

IVAR UGI und EIKE WISCHHÖFER

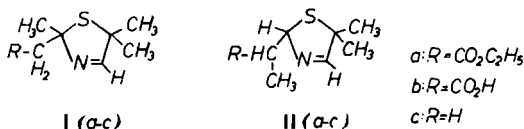
Isonitrile, XI¹⁾Synthese einfacher Penicillansäure-Derivate²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 21. Juni 1961)

2.5.5-Trimethyl- Δ^3 -thiazolanyl-(2)-essigsäure (Ib) und α -[5.5-Dimethyl- Δ^3 -thiazolanyl-(2)]-propionsäure (IIb) reagieren mit Alkylisocyaniden unter Bildung von 5- bzw. 6-Methyl-penicillansäure-alkylamiden (III a–d, IV a–d).

F. ASINGER und Mitarbb.⁴⁾ fanden in der Kondensation von α -Mercapto-carbonylverbindungen mit Ammoniak und Aldehyden oder Ketonen eine elegante und allgemein anwendbare Synthese für Δ^3 -Thiazoline. In einer abgewandelten Ausführungsform kann dieses Kondensationsprinzip auch für die Synthese von 2.5.5-Trimethyl- Δ^3 -thiazolanyl-(2)-essigsäure-äthylester (Ia) und α -[5.5-Dimethyl- Δ^3 -thiazolanyl-(2)]-propionsäure-äthylester (IIa) herangezogen werden.



Ia läßt sich aus β -Amino-crotonsäure-äthylester, der aus Acetessigesteiger und Ammoniak leicht zugänglich ist, und α -Mercapto-isobutyraldehyd⁵⁾ unter kontinuierlichem Abdestillieren des Reaktionswassers⁶⁾ (azeotrope Destillation) darstellen. Als besonders günstig erweist es sich hierbei, den α -Mercapto-isobutyraldehyd aus α -Bromisobutyraldehyd und Trimethylammonium-hydrogensulfid in Methylenchlorid zu bereiten und die ASINGER-Kondensation⁷⁾ im Eintopf-Verfahren anzuschließen.

IIa erhält man aus α -Formyl-propionsäure-äthylester, α -Mercapto-isobutyraldehyd und Ammoniak durch ASINGER-Kondensation.

Die alkalische Verseifung von Ia und IIa führt zu den Carbonsäuren Ib und IIb. Die Verseifung muß in einem wasserarmen Reaktionsmedium und unter schonenden Bedingungen durchgeführt werden, da sonst die Ausbeute unter der leicht erfolgenden Spaltung des Δ^3 -Thiazolin-Systems (Umkehr der ASINGER-Kondensation) und der

1) X. Mitteil.: I. UGI, W. BETZ, U. FETZER und K. OFFERMANN, Chem. Ber. **94**, 2814 [1961].

2) In der vorliegenden Mitteil. wird die von J. C. SHEEHAN, K. R. HENERY-LOGAN und D. A. JOHNSON³⁾ vorgeschlagene Nomenklatur verwendet.

3) J. Amer. chem. Soc. **75**, 3292 [1953].

4) Sammelref.: F. ASINGER und M. THIEL, Angew. Chem. **70**, 667 [1958].

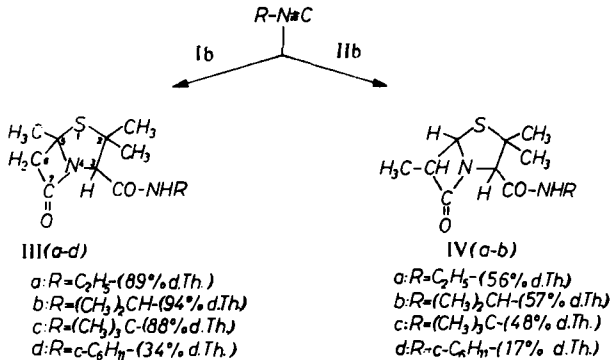
5) T. BACCHETTI und A. SARTORI, Gazz. chim. ital. **83**, 655 [1953].

