dehydrohalogenierten es mit Kalium-tert.-butoxid oder metallischem Kalium bei niedriger Temperatur. Die Reaktion lieferte^[17,18] das gewünschte α -Lactam (32) (Fp = 22–24 °C, Carbonylbande bei 1837 cm^{-1} , keine NH-Bande bei 3400 cm^{-1}), den ersten aliphatischen Vertreter dieser Klasse.

[12] H. O. House u. W. F. Gilmore, J. Amer. chem. Soc. 83, 3972, 3980 (1961).

[13] a) A. W. Fort, J. Amer. chem. Soc. 84, 2620 (1962); b) ibid. 84, 4979 (1962).

[14] J. J. Fuerholzer, Dissertation, University of Nebraska, 1965.

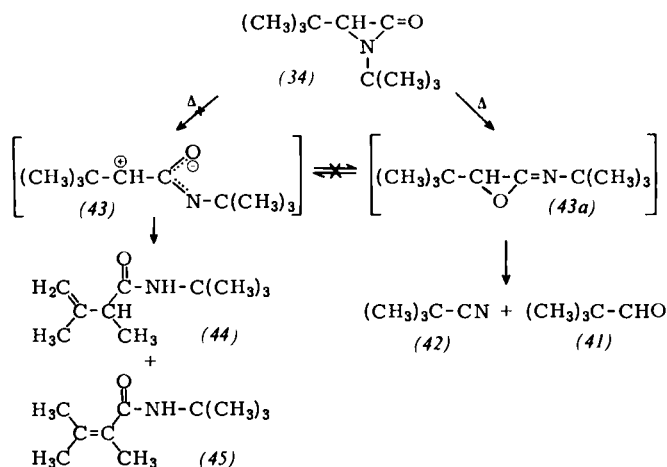
[15] J. C. Sheehan u. E. J. Corey, Org. Reactions 9, 388 (1957).

[16] J. C. Sheehan, Ann. New York Acad. Sci. 88, 665 (1960).

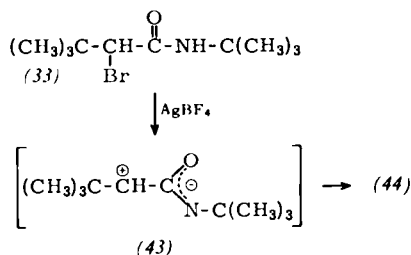
[17] I. Lengyel, Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, 1963.

[18] J. C. Sheehan u. I. Lengyel, α -Lactams I, J. Amer. chem. Soc. 86, 1356 (1964).

dukte zu Pivalaldehyd und tert.-Butylcyanid. Würde diese Pyrolyse, zumindest teilweise, über eine zwitterionische Zwischenstufe [wie (43)] verlaufen, so sollte man in der Pyrolyse-Mischung auch Produkte einer Neopentylumlagerung [wie (44) und (45)] finden. Daß solche nicht entstanden sind, wurde durch Vergleich mit authentischem (44) und (45) gezeigt.



Die Tatsache, daß eine Neopentylumlagerung an 2-Brom-3,3-dimethyl-*N*-tert.-butylbutyramid (33) mit Silbertetrafluoroborat ausgelöst werden konnte [höchstwahrscheinlich über das Zwitterion (43)], weist darauf hin, daß die Iminolacton-Zwischenstufe (43a),



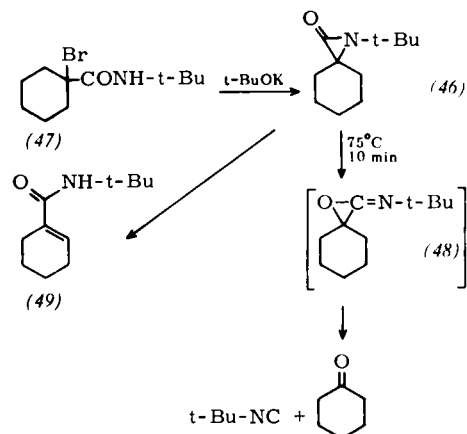
die aufgrund der beobachteten Produkte postuliert wurde, bei der Pyrolyse von (34) nicht über (43) gebildet wird oder daß (43) zumindest keine lange Halbwertszeit haben kann.

Über die thermische Zersetzung des Spiro- α -lactams (46) berichteten Sheehan und Lengyel^[25] 1964. Das aus 1-Brom-*N*-tert.-butyl-cyclohexancarbonsäureamid (47) mit Kalium-tert.-butoxid gebildete α -Lactam (46) (nur in roher Form isoliert) zersetzt sich quantitativ bei zehnminütigem Erwärmen ohne Lösungsmittel auf 75 °C. Als Hauptprodukte wurden Cyclohexanon und tert.-Butylisocyanid neben *N*-tert.-butyl-1-cyclohexencarbonsäureamid (49) isoliert.

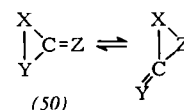
Diese Fragmentierung^[26] kann am besten wieder durch die Annahme erklärt werden, daß das Spiro- α -Lactam (46) beim Erwärmen in das isomere Iminolacton (48) umgelagert wird, welches dann fragmentiert. Das Experiment erlaubte jedoch

[25] J. C. Sheehan u. I. Lengyel, α -Lactams II, J. Amer. chem. Soc. 86, 746 (1964).

