

ROBERT PFLEGER und ALFRED JÄGER<sup>1)</sup>

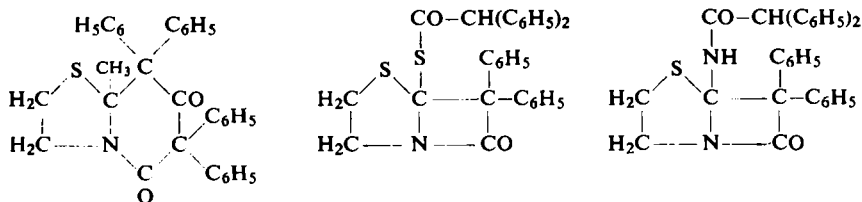
# ÜBER DIE DARSTELLUNG VON $\beta$ -LACTAMEN DURCH ANLAGERUNG VON KETENEN AN $\Delta^2$ -THIAZOLINE UND SCHIFFSCHE BASEN

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 12. Juli 1957)

Durch Anlagerung von Diphenylketen an 2-Mercapto- bzw. 2-Amino-thiazolin werden die  $\beta$ -Lactame der 2-[Diphenylacetyl-mercapto]- bzw. 2-[Diphenylacetamino]-thiazolidin- $[\alpha, \alpha$ -diphenyl-essigsäure]-(2) erhalten. Beim Anlagern von Diphenylketen, Phenylketen und Keten an substituierte Benzal-aniline wird eine erhebliche Abhängigkeit von Art und Stellung der Substituenten festgestellt.

In der Penicillinchemie hat man sich bemüht, das Grundgerüst des Penicillins, das  $\beta$ -Lactam der Thiazolidin-essigsäure-(2), oder Derivate desselben durch Anlagerung von einem Mol. eines Ketens an Thiazoline darzustellen. Das aus 2-Phenyl-thiazolin und Diphenylketen synthetisierte  $\beta$ -Lactam der 2-Phenyl-thiazolidin- $[\alpha, \alpha$ -diphenyl-essigsäure]-(2) war bisher das einzige auf diese Weise erhältliche  $\beta$ -Lactam einer Thiazolidin-essigsäure-(2)<sup>2)</sup>. Beim 2-Methyl-thiazolin reagieren 2 Moll. Diphenylketen unter Bildung eines [Thiazolino-3'.2':1.2-piperidin-dions]<sup>3)</sup>:



Es konnte nun gezeigt werden, daß außer 2-Phenyl-thiazolin auch 2-Mercapto- und 2-Amino-thiazolin und deren Acylderivate zur  $\beta$ -Lactambildung befähigt sind, wobei allerdings diese Reaktion ebenso wie beim 2-Phenyl-thiazolin auf das Diphenylketen beschränkt bleibt. Bei diesen Umsetzungen werden 2 Moll. des Ketens eingebaut. Der Beweis für eine  $\beta$ -Lactamstruktur der Umsetzungsprodukte ist darin zu erblicken, daß im Falle der Piperidin-dion-Bildung wegen der leichten Acylierbarkeit der funktionellen Gruppen drei Moll. Diphenylketen hätten reagieren müssen.

Noch deutlicher geht die  $\beta$ -Lactambildung aus der Umsetzung von Diphenylketen mit acylierten Derivaten der entsprechenden Thiazoline hervor. Hierbei reagiert nur 1 Mol. Diphenylketen, so daß nur die Annahme einer  $\beta$ -Lactambildung möglich ist. Diese Annahme wird weiterhin dadurch gestützt, daß sich die Verbindungen mit Alkali in analoger Weise wie das bekannte  $\beta$ -Lactam der 2-Phenyl-thiazolidin- $[\alpha, \alpha$ -

<sup>1)</sup> S. auch Dissertat., Univ. Erlangen 1956.<sup>2)</sup> The Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press, 1949, S. 984.<sup>3)</sup> l. c.<sup>2)</sup>, S. 991.

diphenyl-essigsäure]-(2) in Diphenylessigsäure und in das ursprüngliche 2-Mercapto-bzw. 2-Amino-thiazolin spalten lassen. Diese Spaltung läßt sich schon mit Anilin erreichen, wobei statt der Diphenylessigsäure deren Anilid anfällt.

Die  $\beta$ -Lactambildung kann durch weitere Substituenten im Thiazolinkern völlig unterbunden werden. So reagiert im Gegensatz zum 2-Phenyl-thiazolin das 2-Phenyl-5.5-dimethyl-4-carbomethoxy-thiazolin nicht mit Diphenylketen.

