

Dieter Borrmann und Richard Wegler

## Über die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Säurechloriden in Gegenwart tertiärer Amine \*)

Aus der Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer A. G., Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 15. Oktober 1965)

Genügend polarisierte Carbonylverbindungen ergeben mit zur Kettenbildung befähigten Carbonsäurechloriden in Gegenwart stark basischer tertiärer Amine  $\beta$ -Lactone, in Gegenwart schwach basischer tertiärer Amine acyclische Addukte. Mit analogen Sulfonsäurechloriden bilden sich entsprechend  $\beta$ -Sultone. Neben 1:1-Cycloaddukten können auch solche im Molverhältnis 2:1 bzw. 1:2 isoliert werden.

Acylierungsprodukte der 6-Amino-penicillansäure spielen als sogenannte halbsynthetische Penicilline in jüngster Zeit eine wichtige Rolle<sup>1)</sup>. Trotz sichtbarer Erfolge bei der Entwicklung oral applizierbarer Penicilline, die ein breites Anwendungsspektrum und eine Wirkung auch gegen gramnegative Erreger aufweisen, werden die Bestrebungen zur Synthese verbesserter Penicilline fortgesetzt. Die Suche nach neuen Alkylierungs- oder Acylierungsmitteln für die 6-Amino-penicillansäure war der Ausgangspunkt unserer chemischen Untersuchungen. Dabei machten wir einige Beobachtungen, die auch außerhalb der speziellen Zielsetzung Interesse haben dürften.

### A. $\beta$ -Lactone

Da  $\beta$ -Lactone im Verlauf von Ringspaltungsreaktionen auf Amine sowohl alkylierend wie acylierend wirken können und bisher nur wenige derartige Verbindungen beschrieben wurden<sup>2)</sup>, sollte nach neuen Methoden zur Darstellung dieser Substanzklasse gesucht werden.

Die beiden wichtigsten Reaktionswege, auf welchen man bisher zu  $\beta$ -Lactonen gelangte, sind folgende<sup>3)</sup>:

- a) Abspaltungsreaktionen an  $\beta$ -Halogen- bzw.  $\beta$ -Hydroxy-carbonsäuren und
- b) Additionen von Ketenen an Carbonylverbindungen in Gegenwart von Cycloadditionskatalysatoren.

\*) Ein Teil dieser Arbeit wurde 1962 zum Patent angemeldet.

1) 1a) F. R. Batchelor, F. P. Doyle, J. H. C. Naylor und G. N. Rolinson, Nature [London] **183**, 257 (1959); 1b) Medizin und Chemie, Bd. VII, S. 432 ff., Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1963.

2) H. E. Zaugg, Org. Reactions *VIII*, 305 (1954).

3) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 6/2, S. 511, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

Synthesen nach a) sind verhältnismäßig aufwendig und mit meist nur schlechten Ausbeuten durchführbar<sup>3)</sup>. Für die Cycloaddition nach b) sind frei darstellbare Ketene erforderlich, eine Bedingung, die nur in wenigen Fällen, z. B. beim Keten oder Diphenylketen, realisierbar ist.

Wir versuchten daher, den Reaktionsweg b) unter Heranziehung von *in situ* erzeugten Ketenen auszuweiten.

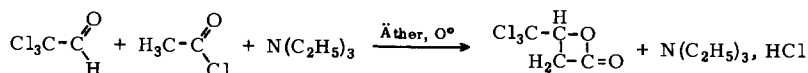
Über Cycloadditionen von *in situ* erzeugten Ketenen an Isocyanate<sup>4)</sup>, Amidine<sup>5)</sup>, Enamine<sup>6)</sup>, Azoverbindungen<sup>7)</sup> u. a. ist in der Literatur bereits berichtet worden.

Ketene sind normalerweise nicht in der Lage, sich an einfache Carbonylgruppen zu addieren. Erst wenn die Polarisierung der Carbonylgruppe durch die Anwesenheit gewisser Katalysatoren (meist Lewis-Säuren, wie Zink-, Aluminium- oder Bor-Verbindungen) erhöht wird, ist eine Cycloaddition möglich.

Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, daß alle Versuche fehlschlagen, *in situ* dargestellte Ketene in Gegenwart von einfachen Carbonylverbindungen in Abwesenheit von Katalysatoren zu cycloaddieren. Da die Darstellung von Ketenen *in situ* aus den Säurechloriden durch Chlorwasserstoffeliminierung mittels tertiärer Amine erfolgt, diese Basen aber mit den als Katalysator verwendeten Lewis-Säuren selbst Komplexe bilden, führt auch die Verwendung von Zink- oder Bor-Verbindungen als Reaktionsbeschleuniger nicht zur gewünschten Cycloaddition. In beiden Fällen sind Di- und Oligomere des gebildeten Ketens neben Aminhydrochlorid die einzigen Umsetzungsprodukte.