[26] Während beim Erwärmen des α -Lactams (32) Keton und Isocyanid nur in etwa 12% Ausbeute entstanden [18], überwiegt diese Fragmentierung beim Spiro- α -lactam (46): Ausbeute an Cyclohexanon und tert.-Butylisocyanid 66%.



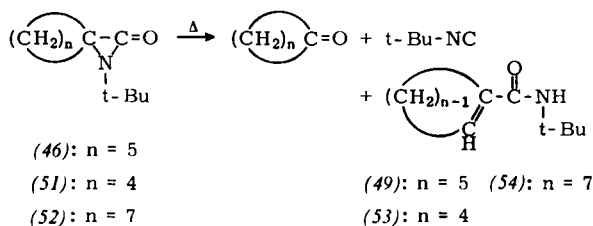
keine Entscheidung darüber, ob das Nebenprodukt (49) durch eine E₂-Reaktion direkt aus dem Ausgangsmaterial oder durch Umlagerung aus dem α -Lactam entstanden ist. Ebenfalls unbeantwortet blieb die Frage nach dem Mechanismus der Umlagerung α -Lactam (46) \rightarrow Iminolacton (48). Verbindungen der allgemeinen Struktur (50) unterliegen bekanntlich thermischer^[27] X-Y-Bindungsspaltung und/oder Isomerisierung^[28].



Über ein interessantes Beispiel dieser ungewöhnlichen Umlagerung in der Monochloräthylenimin-Reihe haben Deyrup und Greenwald berichtet^[29].

Der ungewöhnliche Verlauf der Thermolyse des Aziridinons (46)^[25] erweckte Interesse für andere Spiro- α -Lactame. Sheehan und Beeson untersuchten die thermische Zersetzung der analog (46) dargestellten Verbindungen (51) und (52)^[19, 30].

Die α -Lactams (51) und (52) wurden als Rohsubstanzen eingesetzt. Ähnlich wie das Pentamethylderivat (46) bildeten sie beim Erwärmen auf 80–100 °C tert.-Butylisocyanid, cyclische Ketone und α,β -ungesättigte Amide (53) bzw. (54). Das Verhältnis dieser Produkte ist bei den bisher untersuchten vier Verbindungen aber sehr unterschiedlich: Bei (46) ($n = 5$) entstehen Amid und Keton im Verhältnis 2,5:1; bei (51) ($n = 4$) beträgt es 0,15:1^[25] und bei (52) ($n = 7$) 14,0:1; aus dem monocyclischen α -Lactam (32) schließlich erhält

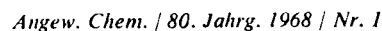


[27] W. B. Hammond u. N. J. Turro, J. Amer. chem. Soc. 88, 2880 (1966).

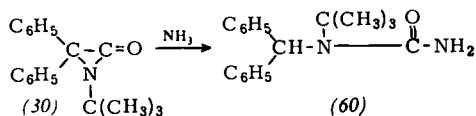
[28] J. C. Shields, B. A. Shoulders, J. F. Krause, C. L. Osborn u. P. D. Gardner, J. Amer. chem. Soc. 87, 3026 (1965); E. F. Ullman u. W. J. Fanshawe, J. Amer. chem. Soc. 83, 2379 (1961).

[29] J. A. Deyrup u. R. B. Greenwald, Tetrahedron Letters 1966, 5091.

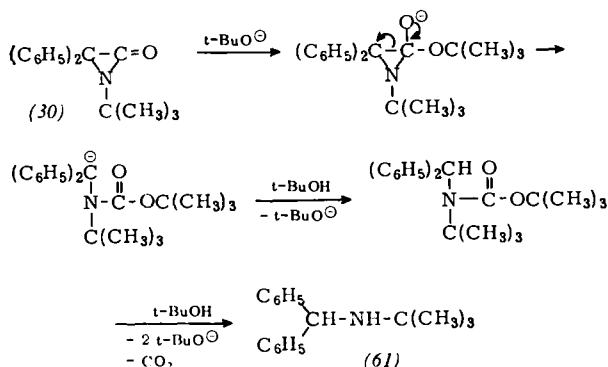
[30] J. C. Sheehan u. J. H. Beeson, α -Lactam V, J. Amer. chem. Soc. 89, 366 (1967).



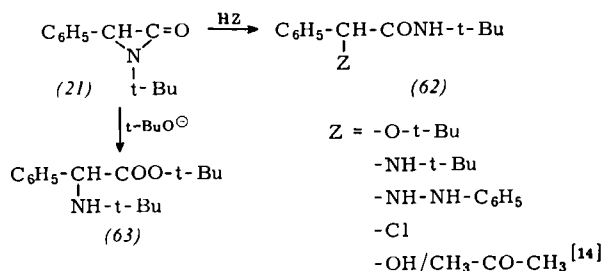
entstehen könnten, sind bisher nur bei der Umsetzung von 1-tert.-Butyl-3,3-diphenylaziridinon (30) [35] mit flüssigem Ammoniak beobachtet worden. Es entsteht als Hauptprodukt *N*-Benzhydryl-*N*-tert.-butylharnstoff (60).