Um weitere Erfahrungen über den Einfluß der Art des Ketens einerseits und des Reaktionspartners andererseits auf die  $\beta$ -Lactambildung zu sammeln, wurde die Einwirkung von Ketenen auf einfachere Azomethine untersucht. Da sich bei den Thiazolinen ein starker Einfluß der Substituenten gezeigt hatte, wurden bei diesen Versuchen vor allem Benzal-aniline verwandt, die in dem einen oder anderen Benzolkern in verschiedenen Stellungen substituiert waren. Eine ähnliche Zielsetzung verfolgen auch W. KIRMSE und L. HORNER<sup>4)</sup>, die im Zusammenhang mit Arbeiten über die photolytische Zersetzung von Diazoketonen Diphenylketen, Phenylketen sowie kern-substituierte Derivate derselben und Ketencarbonsäureester an Azomethine anlagerten.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit Diphenylketen, Phenylketen und Keten durchgeführt. Im Gegensatz zur Methode von Kirmse und Horner wurde das Diphenylketen nicht im Reaktionsgemisch entwickelt, sondern aus Azibenzil durch thermische Zersetzung dargestellt, isoliert und mit dem Azomethin zur Reaktion gebracht. Das Phenylketen mußte wegen seiner schnellen Zersetzlichkeit in Gegenwart der Reaktionskomponenten dargestellt werden, was nicht photolytisch, sondern katalytisch aus Diazoacetophenon mit Hilfe von Silberoxyd erfolgte. Im Gegensatz zu bisher vertretenen Auffassungen<sup>5)</sup> wurde dabei gefunden, daß auf diese Weise gebildetes Phenylketen sehr wohl in der Lage ist, sich an verschiedene Anile zu  $\beta$ -Lactamen anzulagern. Die Umsetzungen mit Keten erfolgten durch Einleiten des Gases in die Schmelze der Azomethine.

Im allgemeinen wurde versucht, bei Raumtemperatur zu arbeiten. Wenn dabei keine Umsetzung erfolgte, wurde die Temperatur maximal bis auf ca. 200° gesteigert, was beim Keten in vielen Fällen zum Ziel führte. Es erwies sich als zweckmäßig, wenn angängig, ohne Lösungsmittel zu arbeiten. Trat keine  $\beta$ -Lactambildung ein, so wurde – zwar in allen Fällen ohne Erfolg – versucht, durch Kondensationsmittel wie Bortrifluorid-ätherat,  $\text{AlCl}_3$  und  $\text{ZnCl}_2$  eine Umsetzung zu erreichen.

Als Derivate des Benzal-anilins dienten Verbindungen, in denen der eine oder andere der beiden Benzolkerne in verschiedenen Stellungen durch die Gruppen  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{Cl}$  und  $-\text{NO}_2$  substituiert waren. Nur die Verbindung mit der  $\text{OCH}_3$ -Gruppe in *m*-Stellung des Anilinkerns ließ sich nicht darstellen. Der Einfluß der Dimethylaminogruppe wurde nur beim *p*-Dimethylaminobenzal-anilin untersucht.

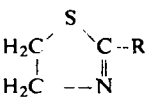
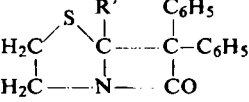
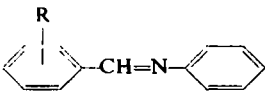
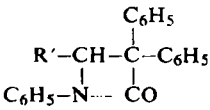
Außer diesen Schiff'schen Basen wurden Benzophenon-anil, Cinnamal-anilin, Isovaleraldehyd-anil, Diacetyl-dianil und Benzal-benzylamin mit Ketenen umgesetzt.

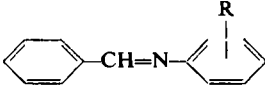
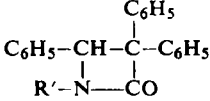
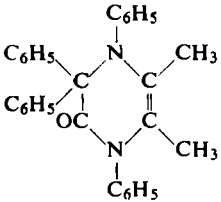
Die Ergebnisse sind in den Tabellen A bis C zusammengestellt. Sie zeigen, daß bei den Benzal-anilinen unpolare Gruppen kaum einen, polare Substituenten dagegen

<sup>4)</sup> Chem. Ber. **89**, 2759 [1956].    <sup>5)</sup> l. c.<sup>2)</sup>, S. 980.

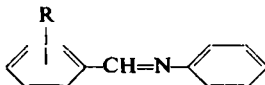
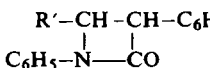
einen erheblichen Einfluß auf die Reaktion mit Ketenen haben, abhängig sowohl von der Art des Substituenten als auch von dessen Stellung, wobei es von geringerem Belang ist, ob sich der Substituent im Benzolkern der Aldehyd- oder der Anilinkomponente befindet. Auffallend war, daß von den Chlor-Derivaten nur die *m*-Verbindungen  $\beta$ -Lactame bildeten, wobei in diesen Fällen das Halogenatom die Reaktion sogar so begünstigte, daß sie schon bei Raumtemperatur stürmisch verlief und hohe Ausbeuten ergab. Ähnliches zeigte sich auch beim *p*-Dimethylaminobenzal-anilin. Im Gegensatz zu den Befunden von Kirmse und Horner konnte dagegen bei Nitro-Derivaten in keinem Fall eine Umsetzung zu  $\beta$ -Lactamen beobachtet werden, was vermutlich auf die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist. Ebenfalls im Gegensatz zu diesen Autoren wurde aus Benzal-benzylamin und Ketenen kein  $\beta$ -Lactam erhalten. Auch das Isovaleraldehyd-anil reagierte nicht mit Ketenen. Das Cinnamal-anilin und das Diacetyl-dianil bildeten mit Ketenen unter Verschiebung der Doppelbindung entsprechende Tetrahydropyridine bzw. Tetrahydropyrazine.