6) F. ASINGER, M. THIEL und G. ESSER, Liebigs Ann. Chem. **610**, 33 [1957].

7) M. THIEL, F. ASINGER und K. SCHMIEDEL, Liebigs Ann. Chem. **611**, 129 [1957].

Decarboxylierung von Ib und IIb zu Ic und IIc leidet. Die Konstitution der erstgenannten Verbindungen wird übrigens durch diese Decarboxylierung bestätigt.

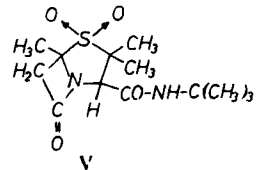
Ib und IIb reagieren im zweiphasigen Gemisch von Wasser und organischen Lösungsmitteln — besonders bewährt sich Wasser/Petroläther — mit Isonitrilen unter Bildung von 5- bzw. 6-Methyl-penicillansäure-amiden (III, a—d bzw. IV, a—d). Vermutlich



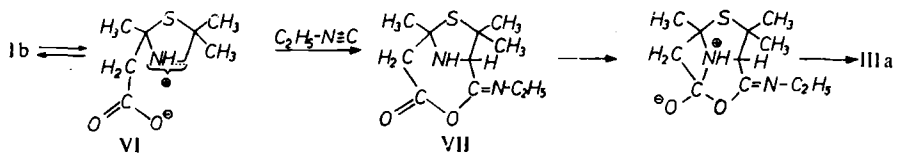
findet die Reaktion mit dem Isonitril in der wäßrigen Phase und „unter Verdünnungsbedingungen“ statt (s. u.). Führt man die Umsetzung einphasig in organischen Lösungsmitteln durch, so überwiegt die Bildung von Harzen, und die Ausbeute sinkt auf einen geringen Bruchteil ab.

Aus IIIc erhält man durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Essigsäure^{8,9b)} das Sulfon V¹⁰⁾; N-Acyl-thiazolidine lassen sich zu den entsprechenden Sulfonen oxydieren, während im Gegensatz dazu Thiazolidine, die am Ringstickstoff keine Acylgruppe tragen, oxydativer Ringspaltung unterliegen^{9a, 11)}.

Die Bildung des cyclischen Sulfons V, die Lage seiner β -Lactam-Bande^{8,9b)} (1765/cm gegenüber 1740/cm bei IIIc) und auch die IR-Spektren der Verbindungen III und IV, a—d, stützen die angenommene Konstitution der Reaktionsprodukte.



Am Beispiel der Bildung von IIIa sei der Reaktionsmechanismus¹²⁾ erläutert:



- 8) J. C. SHEEHAN, H. W. HILL und E. L. BUHLE, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4374 [1951].
 9) H. T. CLARKE, J. R. JOHNSON und R. ROBINSON „The Chemistry of Penicillin“, a) S. 152; b) S. 409; Princeton University Press, Princeton N. J. 1949.
 10) Die Beschreibung dieses Versuches wurde der Redaktion am 14. 9. 61 nachgereicht.
 11) S. RATNER und H. T. CLARKE, J. Amer. chem. Soc. **59**, 200 [1937].
 12) Vgl. I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. **94**, 2802 [1961]; Sammelref.: I. UGI, Angew. Chem. **74** [1962], im Druck.

In wäßriger Lösung befindet sich Ib im Gleichgewicht mit dem Zwitter-Ion VI, aus dem durch α -Addition an Äthylisocyanid VII entsteht. Durch transannuläre Acylwanderung geht VII in IIIa über. Aus diesem Mechanismus folgt zwangsläufig *cis*-Beziehung von Carbonamid-Gruppe und β -Lactam-Ring. Somit ist die Stereochemie des Endprodukts durch die Konfiguration des Ausgangsmaterials gegeben.