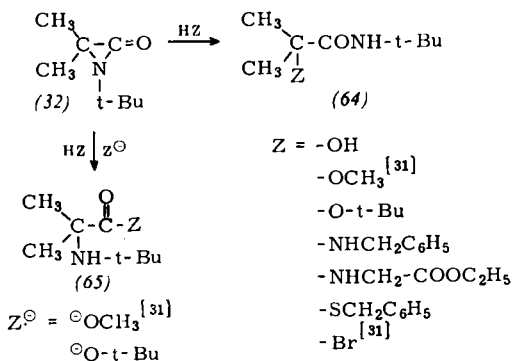
Bei der Behandlung von (30) mit Kalium-tert.-butoxid erhält man keinen α -Aminosäureester, sondern Benzhydryl-tert.-butylamin (61) [35].



1-tert.-Butyl-3-phenylaziridinon (21) [10, 11] ergab mit tert.-Butylalkohol, tert.-Butylamin, Phenylhydrazin, Salzsäure und bei der Solvolyse in Aceton/Wasser-Gemischen jeweils das α -substituierte *N*-tert.-Butylphenylacetamid (62). Dagegen bildete sich aus (21) mit Kalium-tert.-butoxid *N*-tert.-Butylphenyl-glycin-tert.-butylester (63).



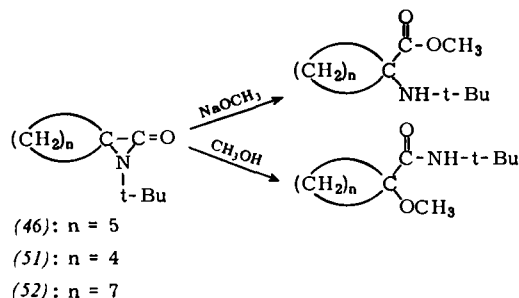
Das α -Lactam (32) wurde mit Wasser, Methanol, tert.-Butylalkohol, Benzylamin, Glycin-äthylester, Benzylthiol und Bromwasserstoffsäure umgesetzt; bei allen diesen Reaktionen bildete sich das α -substituierte *N*-



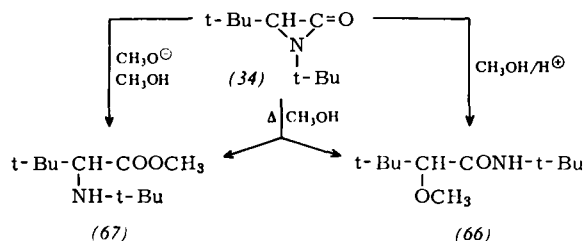
[35] H. E. Baumgarten u. R. D. Clark, unveröffentlicht; s. [14], dort Seite 88.

tert.-Butylisobutyramid (64) [17, 18]. Natriummethoxid und Kalium-tert.-butoxid öffneten dagegen den Dreiring zum Ester der *N*-tert.-Butyl- α -amino-isobuttersäure (65).

Die Reaktion der drei Spiro- α -lactame (46), (51) und (52) mit Methanol oder Methoxid-ion ergab die gleiche selektive Spaltung [30], die schon früher am 3,3-Dimethylderivat (32) beobachtet wurde [31].



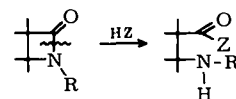
Im Gegensatz zu den α -Lactamen (21) und (32) ist 1,3-Di-tert.-Butylaziridinon (34) gegen protonenhaltige Nucleophile (HZ) erstaunlich widerstandsfähig. (34) wird erst beim mehrtägigen Kochen unter Rückfluß mit Methanol solvolysiert. Dabei entsteht ein Gemisch von Amid (66) und Ester (67) im Verhältnis 3:2 [19, 20].



Dies ist der bisher einzige Fall, in dem durch „unkatalysierte“ Solvolyse eines α -Lactams ein α -Aminosäurederivat entsteht. In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen bei 1-tert.-Butyl-3,3-dimethylaziridinon (32) [31] gab (34) mit Natriummethoxid nur den Ester (67). Mit CH₃OH/H[⊕] entsteht nur das Amid (66).

b) Nucleophile Ringöffnungen bei anderen Kleinringheterocyclen

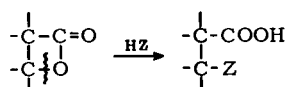
β -Lactame reagieren mit nucleophilen Reagentien anders als α -Lactame [18]. Monocyclische β -Lactame sind verhältnismäßig stabil; sie können nur unter drastischen Bedingungen solvolysiert werden und liefern dann Produkte, die ausschließlich durch Spaltung der Amidbindung entstehen [36].



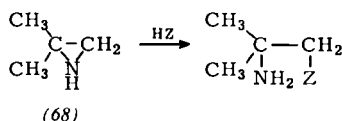
Dagegen werden β -Lactone – ähnlich wie α -Lactame – von protonenhaltigen nucleophilen Reagentien vorzugsweise an der Alkyl-Sauerstoff-Bindung geöffnet [37].

[36] Siehe z.B. J. A. Moore: Trimethyleimine in A. Weissberger: Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings, Band II. Interscience, New York 1964, S. 942.