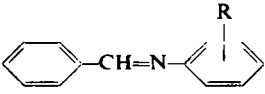
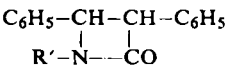
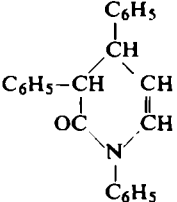
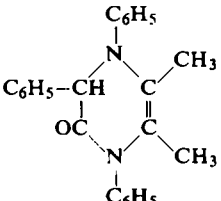
Tab. A. Umsetzungen mit Diphenylketen

Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausb. %	Schmp. °C	Umsetz.- temp. °C
 2-R-Thiazolin				
1 R: Mercapto-	R': —S·CO·CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	68	182	bis 80
2 Diphenylacetamino-	—NH·CO·CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	54	147	bis 80
3 Acetamino-	—NH·CO·CH <sub>3</sub>	44	125	bis 80
4 2-Phenyl-5,5-dimethyl-4-carbomethoxy-	—	—	—	bis 200
 R-Benzal-anilin	 1.3.3-Triphenyl-4-R'-azetidinon-(2)			
5 R: <i>o</i> -Methyl-	R': <i>o</i> -Tolyl-	52	168	70–80
6 <i>m</i> -Methyl-	<i>m</i> -Tolyl-	63	107.5	70–80
7 <i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -Tolyl-	72	171	Raumtemp.
8 <i>o</i> -Methoxy-	<i>o</i> -Methoxy-phenyl-	30	236	70–80
9 <i>m</i> -Methoxy-	<i>m</i> -Methoxy-phenyl-	21	204	150
10 <i>p</i> -Methoxy-	—	—	—	bis 200
11 <i>o</i> -Chlor-	—	—	—	bis 200
12 <i>m</i> -Chlor-	<i>m</i> -Chlor-phenyl-	71	176.5	Raumtemp.
13 <i>p</i> -Chlor-	—	—	—	bis 200
14 <i>o</i> -Nitro-	—	—	—	bis 150
15 <i>m</i> -Nitro-	—	—	—	bis 150
16 <i>p</i> -Nitro-	—	—	—	bis 150
17 <i>p</i> -Dimethylamino-	<i>p</i> -Dimethylamino-phenyl-	67	173.5	Raumtemp.

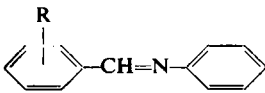
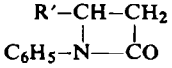
	Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausb. %	Schmp. °C	Umsetz.- temp. °C
					
	Benzal-R-anilin	1-R'-3,3,4-Triphenyl-azetidinon-(2)			
18	R: <i>o</i> -Methyl-	R': <i>o</i> -Tolyl-	72	165	Raumtemp.
19	<i>m</i> -Methyl-	<i>m</i> -Tolyl-	69	166.5	Raumtemp.
20	<i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -Tolyl-	21	169	Raumtemp.
21	<i>o</i> -Methoxy-	<i>o</i> -Methoxy-phenyl	55	150	Raumtemp.
22	<i>p</i> -Methoxy-	<i>p</i> -Methoxy-phenyl-	16	204	Raumtemp.
23	<i>o</i> -Chlor-	—	—	—	bis 200
24	<i>m</i> -Chlor-	<i>m</i> -Chlor-phenyl-	98	183	Raumtemp.
25	<i>p</i> -Chlor-	—	—	—	bis 200
26	<i>o</i> -Nitro-	—	—	—	bis 150
27	<i>m</i> -Nitro-	—	—	—	bis 150
28	<i>p</i> -Nitro-	—	—	—	bis 150
29	Diacetyl-dianil		61	187	70–80
30	Isovaleraldehyd-anil	—	—	—	bis 200
31	Benzal-benzylamin	—	—	—	bis 200

Tab. B. Umsetzungen mit Phenylketen

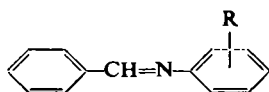
	Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausb. %	Schmp. °C	Umsetz.- temp. °C
32	2-Mercapto-thiazolin	—	—	—	bis 80
33	2-Amino-thiazolin	—	—	—	bis 80
34	Benzal-anilin	1,3,4-Triphenyl-azetidinon-(2)	35	133	40–50
					
	R-Benzal-anilin	1,3-Diphenyl-4-R'-azetidinon-(2)			
35	R: <i>o</i> -Methyl-	R': <i>o</i> -Tolyl-	21	138	40–50
36	<i>m</i> -Methyl-	<i>m</i> -Tolyl-	20	129	40–50
37	<i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -Tolyl-	14	117.5	40–50
38	<i>o</i> -Methoxy-	<i>o</i> -Methoxy-phenyl-	25	124	40–50
39	<i>m</i> -Methoxy-	<i>m</i> -Methoxy-phenyl-	29	136	40–50
40	<i>o</i> -Chlor-	—	—	—	bis 80
41	<i>m</i> -Chlor-	<i>m</i> -Chlor-phenyl-	13.5	131	40–50
42	<i>p</i> -Chlor-	—	—	—	bis 80
43	<i>o</i> -Nitro-	—	—	—	bis 80
44	<i>m</i> -Nitro-	—	—	—	bis 80
45	<i>p</i> -Nitro-	—	—	—	bis 80
46	<i>p</i> -Dimethylamino-	<i>p</i> -Dimethylamino-phenyl-	90	153	45

	Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausb. %	Schmp. °C	Umsetz.- temp. °C
					