Herrn Prof. J. C. SHEEHAN danken wir für wertvolle Anregungen und Hinweise. Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für die Förderung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.5.5-Trimethyl- Δ^3 -thiazolinyll-(2)-essigsäure-äthylester (Ia)

a) Aus 39.1 g (1.00 Mol) Kalium und 100 ccm absol. Propanol-(2)¹³ in 350 ccm absol. thiophenfreiem Benzol wird eine Suspension von Kaliumisopropylat bereitet, die bei -5° mit trockenem Schwefelwasserstoff gesättigt wird. Unter Rühren läßt man im Laufe von 15 Min. bei -5° 151 g (1.00 Mol) α -Brom-isobutyraldehyd¹⁴ eintropfen. Nach 10 Min. trägt man 129 g (1.00 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester¹⁵ ein. Nun wird unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt, bis sich 15.7 ccm propanolhaltiges Wasser abgeschieden haben (ca. 8 Stdn.). Man gießt das Reaktionsgemisch in 2 l Eiswasser und schüttelt 4 mal mit je 200 ccm Petroläther ($40-80^\circ$) aus. Die vereinigten Petrolätherlösungen werden mit wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingengt. Den Rückstand destilliert man fraktioniert i. Vak. (50-ccm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonnen mit Normag-Vakuummantelkolonnenkopf). Es werden 3 Fraktionen aufgefangen. Vorlauf: $67-75^\circ/2$ Torr, 61.0 g; Frakt. 1: $75-79^\circ/2$ Torr, 68.6 g; Frakt. 2: $79-87^\circ/2$ Torr, 21.3 g. Der Vorlauf besteht vorwiegend aus β -Amino-crotonsäure-äthylester. Die Frakt. 1 wird durch Passieren einer kurzen Aluminiumoxyd-Säule (Woelm-Neutral, Akt.-St. I, 3.5×16 cm; Nachwaschen mit 500 ccm Petroläther ($40-80^\circ$)) von noch anhaftendem β -Amino-crotonsäure-äthylester befreit. Nach Abdestillieren des Petroläthers wird die gereinigte Frakt. 1 mit Frakt. 2 vereinigt und nochmals fraktioniert destilliert. Sdp.₂ $82-84^\circ$. Ausb. 77.5 g (36% d. Th.) Ia.

b) Die Lösung von 33 g (0.55 Mol) Trimethylamin in 200 ccm Methylenchlorid wird bei -30° mit trockenem Schwefelwasserstoff gesättigt und mit 75.5 g (0.50 Mol) α -Brom-isobutyraldehyd versetzt. Nach 15 Min. werden 64.5 g (0.50 Mol) β -Amino-crotonsäure-äthylester zugegeben. Nun erhitzt man unter Verwendung eines Wasserabscheiders nach S. WIDFQVIST¹⁶ bis zur Abscheidung von 7.5 ccm Wasser (ca. 11 Stdn.) unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird in 1.0 l Eiswasser ausgegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßr. Phase mit 100 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigte Methylenchloridlösung mit Calciumchlorid, engt ein und reinigt das Rohprodukt durch Destillation (s. o.). Ausb. 42.4 g (39.5% d. Th.).

$C_{10}H_{17}NO_2S$ (215.3) Ber. C 55.78 H 7.96 Gef. C 55.90 H 7.98

2.5.5-Trimethyl- Δ^3 -thiazolinyll-(2)-essigsäure (Ib): Die Lösung von 17.3 g (80.4 mMol) des Äthylesters Ia in 40 ccm absol. Äther wird mit 3.21 g (80.5 mMol) Natriumhydroxyd in 15 ccm absol. Methanol versetzt. Sofort beginnt die Abscheidung eines farblosen kristallinen

¹³) Sammelref.: W. BUNGE in Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. I/2, S. 798, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

¹⁴) L. A. YANOVSKAYA und A. P. TERENT'EV, Zhur. Obshchei Khim. (84), 22, 1598 [1952]; C. A. 47, 9258 [1953].

¹⁵) M. CONRAD und W. EPSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 3052 [1887].

¹⁶) Acta chem. scand. 3, 303 [1949].

Niederschlags. Nach 2tägigem Stehenlassen bei ca. 20° gibt man 50 ccm Wasser zu. Die wäbr. Phase wird abgetrennt und nach zweimaligem Ausschütteln mit je 15 ccm Äther unter Eiskühlung mit 5 m H₂SO₄ angesäuert. Das sich abscheidende Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchloridlösung über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. bei 20° eingengt, wobei eine blaßgelbe Kristallmasse zurückbleibt, die mit wenig Petroläther gewaschen wird. Ausb. 10.3 g (69% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 128—131° (Zers.).