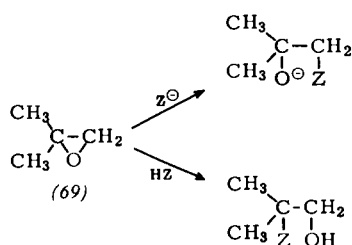
[37] Y. Etienne u. N. Fischer: β -Lactones in [36], Band II, S. 808.



Die Ringöffnung des 2,2-Dimethylaziridins (68) steht ebenfalls in scharfem Gegensatz zu der der bisher untersuchten α -Lactame. Der Ring in (68) wird von protonenhaltigen nucleophilen Reagentien HZ so geöffnet, daß dabei ausschließlich das primäre Kohlenstoffatom substituiert wird, d.h. das Stickstoffatom verbleibt am tertiären Kohlenstoffatom [38].

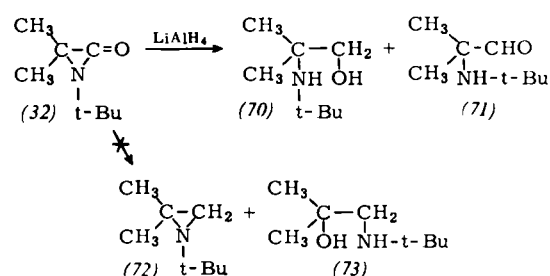


Die bisherigen Beobachtungen bei der Ringöffnung der α -Lactame finden Parallelen bei den Reaktionen der Epoxide. So wird z.B. der Ring im 2,2-Dimethyloxiran (69) von Säuren (HZ) zum primären Alkohol und von Basen oder ionischen Nucleophilen zum tertiären Alkohol geöffnet [39].



c) Reduktion von α -Lactamen mit LiAlH_4

Bei der Reduktion des α -Lactams (32) mit LiAlH_4 bilden sich 2-tert.-Butylamino-2-methyl-1-propanol (70) und 2-tert.-Butylamino-2-methylpropionaldehyd (71) [40]. Weder 1-tert.-Butyl-2,2-dimethylaziridin (72)



noch der mit (70) strukturisomere Aminoalkohol, 1-tert.-Butylamino-2-methyl-2-propanol (73) konnten nachgewiesen werden [40].

Wendet man die für die Reduktion acyclischer tert. Amide mit LiAlH_4 allgemein akzeptierten Vorstellungen [41] auf α -Lactame an, so muß man (eine echte

[38] L. B. Clapp et al., J. Amer. chem. Soc. 70, 184 (1948); 73, 2121, 2584 (1951).

[39] Siehe z.B. a) A. A. Petrov, Ž. obšč. Chim. 10, 981 (1940); 14, 1038 (1944); 23, 737 (1953); Chem. Abstr. 35, 3603 (1941); 40, 7153 (1946); 48, 3898 (1954); b) M. S. Malinovskij, Ž. obšč. Chim. 17, 1559 (1947); Chem. Abstr. 42, 2229 (1948); c) C. A. Vander Werf, R. Y. Heisler u. W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. 76, 1231 (1954); d) F. A. Long u. J. G. Pritchard, J. Amer. chem. Soc. 78, 2663, 2667 (1956); e) E. L. Eliel u. D. W. Delmonte, J. Amer. chem. Soc. 80, 1744 (1958).

[40] J. C. Sheehan u. I. Lengyel, α -Lactams III, J. org. Chemistry 31, 4244 (1966).

[41] a) F. Weygand et al., Angew. Chem. 65, 525 (1953); b) H. C. Brown u. A. Tsukamoto, J. Amer. chem. Soc. 83, 2016, 4549 (1961).

α -Lactam-Struktur vorausgesetzt) drei Produkte erwarten: ein tert. Amin, einen N,N -disubstituierten Aminoalkohol und einen ebensolchen Aldehyd. Tatsächlich gefunden wurden nur der Aminoalkohol (70) und der Aminoaldehyd (71), vom tert. Amin (72) fehlt jede Spur. Die Möglichkeit, daß sich zuerst tatsächlich 1-tert.-Butyl-2,2-dimethylaziridin (72) bildet, das sich aber in stabilere Sekundärprodukte umwandelt, kann ausgeschlossen werden, da 2,2-Dimethyl- N -alkylaziridine gegen überschüssiges LiAlH_4 selbst in siedendem Äther recht stabil sind [42].

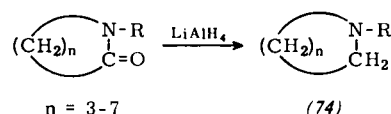
d) Reduktion größerer Lactame mit LiAlH_4

N -Aryl- und N -Alkyl- β -lactame werden mit überschüssigem LiAlH_4 ähnlich wie das α -Lactam (32) zum N,N -disubstituierten Aminoalkohol reduziert [43,44]. N -Alkylactame mit



R = Alkyl, Aryl

5–9 Ringgliedern geben bei der Reduktion mit LiAlH_4 [45] gewöhnlich die Heterocyclen (74) in guter Ausbeute.