	<b>Benzal-R-anilin</b>	<b>1-R'-3.4-Diphenyl-azetidinon-(2)</b>			
47	R: <i>o</i> -Methyl-	R': <i>o</i> -Tolyl-	12	143	40–50
48	<i>m</i> -Methyl-	<i>m</i> -Tolyl-	15	133	40–50
49	<i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -Tolyl-	15	180	40–50
50	<i>o</i> -Methoxy-	<i>o</i> -Methoxy-phenyl-	5	139	40–50
51	<i>p</i> -Methoxy-	<i>p</i> -Methoxy-phenyl-	19	156	40–50
52	<i>o</i> -Chlor-	—	—	—	bis 80
53	<i>m</i> -Chlor-	<i>m</i> -Chlor-phenyl-	28	123	40–50
54	<i>p</i> -Chlor-	—	—	—	bis 80
55	<i>o</i> -Nitro-	—	—	—	bis 80
56	<i>m</i> -Nitro-	—	—	—	bis 80
57	<i>p</i> -Nitro-	—	—	—	bis 80
58	<b>Benzophenon-anil</b>	<b>1.3.4.4-Tetraphenyl-azetidinon-(2)</b>	42	153	40–50
59	<b>Cinnamal-anilin</b>		32	107	40–50
60	<b>Diacetyl-dianil</b>		47	122	40–50

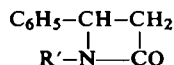
Tab. C. Umsetzungen mit Keten

	Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausb.* %	Schmp. °C	Umsetz.- temp. °C
61	2-Mercapto-thiazolin	—	—	—	bis 200
62	2-Amino-thiazolin	—	—	—	bis 200
					
	<b>R-Benzal-anilin</b>	<b>1-Phenyl-4-R'-azetidinon-(2)</b>			
63	R: <i>o</i> -Methyl-	R': <i>o</i> -Tolyl-	11.5	134	180–200
64	<i>m</i> -Methyl-	<i>m</i> -Tolyl-	12	87	180–200
65	<i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -Tolyl-	22	109	180–200
66	<i>o</i> -Methoxy-	<i>o</i> -Methoxy-phenyl-	39	108	180–200

	Ausgangsmaterial	Reaktionsprodukt	Ausb. %	Schmp. °C	Umsetz.- temp. °C
67	<i>m</i> -Methoxy-	<i>m</i> -Methoxy-phenyl-	16	96	180–200
68	<i>m</i> -Chlor-	<i>m</i> -Chlor-phenyl-	32	148	180–200
69	<i>p</i> -Dimethylamino-	<i>p</i> -Dimethylamino-phenyl-	62	155.5	180–200

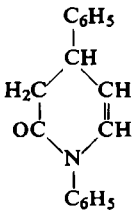


Benzal-R-anilin



1-R'-4-Phenyl-azetidinon-(2)

70	R: <i>o</i> -Methyl-	R': <i>o</i> -Tolyl-	7	107	180–200
71	<i>m</i> -Methyl-	<i>m</i> -Tolyl-	18	91	180–200
72	<i>p</i> -Methyl-	<i>p</i> -Tolyl-	13	126	180–200
73	<i>o</i> -Methoxy-	—	—	—	bis 200
74	<i>p</i> -Methoxy-	<i>p</i> -Methoxy-phenyl-	19	86	180–200
75	<i>m</i> -Chlor-	<i>m</i> -Chlor-phenyl-	34	97	180–200

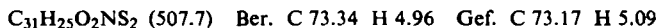
76	Cinnamal-anilin		69	87	180–200
----	-----------------	---	----	----	---------

77	Diacetyl-dianil	...	—	—	bis 200
----	-----------------	-----	---	---	---------

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### A. Umsetzungen mit Diphenylketen

1.  $\beta$ -Lactam der 2-[Diphenylacetyl-mercapto]-thiazolidin-[ $\alpha, \alpha$ -diphenyl-essigsäure]-(2): Eine Lösung von 0.6 g 2-Mercapto-thiazolin<sup>b)</sup> und 0.97 g Diphenylketen (je 5 mMol) in 13 ccm reinem Essigester wird unter Stickstoff 20 Min. geschüttelt. Das dabei ausfallende Rohprodukt wird am anderen Morgen abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.86 g (68 % d. Th., bez. auf Diphenylketen), Schmp. 182°.



**Alkalische Spaltung:** Eine Suspension von 0.5 g des  $\beta$ -Lactams in 10 ccm Methanol wird mit 5 ccm 10-proz. Natronlauge bis zur Lösung zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols wird mit verd. Salzsäure bis auf  $p_{\text{H}}$  5–6 angesäuert. Der Rückstand gibt mit Diphenylessigsäure (Schmp. 144–145°) keine Schmp.-Depression. Ausb. 0.38 g (90 % d. Th.). Aus dem Filtrat läßt sich nach Zusatz von etwas Eisessig 2-Mercapto-thiazolin vom Schmp. 105° ausäthern.

**Anilinspaltung:** 0.5 g des  $\beta$ -Lactams und 4 ccm Anilin werden 2 Min. auf 100° erhitzt. Die Mischung wird darauf mit 10-proz. Salzsäure behandelt und der Rückstand aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.56 g (98 % d. Th.) Diphenylessigsäure-anilid vom Schmp. 179–180°.

<sup>b)</sup> A. A. ROSEN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2994 [1952].

2.  $\beta$ -Lactam der 2-[Diphenylacet-amino]-thiazolidin-[- $\alpha,\alpha$ -diphenyl-essigsäure]-(-2)

2- Diphenylacet-amino]-thiazolin: 0.34 g 2-Amino-thiazolin (3.3 mMol) und 1.28 g Diphenylketen (6.6 mMol), gelöst in 8 ccm reinem Essigester, werden unter Stickstoff 5 Min. durchgeschüttelt. Am anderen Morgen wird der farblose Niederschlag abfiltriert und das 2- Diphenylacet-amino]-thiazolin aus viel Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.36 g (37 % d. Th.). Schmp. 193°.