C₈H₁₃NO₂S (187.3) Ber. C 51.31 H 6.99 N 7.48 Gef. C 51.14 H 6.97 N 7.16

Bereits bei längerem Stehenlassen bei Raumtemperatur decarboxyliert Ib, besonders wenn es sich um ungenügend gereinigtes Material handelt. Durch langsames Destillieren i. Vak. (Badtemp. 120°) wird aus Ib 2.2.5.5-Tetramethyl- Δ^3 -thiazolin (Ic)⁴⁾ in 65-proz. Ausb. erhalten (laut Misch-Schmp. identisch mit einer authent. Probe).

α -[5.5-Dimethyl- Δ^3 -thiazolinylnyl-(2)]-propionsäure-äthylester (IIa): *α -Formyl-propionsäure-äthylester*¹⁷⁾ läßt sich nach der von F. W. SWAMER und C. R. HAUSER¹⁸⁾ für die Darstellung von *α -Benzoyl-buttersäure-methylester* angegebenen Vorschrift besonders bequem darstellen (50% d. Th.). Eine Natriumäthylatlösung aus 7.1 g (308 mMol) Natrium und 150 ccm absol. Äthanol wird bei -15° mit trockenem Schwefelwasserstoff gesättigt. Man läßt anschließend innerhalb von 15 Min. unter Rühren bei -10° 46.5 g (308 mMol) *α -Brom-isobutyraldehyd* zutropfen. Bei ca. 20° werden 40.0 g (308 mMol) *α -Formyl-propionsäure-äthylester* zugegeben. Nun leitet man 2.5 Stdn. einen kräftigen Strom trocknen Ammoniaks ein. Das Reaktionsgemisch wird in 750 g Eiswasser gegossen und viermal mit je 100 ccm Petroläther (40—80°) ausgeschüttelt. Die Petrolätherlösung wird über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingengt. Den Rückstand destilliert man fraktioniert i. Vak. (50-ccm-Vakuummantel-Vigreux-Kolonne mit Normag-Vakuumkolonnenkopf). Frakt. 1: 62—68°/2 Torr, 17.1 g; Frakt. 2: 68—75°/2 Torr, 13.2 g. Die weitere Reinigung des Destillats erfolgt, wie bei Ia beschrieben (s. o.). Durch Destillation konnte kein analysenreines Produkt erhalten werden.

α -[5.5-Dimethyl- Δ^3 -thiazolinylnyl-(2)]-propionsäure (IIb): Die Lösung von 25.0 g (115 mMol) *Äthylester IIa* und 4.60 g (115 mMol) Natriumhydroxyd in 100 ccm absol. Methanol wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzt man mit 100 ccm Wasser und entfernt unverseifte Anteile durch zweimaliges Ausschütteln mit je 20 ccm Methylenchlorid. Nach Ansäuern mit 30-proz. Schwefelsäure wird dreimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigte äther. Lösung wird mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der kristalline Rückstand wird mit wenig Äther gewaschen und i. Vak. über Silikagel getrocknet. Ausb. 17.2 g (79% d. Th.), Schmp. 117—118°.

C₈H₁₃NO₂S (187.3) Ber. C 51.31 H 6.69 N 7.48 Gef. C 51.39 H 7.12 N 7.39

Eine Probe von 1.00 g wird aus einem Mikrokölbchen langsam i. Vak. destilliert (Badtemp. 120°/12 Torr), wobei Decarboxylierung zu 2-Äthyl-5.5-dimethyl- Δ^3 -thiazolin (IIc)⁴⁾ erfolgt. (Identifizierung durch IR-Spektren und Misch-Schmp. des Pikrats mit einer authent. Probe.) Ausb. 0.69 g (90% d. Th.).

5- bzw. 6-Methyl-penicillansäure-alkylamide (III, a-d, bzw. IV, a-d, vgl. Tab.)