4. Verschiedene Reaktionen und Umsetzungen von α -Lactamen

a) Umsetzung mit Diazomethan

In der Hoffnung, ein Ringerweiterungsprodukt zu erhalten, haben Sheehan und Lengyel 1-tert.-Butyl-3,3-dimethylaziridinon (32) bei 0 °C mit ätherischem Diazomethan versetzt [18]. Es wurde keine Reaktion beobachtet. Baumgarten und Fuerholzer versuchten, 1-tert.-Butyl-3-phenylaziridinon (21) in siedendem Äther mit Diazomethan umzusetzen, konnten aber kein Produkt dieser Reaktion isolieren und identifizieren [46].

b) Umsetzung mit tert.-Butylhypochlorit

Beim Zutropfen einer ätherischen Lösung des α -Lactams (21) zu einer Lösung von tert.-Butylhypochlorit in Äther tritt eine schnelle Reaktion ein, und man erhält in 76-proz. Ausbeute N -tert.-Butyl- α -chlorphenyl-

[42] a) H. M. Kissman u. D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. 74, 4317 (1952); b) A. T. Bottini u. J. D. Roberts, ibid. 80, 5203 (1958).

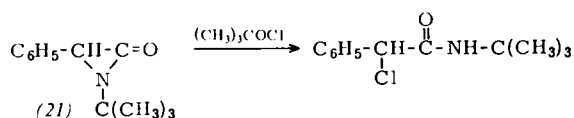
[43] a) M. E. Speeter u. W. H. Maroney, J. Amer. chem. Soc. 76, 5810 (1954); b) F. F. Blicke u. W. A. Gould, J. org. Chemistry 23, 1102 (1958).

[44] Es sei hier kurz erwähnt, daß N -unsubstituierte β -Lactame mit LiAlH_4 in hohen Ausbeuten zu cyclischen Iminen reduziert werden können (E. Testa, L. Fontanella u. G. F. Cristiani, Liebigs Ann. Chem. 626, 114 (1959)). Diese Reduktion ist eine ausgezeichnete allgemeine Methode zur Darstellung von 3,3-disubstituierten Azetidinen.

[45] Siehe z.B. a) R. Lukes u. J. Malek, Chem. Listy 45, 72 (1951); b) P. G. Gassman u. B. L. Fox, J. org. Chemistry 31, 982 (1966).

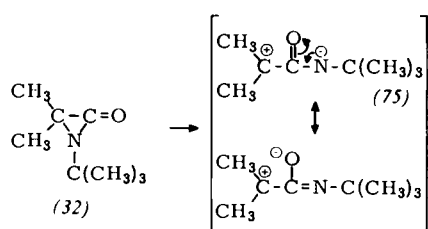
[46] Vgl. [14], dort Seite 29.

acetamid als einziges Produkt [46]. In Anbetracht der Polarisation des tert.-Butylhypochlorits ($\text{t-BuO}^{\delta-}\text{Cl}^{\delta+}$) ist dieses Resultat überraschend.



c) Umsetzung mit Fumarsäure- und Acetylendicarbonsäure-dimethylester

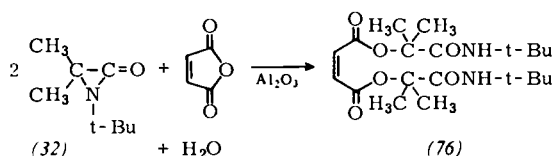
Zur Prüfung der Frage, inwieweit α -Lactame als 1,3-Dipole (75) [47] fungieren können, wurde das α -Lactam (32) mit Fumarsäure-dimethylester sowie mit



Acetylendicarbonsäure-dimethylester umgesetzt [17,18]. Bei 0 °C in Chloroform trat keine Reaktion ein; nach zwei Tagen ließ sich das α -Lactam unverändert nachweisen.

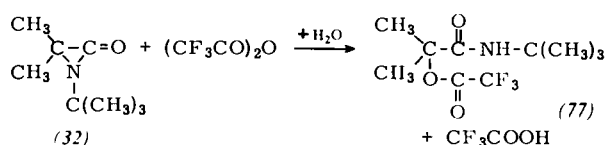
d) Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid

Überraschenderweise reagiert (32) aber bei 0 °C in Chloroform mit Maleinsäureanhydrid. Das Produkt, isoliert durch Chromatographie an Aluminiumoxid, wurde durch Analyse, Molekulargewichtsbestimmung, IR-, UV-, NMR- und Massenspektrum [48] als Bis(1-(tert.-butylcarbamoyl)-1-methyl-äthyl)maleat (76) charakterisiert [17]. Die Bildung ist noch nicht geklärt.



e) Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid

Das α -Lactam (32) reagiert schon bei -5 °C lebhaft mit Trifluor-essigsäureanhydrid zu 1-(tert.-Butylcarbamoyl)-1-methyl-äthyl-trifluoracetat (77) [48]. Der Mechanismus wurde nicht untersucht.



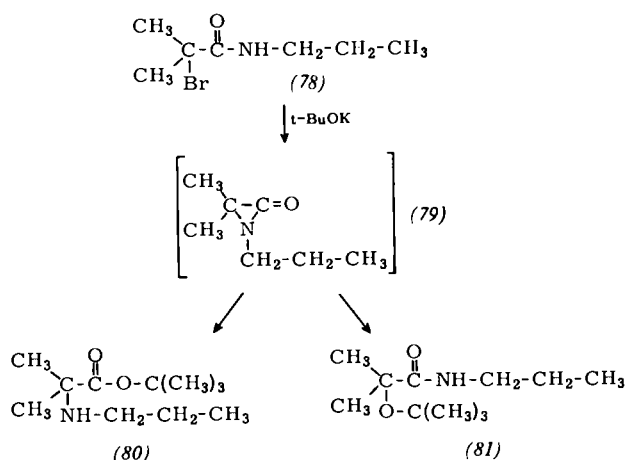
[47] R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 (1963).