$C_{17}H_{16}ON_2S$  (296.4) Ber. C 68.88 H 5.44 N 9.45 Gef. C 68.50 H 5.34 N 9.18

0.9 g (3 mMol) 2-[Diphenylacet-amino]-thiazolin in 15 ccm Benzol werden mit 0.58 g (3 mMol) Diphenylketen, gelöst in 2 ccm Benzol, versetzt, wobei völlige Lösung eintritt. Nach Stehenlassen über Nacht unter Stickstoff wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.65 g (44 % d. Th.)  $\beta$ -Lactam der 2-[Diphenylacet-amino]-thiazolidin-[- $\alpha,\alpha$ -diphenyl-essigsäure]-(-2) vom Schmp. 125°.

$C_{31}H_{26}O_2N_2S$  (490.6) Ber. C 75.89 H 5.34 N 5.71 Gef. C 75.44 H 5.34 N 5.74

3.  $\beta$ -Lactam der 2-Acetamino-thiazolidin-[- $\alpha,\alpha$ -diphenyl-essigsäure]-(-2): Analog 1., je 5 mMol 2-Acetamino-thiazolin<sup>7)</sup> und Diphenylketen in Benzol. Ausb. 0.92 g (54 % d. Th.), Schmp. 147° (aus Essigester-Petroläther (1:1) umkristallisiert).

$C_{19}H_{18}O_2N_2S$  (338.4) Ber. C 67.43 H 5.36 Gef. C 67.83 H 5.32

Alkalischer Abbau und Anilinspaltung wie unter 1. beschrieben. Aus 0.34 g  $\beta$ -Lactam 195 mg Diphenylessigsäure (91 % d. Th.) bzw. 0.26 g Diphenylacetanilid (90 % d. Th.).

4. Je 5 mMol 2-Phenyl-5,5-dimethyl-4-carbomethoxy-thiazolin und Diphenylketen wurden unter folgenden Bedingungen angesetzt:

- a) ohne Lösungsmittel; nach 1 Woche war keine Umsetzung feststellbar.
- b) Ansätze in Lösungsmitteln (Benzol, Essigester, Äther), 5 Stdn. auf dem Wasserbad; keine Umsetzung.
- c) ohne Lösungsmittel im geschlossenen Rohr bei 200°; keine Umsetzung.

5. 0.8 g *o*-Methylbenzal-anilin und 0.8 g Diphenylketen (je 4.1 mMol) werden kurz im Wasserbad auf 70–80° erwärmt, bis die anfangs gelbe Mischung fast farblos geworden ist. Die zähe Masse wird darauf mit 10 ccm Äther-Petroläther (1:1) verrieben, der dabei erhaltene Kristallbrei abgesaugt und mit Äther-Petroläther gut nachgewaschen. Ausb. 0.83 g (52 % d. Th.). Schmp. 168° (aus 80-proz. Methanol umkristallisiert).

$C_{28}H_{23}ON$  (389.5) Ber. C 86.34 H 5.95 Gef. C 86.18 H 5.91

6. Analog 5. Ausb. 1 g (63 % d. Th.). Schmp. 107.5° (aus 80-proz. Aceton).

$C_{28}H_{23}ON$  (389.5) Ber. C 86.34 H 5.95 Gef. C 86.24 H 6.11

7. Je 4.1 mMol *p*-Methylbenzal-anilin und Diphenylketen werden in 7 ccm Benzol gelöst. Nach 1 Stde. wird die Lösung vorsichtig mit Petroläther versetzt. Das dabei in farblosen, feinen Nadeln erhaltene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit eisgekühltem Äther gut nachgewaschen. Ausb. 1.15 g (72 % d. Th.). Schmp. 171° (aus 80-proz. Aceton).

$C_{28}H_{23}ON$  (389.5) Ber. C 86.34 H 5.95 Gef. C 86.21 H 6.09

8. Analog 5. Je 5 mMol ergeben 0.62 g (30 % d. Th.). Schmp. 236° (aus 70-proz. Pyridin).

$C_{28}H_{23}O_2N$  (405.5) Ber. C 82.93 H 5.72 Gef. C 83.28 H 5.46

9. Analog 5. Je 5 mMol werden eingesetzt, jedoch muß die Mischung 10 Min. auf 150° erhitzt werden. Ausb. 0.42 g (21 % d. Th.). Schmp. 204° (aus 70-proz. Pyridin).

$C_{28}H_{23}O_2N$  (405.5) Ber. C 82.93 H 5.72 Gef. C 83.48 H 5.74

<sup>7)</sup> C. W. TODD, J. H. FLETSCHER und D. S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. **65**, 350 [1943].

10., 11. wie unter 4. beschrieben; keine Umsetzung.

12. Analog 5. Je 5 mMol ergeben unter starker Erwärmung beim Mischen beider Komponenten ein Rohprodukt, das mit Äther verrieben wird. Ausb. 1.45 g (71 % d. Th.). Kristalle (aus Isopropylalkohol), Schmp. 176.5°.

$C_{27}H_{20}ONCl$  (409.9) Ber. C 79.11 H 4.92 Gef. C 78.95 H 5.20

13., 14., 15., 16. wie unter 4. beschrieben; keine Umsetzung.