Der Polarisierungsgrad von Carbonylgruppen kann auch durch Substituenten im Molekül selbst erhöht werden, z. B. durch Halogen am  $\alpha$ -ständigen C-Atom. Als „Maß“ hierfür kann die Tendenz zur Hydratbildung oder Polymerisation angesehen werden<sup>8)</sup>. Chloral besitzt dieses Bestreben in hohem Maß.

Setzt man Chloral dem Angriff *in situ* dargestellter Ketene aus, so erfolgt in der Tat leicht eine Cycloaddition der gewünschten Art.



Analog reagieren Chloracetone oder fluorierte und bromierte Aldehyde (vgl. Tab. 1).

Als Ketenbildner kommen alle Carbonsäurechloride in Frage, die in  $\alpha$ -Stellung noch ein H-Atom tragen.

Die Reaktion wird am besten so durchgeführt, daß man die Carbonylverbindung mit dem Säurechlorid in einem Lösungsmittel vereinigt und bei Temperaturen zwischen 0 und 30° das tertiäre Amin unter gutem Rühren zutropft. Zweckmäßigerweise

4) S. J. Davis und J. A. Elvidge, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3553.

5) G. Hilgetag, L. Paul und A. Draeger, Chem. Ber. **96**, 1697 (1963).

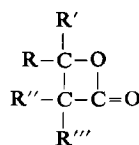
6) G. Opitz, M. Kleemann und F. Zimmermann, Angew. Chem. **74**, 32 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 51 (1962).

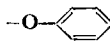
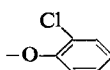
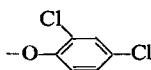
7) L. Horner und E. Spietschka, Chem. Ber. **89**, 2765 (1956).

8) F. Klages, Lehrbuch der Organischen Chemie II, S. 307, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1954.

verwendet man zur Ausbeuteverbesserung einen Überschuß an Säurechlorid und Amin, da sich ein Teil des gebildeten Ketens durch Dimerisierung der gewünschten Cycloaddition entzieht. Da die Polymerisierungstendenz der gebildeten Ketene wesentlich von der Polarität des Lösungsmediums abhängt — in Tetrachlorkohlenstoff ist sie dreihundertmal geringer als in Aceton<sup>9)</sup> —, verwendet man für diese Reaktion unpolare Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Äther.

Die Chlorwasserstoff-Eliminierung erfolgt am besten mit Trimethyl-, Triäthyl- oder Tripropylamin; weniger geeignet sind Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin, da diese Verbindungen Anlaß zu Nebenreaktionen geben<sup>10)</sup>. Die auf diesem Weg darzustellenden  $\beta$ -Lactone sind meist unzersetzt destillierbare Substanzen, die — wie Tab. 1 zeigt — die für  $\beta$ -Lactone charakteristischen kurzwelligen Carbonylabsorptionen im IR aufweisen.

Tab. 1.  $\beta$ -Lactone der Formel

R	R'	R''	R'''	Sdp./Torr	$\nu_{\text{CO}}$ *) ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ausb. (%) bei äquivalenten Ansätzen **)
$\text{Cl}_3\text{C}-$	H	H	H	103°/12	1855	69
$\text{Cl}_3\text{C}-$	H	Cl	Cl	92°/12	1890	39
$\text{Cl}_3\text{C}-$	H		H	128°/0.1	1870	36
$\text{Cl}_3\text{C}-$	H		H	176°/8	1870	45
$\text{Cl}_3\text{C}-$	H		H	175°/1	1870	63
$\text{Br}_3\text{C}-$	H	Cl	Cl	96°/1	1880	11
$\text{Cl}_3\text{C}-$	$\text{Cl}_3\text{C}-$	H	H	133°/0.4	1905	6
$\text{F}_3\text{C}-$	H	H	H	68°/12	1890	20

\*) Die IR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen, fast alle Banden besitzen Schultern; nur die Lage der Hauptbande ist angegeben.

\*\*) Die Ausbeuten lassen sich wesentlich verbessern, wenn man Säurechlorid und Amin im Überschuß anwendet (vgl. Versuchsteil Beispiel 1).