[48] I. Lengyel, unveröffentlicht.

IV. Einfluß der Substituenten auf Stabilität und Reaktivität der α -Lactame

1. Variation des Substituenten am Stickstoff

Wie Sheehan und Lengyel gezeigt haben [17,18], spielt der Stickstoff-Substituent in der Reaktivität der aliphatischen α -Lactame eine entscheidende Rolle. Austausch der *N*-tert.-Butylgruppe im Ausgangsamid gegen eine *n*-Propylgruppe [(78)] ergab das wesentlich reaktivere α -Lactam (79). Es wurde IR-spektroskopisch nachgewiesen, reagierte aber schon in der Kälte rasch mit Kalium-tert.-butoxid weiter. Als Endprodukte wurden 2-Methyl-2-*n*-propylaminopropionsäure-tert.-butylester (80) und 2-tert.-Butoxy-2-methyl-*N*-*n*-propylpropionamid (81) isoliert.



In ihren Versuchen [14,35] zur Darstellung stabiler 3-Phenyl- α -Lactame haben auch Baumgarten und Mitarbeiter den entscheidenden Einfluß des Stickstoffsubstituenten auf die Bildung und Stabilität der α -Lactame festgestellt.

a) Austausch der *N*-tert.-Butylgruppe in (21) gegen sek. Alkyl

Es konnte aus *N*-Isopropyl- α -chlorphenylacetamid, *N*-Isopropyl- α -bromphenylacetamid, *N*-Cyclohexyl-*N*-chlorphenylacetamid, *N*-Cyclohexyl- α -chlorphenylacetamid und *N*-Cyclohexyl- α -bromphenylacetamid kein α -Lactam in reiner Form dargestellt werden [14]. Das α -Lactam wurde zwar in den meisten Fällen IR-spektroskopisch nachgewiesen, konnte aber wegen hoher Reaktivität in keinem Fall isoliert werden. Der Austausch der voluminösen tert.-Butylgruppe gegen primäre und sekundäre Alkyl- oder Cycloalkylgruppen – Substituenten mit geringerem Raumanpruch – erhöht also die Reaktivität der α -Lactame.

b) Austausch der *N*-tert.-Butylgruppe in (21) gegen den *N*-2,6-Dimethylphenylrest

Die beschriebenen Resultate ließen erwarten, daß andere voluminöse Substituenten am Stickstoff auch zu stabilen, relativ reaktionsträgen α -Lactamen führen. Dagegen fanden Baumgarten und Mitarbeiter [14], daß

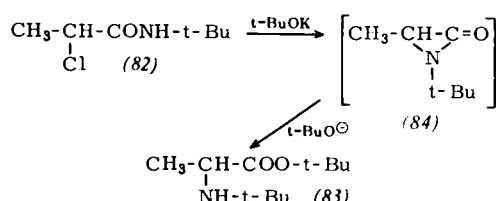
N-2,6-Dimethylphenyl- α -bromphenylacetamid bei der Umsetzung mit Kalium-*tert*.-butoxid in Äther ein Produkt ergab, in dem IR-spektroskopisch α -Lactam nachgewiesen werden konnte. Das Produkt, eine gelbe, glasige Substanz, konnte nicht identifiziert werden.

Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß die Leichtigkeit der Bildung eines α -Lactams – unter sonst gleichen Bedingungen – nicht nur vom Grad der sterischen Hinderung des Stickstoffatoms abhängt, da sowohl die *tert*.-Butylgruppe als auch die 2,6-Dimethylphenylgruppe Substituenten mit großem Raumanpruch sind.

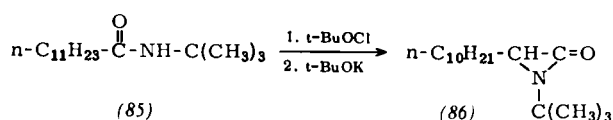
2. Variation der Substituenten an C-3

a) Aliphatische Serie

Während 2-Brom-2-methyl-*N*-*tert*.-butylpropionamid mit Kalium-*tert*.-butoxid das isolierbare α -Lactam (32) ergab [17, 18], wurde beim Ersatz einer 3-Methylgruppe gegen Wasserstoff ein anderer Reaktionsverlauf beobachtet [18]. α -Chlor-*N*-*tert*.-butylpropionamid (82) lieferte bei der Behandlung mit Kalium-*tert*.-butoxid in hoher Ausbeute nur *N*-*tert*.-Butylalanin-*tert*.-butylester (83). Die Zwischenstufe, das α -Lactam (84), konnte leicht IR-spektroskopisch nachgewiesen werden, wurde aber nicht in reiner Form erhalten [18].