17. Je 4.1 mMol werden in 5 ccm trockenem Benzol gelöst. Nach einem Tag wird die Lösung mit Petroläther versetzt und das ausgefallene Rohprodukt aus 70-proz. Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 1.15 g (67 % d. Th.), Schmp. 173.5°.

$C_{29}H_{26}ON_2$  (418.5) Ber. C 83.22 H 6.26 Gef. C 83.36 H 6.23

18. Analog 5. Je 10 mMol liefern ein Rohprodukt, das mit eisgekühltem Essigester verrieben wird. Ausb. 2.8 g (72 % d. Th.). Schmp. 165° (aus Eisessig).

$C_{28}H_{23}ON$  (389.5) Ber. C 86.34 H 5.95 Gef. C 86.11 H 5.97

19. Analog 18. Je 5 mMol ergeben 1.35 g (69 % d. Th.). Schmp. 166.5°.

$C_{28}H_{23}ON$  (389.5) Ber. C 86.34 H 5.95 Gef. C 86.21 H 6.21

20. Eine Lösung von je 5 mMol in 10 ccm Äther wird nach 2 Tagen mit wenig Petroläther versetzt, wobei das Rohprodukt in warzenartigen Kristallen ausfällt. Ausb. 0.41 g (21 % d. Th.). Schmp. 169° (aus Eisessig).

$C_{28}H_{23}ON$  (389.5) Ber. C 86.34 H 5.95 Gef. C 86.45 H 6.17

21. Je 5 mMol werden zusammen unter Kühlung in 5 ccm Essigester gelöst. Nach kurzer Zeit fällt das  $\beta$ -Lactam in langen, farblosen Nadeln aus. Ausb. 1.12 g (55 % d. Th.). Schmp. 150° (aus Isopropylalkohol).

$C_{28}H_{23}O_2N$  (405.5) Ber. C 82.93 H 5.72 Gef. C 83.37 H 5.60

22. Analog 21. Das  $\beta$ -Lactam scheidet sich erst nach Tagen aus. Vervollständigung der Fällung mit Petroläther. Ausb. 0.32 g (16 % d. Th.). Schmp. 204° (aus Benzol-Petroläther (1:1)).

$C_{28}H_{23}O_2N$  (405.5) Ber. C 82.93 H 5.72 Gef. C 83.45 H 5.90

23. wie unter 4. beschrieben; keine Umsetzung.

24. Analog 12. Je 5 mMol liefern ein Rohprodukt, das mit Petroläther verrieben wird. Ausb. 1.99 g (98 % d. Th.). Schmp. 183° (aus Isopropylalkohol).

$C_{27}H_{20}ONCl$  (409.9) Ber. C 79.11 H 4.92 Gef. C 78.75 H 5.24

25., 26., 27., 28. wie unter 4. beschrieben; keine Umsetzung.

29. 1.3.3.4-Tetraphenyl-5.6-dimethyl-2-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-pyrazin: 1.18 g Diacetyl-dianil und 0.97 g Diphenylketen (je 5 mMol), in 30 ccm Essigester gelöst, werden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach 8-tägigem Stehenlassen in der Kälte wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt. Ausb. 1.32 g (61 % d. Th.). Schmp. 187° (aus Acetanhydrid).

$C_{30}H_{26}ON_2$  (430.5) Ber. C 83.69 H 6.08 N 6.51 Gef. C 83.39 H 6.20 N 6.68

30., 31. wie unter 4. beschrieben; keine Umsetzung.

### B. Umsetzungen mit Phenylketen

32., 33. Je 10 mMol 2-Mercapto-thiazolin (bzw. 2-Amino-thiazolin) und Diazoacetophenon, in 30 ccm getrocknetem Benzol gelöst, wurden nach Zusatz von 0.75 g frischem, getrocknetem



Silberoxyd unter gleichzeitigem Durchleiten von Stickstoff 4 Stdn. auf 40–50° erwärmt. Darauf wurde kurz zum Sieden erhitzt, die Lösung mit Kohle gereinigt und i. Vak. eingedampft. Aus dem dunklen Rückstand ließen sich neben etwas unverändertem 2-Mercaptothiazolin und polymerem Phenylketen nur harzige Produkte isolieren. Gleiches Verhalten bei anderen Lösungsmitteln (Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Äther). Anlagerungsversuche zu  $\beta$ -Lactamen in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  und  $\text{FeCl}_3$  verliefen ebenfalls erfolglos.

34. Analog 32. Je 10 mMol werden eingesetzt, der beim Abdestillieren des Lösungsmittels (Benzol) erhaltene Rückstand ist nach 2-tägigem Stehenlassen durchkristallisiert. Ausb. 1.05 g (35 % d. Th.). Schmp. 133° (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ON}$  (299.4) Ber. C 84.24 H 5.72 Gef. C 84.04 H 5.68

35. Analog 34. Je 10 mMol liefern 0.66 g (21 % d. Th.). Schmp. 138°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.12 Gef. C 84.36 H 6.32

36. Analog 34. Je 10 mMol liefern 0.62 g (20 % d. Th.). Schmp. 129°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.12 Gef. C 83.90 H 6.16

37. Analog 34. Aus je 10 mMol erhält man ein Rohprodukt, das beim Verreiben mit Petroläther kristallisiert. Ausb. 0.42 g (14 % d. Th.). Schmp. 117.5° (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.12 Gef. C 84.36 H 6.29

