

HORST BÖHME, SIEGFRIED EBEL und KLAUS HARTKE

Über *N*-[α -Halogen-alkyl]-carbonsäureamide, IX¹⁾**Die Gewinnung von β -Lactamen durch Umsetzung Schiffscher Basen mit Cyanessigsäure-halogeniden**

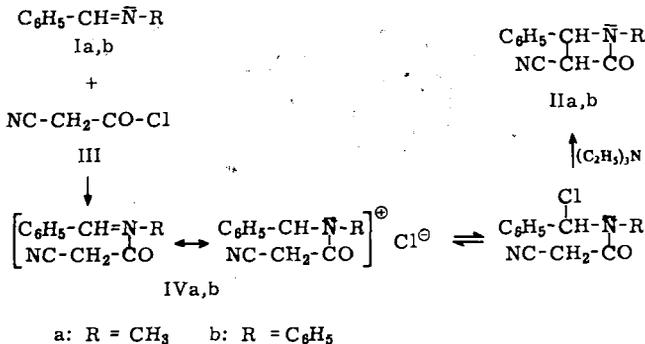
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 24. November 1964)

Cyanacetylchlorid (III) reagiert mit Schiffchen Basen (I) unter Bildung von *N*-[α -Chlor-alkyl]-cyanacetamiden (IV), die beim Behandeln mit Triäthylamin unter Abspaltung von Chlorwasserstoff den β -Lactamring zu II schließen.

Carbonsäurehalogenide reagieren mit Schiffchen Basen unter Bildung von *N*-[α -Halogen-alkyl]-carbonsäureamiden, die sich beim Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluß isolieren lassen²⁾. Aus Cyanacetylchlorid (III) und Benzyliden-methylamin (Ia) in Methylenechlorid oder Äther entsteht bei -70° entsprechend in quantitativer Ausbeute *N*-Methyl-*N*-[α -chlor-benzyl]-cyanacetamid (IVa) in blaßgelben, stark hygroskopischen Kristallen, die in Berührung mit Wasser sofort hydrolysiert werden. Suspendiert man IVa in Äther oder Methylenechlorid und versetzt mit Triäthylamin, so spaltet die aktivierte Methylengruppe ein Proton ab und es erfolgt Ringschluß mit dem elektrophilen Carbimin-Kohlenstoff zum β -Lactam, dem kristallinen 1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (IIa).

Analog Cyanacetylchlorid reagiert das Fluorid, desgleichen erhält man bei Verwendung von Benzyliden-anilin (Ib) über das kristalline Zwischenprodukt *N*-Phenyl-*N*-[α -chlor-benzyl]-cyanacetamid (IVb) das gleichfalls kristalline 1,4-Diphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (IIb). Ausgehend von substituierten Cyanacetylchloriden — z. B. Äthyl-cyan-acetylchlorid — wurden keine kristallisierten Verbindungen erhalten, sondern schwierig zu trennende, hoch siedende Flüssigkeiten.



¹⁾ VIII. Mitteil. : H. BÖHME und A. MÜLLER, Arch. Pharmaz. 296, 54 [1963].

²⁾ H. BÖHME und K. HARTKE, Chem. Ber. 96, 600 [1963].

Die hier beschriebene Umsetzung entspricht der Synthese von β -Lactamen aus Diacylimino-acylchloriden und Schiffschen Basen in Gegenwart von Triäthylamin. J. C. SHEEHAN und Mitarbb.³⁾, die diese Reaktion entdeckten, ließen die Frage nach ihrem Mechanismus offen. TH. WIELAND⁴⁾ formulierte ihn in einem Sinne, wie er jetzt durch die Isolierung der Primärprodukte IV gestützt wird.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Umsetzungen wurden in geschlossener Apparatur unter trockenem Stickstoff ausgeführt. Ausgangsstoffe und Lösungsmittel waren vorher sorgfältig getrocknet worden.

N-Methyl-N-[α -chlor-benzyl]-cyanacetamid (IVa): Zu einer Lösung von 6.0 g *Benzyliden-methylamin* (Ia) in 30 ccm Äther wurden bei -70° innerhalb von 30 Min. unter Rühren 5.2 g *Cyanacetylchlorid* in 30 ccm Äther getropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Farblose, sehr hygroskopische Kristalle, deren wäßr. Lösung infolge Hydrolyse pH 1–2 zeigt.

$C_{11}H_{11}ClN_2O$ (222.7) Ber. Cl 15.92 Gef. Cl 16.32

1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidion-(2) (IIa): 6.0 g *Benzyliden-methylamin* und 5.2 g *Cyanacetylchlorid* (III) gab man in 50 ccm Äther (oder auch Methylenchlorid) innerhalb von 30 Min. unter Rühren und Kühlen auf -70° zusammen, ließ das Gemisch 1 Stde. stehen, setzte anschließend 5.1 g *Triäthylamin* in 15 ccm des gleichen Lösungsmittels zu, ließ nochmals 1 Stde. stehen und erwärmte sodann auf Raumtemperatur. Nach Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Triäthylammoniumchlorid wurde i. Vak. eingeeengt, der hinterbleibende Rückstand mit etwas Wasser übergossen und kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen erstarrte das Öl zu einer wachsartigen, gelblichen Masse, die bei 0.05 Torr aus einem 140° -Luftbad zu destillieren war. Ausb. 3.9 g (42%) farblose Nadeln, Schmp. $98-99^\circ$ (aus Ligroin).

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04 Gef. C 71.00 H 5.67 N 15.15

N-Phenyl-N-[α -chlor-benzyl]-cyanacetamid (IVb): Wie vorstehend beschrieben aus 9.1 g *Benzyliden-anilin* und 5.2 g *Cyanacetylchlorid* in Äther bei -70° . Farblose, sehr hygroskopische Kristalle, deren wäßr. Lösung infolge Hydrolyse pH 1–2 zeigt.

$C_{16}H_{13}ClN_2O$ (284.7) Ber. Cl 12.45 Gef. Cl 12.88

1,4-Diphenyl-3-cyan-azetidion-(2) (IIb): 9.1 g *Benzyliden-anilin* und 5.2 g *Cyanacetylchlorid* wurden in 80 ccm Äther innerhalb von 40 Min. unter Rühren und Kühlen auf -70° vereinigt; nach 1 Stde. gab man 5.1 g *Triäthylamin* in 20 ccm Äther zu und arbeitete auf wie bei IIa. Ausb. 6.2 g (50%) elfenbeinfarbene Blättchen, Schmp. $197-198^\circ$ (aus Acetonitril oder Ligroin).

$C_{16}H_{12}N_2O$ (248.3) Ber. C 77.39 H 4.87 N 11.28 Gef. C 77.41 H 4.94 N 11.46

³⁾ J. C. SHEEHAN und J. J. RYAN, J. Amer. chem. Soc. 73, 1204, 4367 [1951]; J. C. SHEEHAN und E. J. COREY, Org. Reactions 9, 388 [1957].

⁴⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. XI/2, S. 523, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.