Versuche von Baumgarten und Mitarbeitern [14], ein stabiles α -Lactam aus einem langkettigen Fettsäureamid herzustellen, scheiterten ebenfalls. Die Umsetzung von *N*-*tert*.-Butylundecanocarbonsäureamid (85) mit *tert*.-Butylhypochlorit und Kalium-*tert*.-butoxid führte zur Bildung eines α -Lactams (86) ($\nu_{\text{CO}} = 1847 \text{ cm}^{-1}$ in Pentan) in so niedriger Ausbeute, daß es nicht gelang, die Verbindung – die viel reaktiver als die

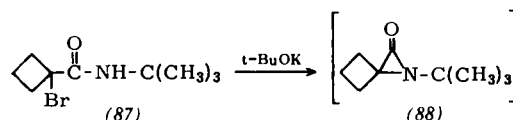


anderen Komponenten der Mischung ist – von den Nebenprodukten zu befreien. Während der Reinigung zersetzte sie sich. (Zur Bildung des außerordentlich stabilen α -Lactams (34) [19, 20] vgl. Abschnitt III.1.)

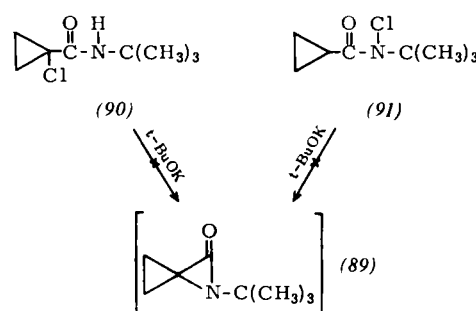
b) Variation der Substituenten an C-3 bei Spiro- α -lactamen

Wie schon in Abschnitt III.1 erwähnt, bilden sich aus *N*-*tert*.-Butyl-1-brom-1-cycloalkancarbonsäureamiden mit 5-, 6- und 8-gliedrigen Ringen zwar reaktive, aber doch so stabile α -Lactame, daß diese – zumindest in roher Form – in guter Ausbeute isoliert werden kön-

nen [19, 25, 30]. Eine Verkleinerung der Ringe beim Ausgangsamid führte allerdings zu einer wesentlichen Änderung des Reaktionsablaufs: Bei der Behandlung von *N*-*tert*.-Butyl-1-brom-1-cyclobutancarbonsäureamid (87) mit Kalium-*tert*.-butoxid in Pentan bei 0 °C bildete sich zwar in niedriger Ausbeute das erwartete α -Lactam (88), dieses war aber so reaktiv, daß seine Isolierung nicht gelang [19].



Versuche, das interessante Doppeldreiring-Lactam (89) aus den Cyclopropylvorläufern (90) oder (91) herzustellen [19], scheiterten bisher. Bei der Umsetzung von (90) oder (91) mit

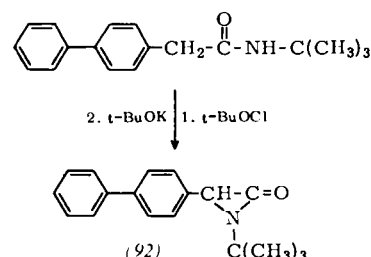


Kalium-*tert*.-butoxid konnte keine Spur von (89) nachgewiesen werden [19]; es wurde ein Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial und *N*-*tert*.-Butyl-cyclopropanocarbonsäureamid bzw. nur unverändertes Ausgangsmaterial gefunden.

c) Variation der Substituenten an C-3 in der aromatischen Reihe

Wie in Abschnitt II.1 erwähnt, synthetisierten Baumgarten und Mitarbeiter außer 1-*tert*.-Butyl-3-phenylaziridinon (21) auch das *p*-Chlorphenyl- (28) und das *p*-Bromphenylanalogue (29). Ferner konnten sie bei sehr raschem Aufarbeiten der Reaktionsprodukte das 1-*tert*.-Butyl-3,3-diphenylaziridinon (30) isolieren.

Versuche, weitere α -Lactame mit anderen Arylsubstituenten an C-3 herzustellen, blieben erfolglos [14]. So war es nicht möglich, aus *N*-*tert*.-Butyl-*p*-nitrophenylacetamid mit *tert*.-Butylhypochlorit und Kalium-*tert*.-butoxid unter den gewöhnlichen Bedingungen ein α -Lactam herzustellen oder nachzuweisen. Das Reaktionsprodukt war ein dunkelbrauner Teer [14]. 1-*tert*.-Butyl-3-(4-biphenyl)aziridinon (92) konnte nur in unreiner Form über das entsprechende *N*-Chloramid erhalten werden (Fp = 77–82 °C) [14].



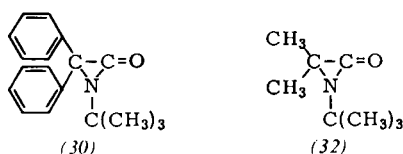
3. Thermische Stabilität und chemische Reaktivität der α -Lactame in Abhängigkeit von ihren Substituenten

1. Je höher der Raumananspruch der Alkylsubstituenten am Stickstoff und an C-3 bei aliphatischen α -Lactamen ist, um so leichter läßt sich das α -Lactam darstellen und reinigen und um so widerstandsfähiger ist es gegen Erhitzen und nucleophile Reagentien.

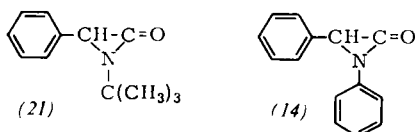
2. Unter sonst gleichen Bedingungen sind an C-3 disubstituierte α -Lactame stabiler als C-3-monosubstituierte α -Lactame.