38. Analog 34. Je 7.5 mMol liefern 0.62 g (25 % d. Th.). Schmp. 124° (aus Eisessig).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$  (329.4) Ber. C 80.21 H 5.82 Gef. C 79.82 H 6.02

39. Analog 34. Das Rohprodukt aus je 7.5 mMol wird in Isopropylalkohol aufgenommen und mit der gleichen Menge Petroläther versetzt. Nach einigen Tagen kristallisiert das  $\beta$ -Lactam in langen Nadeln. Ausb. 0.71 g (29 % d. Th.). Schmp. 136° (aus Methanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$  (329.4) Ber. C 80.21 H 5.82 Gef. C 79.91 H 5.98

40. Analog 34. Der Rückstand bestand aus *o*-Chlorbenzal-anilin und polymerem Phenylketen. Gleiches Ergebnis bei Verwendung anderer Lösungsmittel (Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran, Äther) statt Benzol.

41. Analog 34. Je 10 mMol werden, wie unter 39. beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 0.45 g (13.5 % d. Th.). Schmp. 131° (aus 80-proz. Isopropylalkohol).

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ONCl}$  (333.8) Ber. C 75.56 H 4.83 Gef. C 75.62 H 5.06

42., 43., 44., 45. Analog 40.; keine Einwirkung auf die Schiffschen Basen.

46. Analog 34. Je 10 mMol setzen sich unter stürmischer Stickstoffentwicklung um. Die Reaktion ist in kurzer Zeit beendet. Ausb. 3.1 g (90 % d. Th.). Schmp. 153° (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ON}_2$  (342.4) Ber. C 80.43 H 6.48 Gef. C 80.29 H 6.65

47. Analog 34. Je 10 mMol ergeben 0.38 g (12 % d. Th.). Schmp. 143° (aus Essigester).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.12 Gef. C 83.87 H 6.35

48. Analog 34. Aus je 10 mMol erhält man 0.47 g (15 % d. Th.). Schmp. 133° (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.12 Gef. C 84.38 H 6.31

49. Analog 34. Je 10 mMol ergeben 0.47 g (15 % d. Th.). Schmp. 180° (aus Essigester-Petroläther (1:1)).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$  (313.4) Ber. C 84.31 H 6.12 Gef. C 83.97 H 6.08

50. Analog 34. Je 10 mMol werden eingesetzt. Da die Schiffsche Base sich bei der Umsetzungstemp. (40–50°) bereits zersetzt, beträgt die Ausb. an  $\beta$ -Lactam nur 0.16 g (5 % d. Th.). Schmp. 139° (aus Isopropylalkohol).

$C_{22}H_{19}O_2N$  (329.4) Ber. C 80.21 H 5.82 Gef. C 79.84 H 5.99

51. Analog 34. Aus je 10 mMol erhält man 0.62 g (19 % d. Th.). Schmp. 156° (aus Isopropylalkohol).

$C_{22}H_{19}O_2N$  (329.4) Ber. C 80.21 H 5.82 Gef. C 79.97 H 6.00

52. Analog 40. Keine Einwirkung auf die Schiffsche Base.

53. Analog 34. Aus je 10 mMol erhält man 0.92 g (28 % d. Th.). Schmp. 123° (aus Isopropylalkohol).

$C_{21}H_{16}ONCl$  (333.8) Ber. C 75.56 H 4.83 Gef. C 75.08 H 4.83

54., 55., 56., 57. Analog 40. Keine Einwirkung auf die Schiffsche Base.

58. Analog 34. Das etwa innerhalb einer Woche durchkristallisierte Rohprodukt aus je 5 mMol wird mit kaltem Isopropylalkohol verrieben. Ausb. 0.78 g (42 % d. Th.). Schmp. 153° (aus Isopropylalkohol).

$C_{27}H_{21}ON$  (375.4) Ber. C 86.36 H 5.64 Gef. C 86.37 H 5.83

59. 1.3.4-Triphenyl-3.4-dihydro-pyridon-(2): Analog 34. Aus je 5 mMol erhält man ein öliges Rohprodukt, das in Isopropylalkohol aufgenommen wird. Auf Zusatz von Petroläther scheidet sich die Verbindung kristallin ab. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Isopropylalkohol. Ausb. 0.52 g (32 % d. Th.). Schmp. 107°.

$C_{23}H_{19}ON$  (325.4) Ber. C 84.89 H 5.88 Gef. C 84.45 H 6.03

60. 1.3.4-Triphenyl-5.6-dimethyl-2-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-pyrazin: Analog 34. Das Rohprodukt aus je 5 mMol wird in Isopropylalkohol aufgenommen und mit der gleichen Menge Petroläther versetzt. Der nach 2 Tagen entstandene Niederschlag wird mehrmals aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.84 g (47 % d. Th.). Schmp. 122°.

$C_{24}H_{22}ON_2$  (354.4) Ber. C 81.32 H 6.25 N 7.91 Gef. C 80.99 H 6.27 N 8.31

### C. Umsetzungen mit Keten

Die Umsetzungen wurden in allen Fällen durch 1 stdg. Einleiten von Keten in 10 mMol des Azomethins ohne Lösungsmittel bei 180–200° vorgenommen. Die abgekühlten Reaktionsprodukte kristallisierten in einigen Fällen sehr schnell, in anderen Fällen erst nach wochenlangem Stehenlassen. Zersetzungsprodukte und nicht umgesetztes Azomethin ließen sich durch geeignete Lösungsmittel entfernen. In allen Fällen, in denen keine definierten Verbindungen isoliert werden konnten, wurden Versuche in Lösungsmitteln durchgeführt.