Die so gewonnenen  $\beta$ -Lactone sind nicht allzu reaktionsfähig, aber dennoch allen üblichen  $\beta$ -Lactonreaktionen<sup>3)</sup> zugänglich. Durch Hydrierung mit Hilfe eines Pd-Katalysators lassen sie sich auch in halogenfreie Derivate umwandeln. Ringauf-

<sup>9)</sup> R. E. Dunbar und L. L. Bolstad, J. org. Chemistry **21**, 1041 (1956).

<sup>10)</sup> G. A. Taylor, J. chem. Soc. [London] **1965**, 3332.

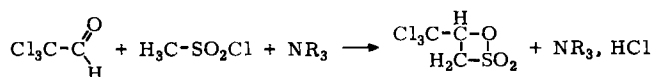
spaltungsreaktionen führen zu auf anderem Weg nur schwer oder gar nicht darstellbaren Carbonsäurederivaten.

Die Darstellung der eingangs erwähnten 6-Amino-penicillansäure-Derivate beispielsweise ist durch Einwirkung des Triäthylaminsalzes dieser Säure auf die  $\beta$ -Lactone möglich<sup>11)</sup>.

Da die biologische Wirkung einer Substanz stets von ihrer Konfiguration abhängig ist und die meisten unserer  $\beta$ -Lactone ein bis zwei Asymmetriezentren aufweisen, lag es nahe, Versuche zur Darstellung optisch aktiver  $\beta$ -Lactone durchzuführen. Unter dem Einfluß optisch aktiver Amine sollte es möglich sein, eine partiell asymmetrische Synthese durchzuführen. Über die gute Wirkung optisch aktiver Amine als Katalysatoren, z. B. bei Veresterungsreaktionen, wurde von dem einen von uns bereits früher berichtet<sup>12)</sup>. In der Tat verliefen auch die Versuche zur Darstellung optisch aktiver  $\beta$ -Lactone mit Hilfe tertiärer optisch aktiver Amine erfolgreich (vgl. Versuchsteil Beispiel 2). Hierüber soll demnächst ausführlicher berichtet werden.

## B. $\beta$ -Sultone

Ersetzt man bei den unter A. erwähnten Ringschlußreaktionen das Carbonsäurechlorid durch ein Sulfonsäurechlorid, so erhält man Vertreter der bisher nur wenig bearbeiteten Substanzklasse der  $\beta$ -Sultone<sup>13)</sup>.



Auch diese Reaktion verläuft mit guten Ausbeuten nur bei stark polarisierten Carbonylverbindungen.

Cycloadditionen von *in situ* erzeugtem Sulfen an andere Komponenten, wie z. B. Enamine<sup>14)</sup> und Ketenacetale<sup>15)</sup>, sind bereits beschrieben.

## C. Nebenreaktionen der Cycloaddition

a) Die Ausbeute an  $\beta$ -Lactonen und  $\beta$ -Sultonen wird außer vom Lösungsmittel auch vom  $pK$ -Wert der verwendeten Hilfsbase bestimmt. Je größer die Basenstärke des verwendetenamins ist, desto höher ist die Ausbeute des *in situ* entstehenden Ketens und damit die Ausbeute an Cycloadditionsprodukten.

Bei Verwendung schwächerer Basen tritt als Konkurrenzreaktion die basenkatalysierte Addition<sup>16)</sup> von Säurechloriden an Carbonylverbindungen ein.

<sup>11)</sup> Diese Versuche wurden in Zusammenarbeit mit den Herren Dr. K. Bauer, Dr. H.-B. König und Dr. H.-A. Offe – Wuppertal-Elberfeld – durchgeführt.

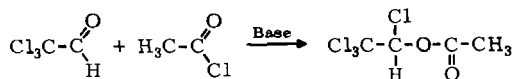
<sup>12)</sup> R. Wegler und W. Frank, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2071 (1936).

<sup>13)</sup> A. Weissgerber, Heterocyclic compounds with 3- and 4-membered rings, S. 978, J. Wiley and Sons Inc., New York 1964.

<sup>14)</sup> G. Opitz und H. Adolph, Angew. Chem. **74**, 77 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 113 (1962).

<sup>15)</sup> W. E. Truce, J. J. Breiter, D. J. Abraham und J. R. Norell, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3030 (1962).

<sup>16)</sup> V. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **171**, 67 (1874).