500 mg (2.67 mMol) feingepulverte Ib bzw. IIb werden in 10 ccm Wasser und 3 ccm Petroläther (40—80°) aufgeschlämmt und unter Rühren mit 8.00 mMol eines Alkylisocyanids^{1,19)} versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 10 ccm Methylenchlorid aus-

17) W. WISLICENUS, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, 2930 [1887].

18) J. Amer. chem. Soc. 72, 1352 [1950].

19) I. UGI und R. MEYER, Chem. Ber. 93, 239 [1960].

geschüttelt und die Methylenchloridlösung sofort i. Vak. eingeengt. Den Rückstand läßt man zur Entfernung flüchtiger Verunreinigungen 6 Std. i. Vak. über Silikagel stehen und sublimiert ihn anschließend i. Hochvak. ($p < 10^{-3}$ Torr) bei einer Badtemperatur, die 5–10° unterhalb des Schmp. liegt. Die relativ niedrigen Ausbeuten an 6-Methyl-penicillansäure-alkylamiden sind vornehmlich darauf zurückzuführen, daß die Ansätze wegen Abscheidung hochviskoser Nebenprodukte schon nach kurzer Zeit nicht mehr ausreichend durchmischt werden.

5-Methyl-penicillansäure-tert.-butylamid-S-dioxyd (V)¹⁰: 270 mg IIIc werden in 15 ccm 80-proz. wäbr. Essigsäure gelöst und mit 900 mg Kaliumpermanganat in 15 ccm Wasser versetzt. Nach 30 Min. langem Stehenlassen bei ca. 20° gibt man bis zur Entfärbung tropfenweise 30-proz. Wasserstoffperoxyd zu und verdünnt anschließend mit 100 ccm Wasser. Aus der abgeschiedenen gelblichen Kristallmasse erhält man durch Umfällen aus Aceton/Wasser 134 mg (45% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 198–199° (Zers.).

$C_{13}H_{22}N_2O_4S$ (302.4) Ber. C 51.63 H 7.33 N 9.26 Gef. C 52.09 H 7.24 N 9.17

Darstellung von 5- bzw. 6-Methyl-penicillansäure-alkylamiden (III, a–d, bzw. IV, a–d)

Reakt.- Dauer (Min.)	Schmp. °C	IR-Banden (cm ⁻¹)				Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
		NH (Lactam)	C=O (Amid)	Amid II	C		H	N		
IIIa	60	80–81	3375	1750	1670	1585	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ (242.3)	Ber. 54.51 Gef. 54.62	7.49 7.65	11.56 11.61
IIIb	30	64–66	3300	1740	1665	1565	$C_{12}H_{20}N_2O_2S$ (256.3)	Ber. 56.12 Gef. 56.23	7.86 7.88	
IIIc	120	133–134	3280	1740	1660	1570	$C_{13}H_{22}N_2O_2S$ (270.3)	Ber. 57.75 Gef. 57.82	8.20 8.38	
III d	45	92–93	3335	1755	1670	1590	$C_{15}H_{24}N_2O_2S$ (296.4)	Ber. 60.76 Gef. 60.84	8.13 8.38	9.45 9.50
IVa	8	83–85	3220	1750	1665 1640	1545	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ (242.3)	Ber. 54.51 Gef. 54.61	7.49 7.71	
IVb	45	107–109	3225	1755	1665 1640	1560	$C_{12}H_{20}N_2O_2S$ *) (256.3)	Ber. 56.12 Gef. 56.43	7.86 7.96	10.92 11.20
IVc	5	105–108	3290	1770	1660	1555	$C_{13}H_{22}N_2O_2S$ (270.3)	Ber. 57.75 Gef. 57.89	8.20 8.18	10.36 10.20
IVd	30	146–148	3205	1750	1660 1640	1545	$C_{15}H_{24}N_2O_2S$ (296.4)	Ber. 60.76 Gef. 60.71	8.13 8.26	9.45 9.71

*) Ber. S 12.50 Gef. S 12.57 Mol.-Gew. 253 (nach BECKMANN).