61., 62. 10 mMol 2-Mercapto- bzw. 2-Amino-thiazolin wurden auf 180° erhitzt und durch die Schmelze 1 Stde. lang ein lebhafter Keten-Strom geleitet. Beim Abkühlen entstanden dunkle, spröde Massen, aus denen sich in keinem Fall ein  $\beta$ -Lactam isolieren ließ. In benzolischer Lösung mit und ohne Katalysatoren fand weder bei 0° noch bei Raumtemperatur eine Umsetzung statt.

63. Analog 61. Durch 1 stdg. Einleiten von Keten in *o*-Methylbenzal-anilin (10 mMol) bei 180–200°. Das anfangs schmierige Reaktionsprodukt kristallisiert innerhalb von 2 Wochen durch. Beim Verrühren mit Äther-Petroläther (1:1) bleibt das  $\beta$ -Lactam als ungelöster Rückstand. Ausb. 0.27 g (11.5 % d. Th.), Schmp. 134° (aus 80-proz. Methanol).

$C_{16}H_{15}ON$  (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 Gef. C 80.95 H 6.68

64. Analog 63. Ausb. 0.28 g (12 % d. Th.). Schmp. 87° (aus 80-proz. Äthanol).  
 $C_{16}H_{15}ON$  (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 Gef. C 81.12 H 6.65
65. Analog 63. Das Rohprodukt wird mit Äther-Petroläther (1:2) verrieben. Ausb. 0.52 g (22 % d. Th.). Schmp. 109° (aus Petroläther).  
 $C_{16}H_{15}ON$  (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 Gef. C 80.43 H 6.31
66. Analog 63. Ausb. 1 g (39 % d. Th.). Schmp. 108°.  
 $C_{16}H_{15}O_2N$  (253.3) Ber. C 75.86 H 5.97 Gef. C 76.34 H 6.07
67. Analog 63. Ausb. 0.4 g (16 % d. Th.). Schmp. 96°.  
 $C_{16}H_{15}O_2N$  (253.3) Ber. C 75.86 H 5.97 Gef. C 75.56 H 6.28
68. Analog 63. Ausb. 0.82 g (32 % d. Th.). Schmp. 148° (aus Isopropylalkohol).  
 $C_{15}H_{12}ONCl$  (257.7) Ber. C 69.91 H 4.70 Gef. C 69.61 H 5.02
69. Analog 63. Das Rohprodukt kristallisiert sofort beim Abkühlen. Ausb. 1.64 g (62 % d. Th.). Schmp. 155.5° (aus Isopropylalkohol).  
 $C_{17}H_{18}ON_2$  (266.3) Ber. C 76.67 H 6.82 Gef. C 76.37 H 7.08
70. Analog 63. Das Rohprodukt kristallisiert erst nach mehreren Wochen. Ausb. 0.17 g (7 % d. Th.). Schmp. 107° (aus Methanol).  
 $C_{16}H_{15}ON$  (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 Gef. C 81.32 H 6.52
71. Analog 63. Ausb. 0.42 g (18 % d. Th.). Schmp. 91° (aus Petroläther).  
 $C_{16}H_{15}ON$  (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 Gef. C 81.09 H 6.50
72. Analog 63. Ausb. 0.31 g (13 % d. Th.). Schmp. 126° (aus Petroläther).  
 $C_{16}H_{15}ON$  (237.3) Ber. C 80.98 H 6.37 Gef. C 80.78 H 6.30
73. Analog 63. Infolge Zersetzlichkeit des Azomethins wurde kein  $\beta$ -Lactam erhalten. Es entstand ein dunkles Harz, aus dem sich kein kristallines Produkt isolieren ließ. In Lösung fand bei 0° bzw. bei Raumtemp. keine Umsetzung statt.
74. Analog 63. Das Rohprodukt kristallisiert nach dem Einleiten des Ketens sofort beim Abkühlen. Ausb. 0.48 g (19 % d. Th.). Schmp. 86° (aus Petroläther).  
 $C_{16}H_{15}O_2N$  (253.3) Ber. C 75.86 H 5.97 Gef. C 75.06 H 6.28
75. Analog 63. Das Rohprodukt kristallisiert innerhalb etwa einer Woche durch; es wird mit Petroläther verrieben und der dabei erhaltene unlösliche Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.87 g (34 % d. Th.). Schmp. 97°.  
 $C_{15}H_{12}ONCl$  (257.7) Ber. C 69.91 H 4.70 Gef. C 69.65 H 4.71
76. 1,4-Diphenyl-3,4-dihydro-pyridon-(2): Analog 63. Das Rohprodukt wird in 50 ccm absol. Methanol gelöst. Die Lösung wird nach Behandeln mit Kohle mit 20 ccm Petroläther versetzt und 1 Stde. gekocht. Aus der von bräunlichem Harz filtrierten Lösung scheidet sich beim Abkühlen das Reaktionsprodukt in langen Nadeln ab. Ausb. 1.72 g (69 % d. Th.). Schmp. 87° (aus Petroläther).  
 $C_{17}H_{15}ON$  (249.3) Ber. C 81.88 H 6.07 Gef. C 81.48 H 6.35
77. Analog 63. Aus dem dunklen Reaktionsprodukt ließ sich keine kristalline Verbindung isolieren. Anlagerungsversuche in Lösungsmitteln verliefen ergebnislos.