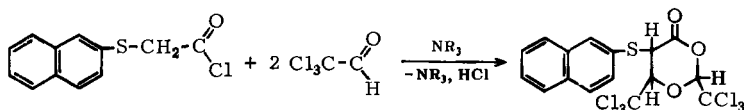
In Gegenwart von Diäthylanilin ( $K_b$   $4.5 \cdot 10^{-8}$ ) läuft diese Reaktion bei  $0^\circ$  der Cycloaddition völlig den Rang ab, bei Verwendung von Brucin ( $K_b$   $9.2 \cdot 10^{-7}$ ) werden beide Additionsprodukte mit ungefähr gleicher Ausbeute erhalten; Triäthylamin ( $K_b$   $5.9 \cdot 10^{-4}$ ) dagegen begünstigt die Ketenbildung und damit die Cycloaddition.

Analog den  $\beta$ -Lactonen lassen sich auch die durch acyclische Addition entstehenden Ester bei Verwendung von optisch aktiven Hilfsbasen in optisch aktiver Form isolieren; auch hierüber wollen wir demnächst berichten (vgl. Versuchsteil Beispiel 4).

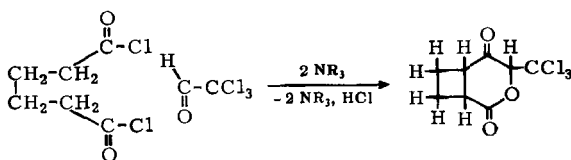
Da mit Hilfe starker tertiärer Basen aus diesen Estern unter den Bedingungen der  $\beta$ -Lactonsynthese kein Chlorwasserstoff eliminiert werden kann, können diese acyclischen Addukte keine Zwischenprodukte bei der  $\beta$ -Lactonsynthese sein.

b) Als weitere Nebenprodukte der Cycloaddition im Molverhältnis 1:1 fallen häufig in Ausbeuten unter 10%, auch 1:2- bzw. 2:1-Addukte an.

So liefert beispielsweise *S*-[Naphthyl-(2)]-thioglykolsäurechlorid mit Chloral in Gegenwart von Triäthylamin 2.6-Bis-trichlormethyl-5-[naphthyl-(2)-mercapto]-1.3-dioxanon-(4).



Eine 2:1-Addition unter Ausbildung eines stabilen Sechsrings läßt sich recht gut am Beispiel des aus Adipinsäuredichlorid in situ entstehenden Bisketens zeigen. Bei der Umsetzung mit Chloral entsteht ein Ketolacton, dem auf Grund von Analysendaten, IR- und NMR-Spektren wahrscheinlich die Struktur eines 3-Oxa-bicyclo-[4.2.0]octan-Derivates zukommt<sup>17)</sup>.

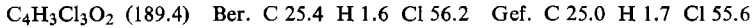


Versuche, die oben beschriebenen  $\beta$ -Lactone durch Umsetzung mit einem weiteren Molekül der Carbonyl- oder Ketenkomponente in die Sechsringverbindung überzuführen, waren bisher erfolglos.

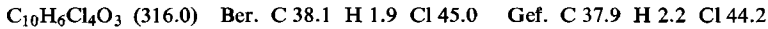
<sup>17)</sup> Die Verbindung wird von uns noch weiter bearbeitet. Bei der Klärung der Struktur waren uns die Herren Dr. W. Geiger und Dr. K. Tettweiler, Wuppertal-Elberfeld, behilflich.

## Beschreibung der Versuche

1.  *$\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton*: In eine Lösung von 14.7 g *Chloral*, 100 ccm absol. Äther und 15.8 g *Acetylchlorid* tropft man innerhalb von 30 Min. unter Rühren 20.2 g *Triäthylamin*, in 50 ccm absol. Äther gelöst, bei 0–10° ein. Nach Absaugen des ausgeschiedenen Triäthylaminhydrochlorids und Abdestillieren des Äthers erhält man durch Vakuumdestillation 17.5 g (94.6%)  *$\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton*. Sdp.<sub>0.1</sub> 64°, Schmp. 32°. IR: CO-Bande bei 1855/cm.

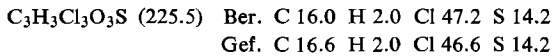


2. (–)- $\alpha$ -[2-*Chlor-phenoxy*]- $\beta$ -trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton: Zu einer Lösung von 14.7 g *Chloral* und 20.5 g [2-*Chlor-phenoxy*]-*acetylchlorid* in 50 ccm absol. Chloroform tropft man bei –20° eine Lösung von 40 g wasserfreiem *Brucin* in 200 ccm absol. Chloroform. Man läßt 14 Stdn. bei 20° rühren, saugt vom Brucinhydrochlorid ab und erhält bei der Destillation des Filtrats 14.3 g (45%) (–)- $\alpha$ -[2-*Chlor-phenoxy*]- $\beta$ -trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton. Sdp.<sub>0.7</sub> 137°,  $[\alpha]_{578}^{20}$ : –70.6° (CHCl<sub>3</sub>). IR: CO-Bande bei 1870/cm.