3. Die thermische Zersetzung und die Art der dabei entstehenden Produkte ist außer von sterischen Faktoren auch von der Gegenwart oder Abwesenheit zumindest eines β -ständigen Wasserstoffatoms im Alkylrest an C-3 abhängig. α -Lactame, die am 3-C-Substituenten zumindest ein solches β -Wasserstoffatom haben [wie (32)], zersetzen sich schon bei kurzem Erwärmen in siedendem Äther: Dabei entstehen vorzugsweise (durch Eliminierung dieses β -Wasserstoffes und Umlagerung) α,β -ungesättigte Amide. α -Lactame, denen ein solches β -Wasserstoffatom fehlt, sind beim Erhitzen widerstandsfähiger und geben völlig andere Zersetzungsprodukte. So beginnt z.B. beim α -Lactam (21) die thermische Zersetzung erst bei 105 ° [14], und statt eines Amids entstehen vorzugsweise Benzaldehyd und tert.-Butylisocyanid [14]. Die thermische Zersetzung von 1,3-Di-tert.-butylaziridinon (34), welches auch kein β -Wasserstoffatom besitzt und außerdem noch durch die beiden voluminösen tert.-Butylgruppen stabilisiert ist, beginnt erst bei etwa 140 °C und führt zu einem Aldehyd und einem Nitril [19, 20] (und nicht zu einem α,β -ungesättigten Amid).

4. Wären für die Eigenschaften der α -Lactame nur die Größenverhältnisse maßgebend, so müßte z.B. das α -Lactam (30) leichter darstellbar und stabiler sein als (32), da die beiden Phenylgruppen voluminöser als die



beiden Methylgruppen sind. Tatsächlich ist jedoch das Gegenteil der Fall: Das Diphenyl- α -lactam (30) ist schwerer herzustellen als (32). Ferner müßten dann z.B. die α -Lactame (21) und (14) zumindest vergleich-

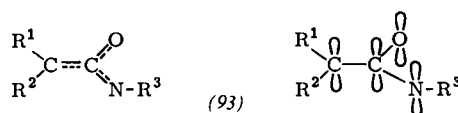


bar stabil sein, da der Raumananspruch der tert.-Butyl- und der Phenylgruppe nicht allzu verschieden ist. In der Tat konnte aber (14) bisher – trotz großer Bemühungen [4a, 4b] – nicht dargestellt werden.

Dies führt zur Folgerung, daß neben dem sterischen noch andere Faktoren (z.B. der elektronische Faktor) Bildung und Stabilität der α -Lactame beeinflussen.

5. Es scheint vernünftig anzunehmen, daß sowohl bei der α -Lactam-Herstellung aus α -Halogenamiden mit Kalium-tert.-butoxid als auch bei den chemischen Reaktionen und der thermischen Zersetzung der α -Lactame eine acyclische Zwischenstufe oder ein acyclischer Übergangszustand auftritt, die oder der alle Eigenschaften der α -Lactame bestimmt und mit dem es zumindest qualitativ möglich ist, die bisherigen Beobachtungen zu erklären.

Eine solche Zwischenstufe (93) wurde vor kurzem von Sheehan und Beeson vorgeschlagen [30] (vgl. Abschnitt III.1). Diese Zwischenstufe mit delokalisierten Ladungen



ist acyclisch und planar oder fast planar. Substituenten, die zur Ladungsdelokalisierung und damit Stabilisierung dieses Übergangszustandes (oder dieser Zwischenstufe) beitragen, bewirken logischerweise eine Destabilisierung des cyclischen α -Lactamgrundzustandes, d.h. sie erschweren die Darstellung und erhöhen die Reaktivität des α -Lactams.

Phenyl- und Arylsubstituenten dehnen die Ladungsdelokalisierung des Übergangszustandes stark aus. Phenylsubstituenten an C-3 und am Stickstoff vorhanden sind wie in (14) und (9), ist ein durchgehendes π -Elektronensystem in der offenen Zwischenstufe möglich, was die Bildung einer solchen Zwischenstufe stark fördert und deren Stabilität stark erhöht. Dies würde erklären, warum 1,3-Diphenyl- und 1,3,3-Triphenylaziridinon bisher nicht dargestellt werden konnten: Die acyclische Form ist so stabil, daß kein Ringschluß eintritt. Alkylsubstituenten wie Methyl [17, 18] oder tert.-Butylgruppen [19, 20], die nicht zu einer Ausdehnung beitragen können [30], destabilisieren diesen Übergangszustand, folglich erhöhen sie die Stabilität der α -Lactamringstruktur.

Wie das Modell zeigt, ist beim Übergangszustand des Di-tert.-butylaziridinons [20] in beiden stereoisomeren



Formen eine starke räumliche Hinderung der miteinander verbundenen Atome O-C-N festzustellen, was die große Reaktionsträgheit und die hohe thermische Stabilität von (34) erklärt.

Herrn Dr. Helmut Seidl, Universität München, zur Zeit in unserem Department, möchten wir für die kritische Durchsicht des Manuskripts auch an dieser Stelle herzlich danken. Hier beschriebene eigene Arbeiten haben die National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (USA) finanziell unterstützt, wofür wir danken.

Eingegangen am 20. Januar 1967 [A 596]