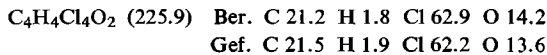


Über die optische Reinheit dieser Verbindung wird später berichtet.

3. 4-*Trichlormethyl-1-oxa-2-thia-cyclobutan-2.2-dioxid*: 14.7 g *Chloral* werden in 100 ccm absol. Äther gelöst und mit 11.4 g *Methansulfchlorid* versetzt. In diese Lösung tropft man unter Rühren innerhalb von 1 Stde. in einer Stickstoffatmosphäre bei 0–10° eine Lösung von 10.1 g *Triäthylamin* in 50 ccm absol. Äther ein, läßt noch 14 Stdn. bei 20° rühren und saugt dann vom ausgefallenen Aminhydrochlorid ab, das man anschließend gut mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen der Äther-Mutterlaugen kristallisiert 4-*Trichlormethyl-1-oxa-2-thia-cyclobutan-2.2-dioxid* aus. Ausb. 9 g (42%) (aus Äther/Petroläther), Schmp. 98–100°. IR: SO<sub>2</sub>-Banden bei 1210, 1390/cm.

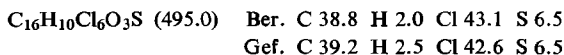


4. *Essigsäure- $[\alpha,\beta,\beta,\beta$ -tetrachlor-äthylester]*: Wie unter 2. beschrieben, versetzt man bei –20° eine Lösung von 29.4 g *Chloral* und 15.6 g *Acetylchlorid* in 100 ccm Tetrachlorkohlensstoff mit 40 g *Brucin*. Durch Destillation der vom Aminhydrochlorid befreiten CCl<sub>4</sub>-Lösung erhält man 16 g (35.6%) *Essigsäure- $[\alpha,\beta,\beta,\beta$ -tetrachlor-äthylester]*, Sdp.<sub>15</sub> 78°,  $[\alpha]_{578}^{20}$ : –53.5° (CHCl<sub>3</sub>). IR: CO-Bande bei 1785/cm.



Der höher siedende Anteil liefert 13 g  *$\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton*, Sdp.<sub>12</sub> 103°,  $[\alpha]_{578}^{20}$ : +6.5° (CHCl<sub>3</sub>). IR: CO-Bande bei 1855/cm.

5. 2.6-*Bis-trichlormethyl-5-[naphthyl-(2)-mercapto]-1.3-dioxanon-(4)*: Wie unter 2. beschrieben, versetzt man eine Lösung von 37 g *S-[Naphthyl-(2)]-thioglykolsäurechlorid* und 23 g *Chloral* in 150 ccm absol. Äther bei 0–10° mit einer Lösung von 15.8 g *Triäthylamin* in 30 ccm absol. Äther. Der Ätherextrakt des anfallenden Niederschlages ergibt beim vorsichtigen Eindampfen Kristalle von 2.6-*Bis-trichlormethyl-5-[naphthyl-(2)-mercapto]-1.3-dioxanon-(4)*. Aus Aceton oder Benzol 6 g (7.8%) reines Dioxanon, Schmp. 163°. IR: CO-Banden bei 1800 und 1785/cm.



6. *4-Trichlormethyl-3-oxa-bicyclo[4.2.0]octandion-(2.5)*: Zu 20.2 g *Triäthylamin* in 100 cm absol. Äther tropft man gleichzeitig 29.4 g *Chloral* und 18.3 g *Adipinsäuredichlorid* bei 0–10°. Nach Absaugen und Extraktion des ausfallenden Hydrochlorids mit Äther ergeben die vereinigten Ätherlösungen beim Eindampfen 24 g (47%) *4-Trichlormethyl-3-oxa-bicyclo[4.2.0]octandion-(2.5)*, Schmp. 138° (Essigester). IR: CO-Bande bei 1730/cm.

$C_8H_7Cl_3O_3$  (257.5) Ber. C 37.3 H 2.7 Cl 41.3

Gef. C 37.7 H 2.9 Cl 40.8 Mol.-Gew. 258 (kryoskop. in Benzol)

NMR (gemessen gegen Tetramethylsilan als inneren Standard):  $\tau$  4.17 ppm (Singulett, 1 H), 2 Bandengruppen mit Schwerpunkten bei  $\tau$  7.30 ppm (4 H), 7.87 ppm (2 H).

[490/65]