

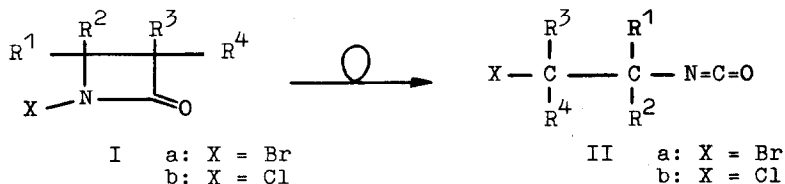
EINE NEUE UMLAGERUNG DER  $\beta$ -LACTAME

Klaus-Dieter Kampe

Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt-Main, Deutschland

(Received in Germany 30 October 1968; received in UK for publication 5 December 1968)

Es wurde gefunden, daß sich N-Brom- und N-Chlor-2-azetidinone der allgemeinen Formel I in Gegenwart von C-C-ungesättigten Verbindungen und in Gegenwart katalytischer Mengen von Radikalbildnern in ( $\beta$ -Brom- bzw.  $\beta$ -Chlor-alkyl)-isocyanate der allgemeinen Formel II umlagern.



Die Reste  $\text{R}^1 - \text{R}^4$  bedeuten gegenüber der Isocyanatgruppe inerte Substituenten, die über ein C-Atom an den  $\beta$ -Lactamring gebunden sind. Die Umlagerung läuft bei N-Brom-2-azetidinonen (Ia) wesentlich glatter als bei den entsprechenden N-Chlor-Verbindungen Ib ab. Die auf dem Weg der Umlagerung gebildeten ( $\beta$ -Brom-alkyl)-isocyanate (IIa) isolierten wir in gaschromatographisch reiner Form in Ausbeuten bis zu 93 % der Theorie. Bei der Umlagerung entsprechender N-Chlor-2-azetidinone (Ib) konnten reine ( $\beta$ -Chlor-alkyl)-isocyanate (IIb) lediglich in Ausbeuten zwischen 5 und 12 % gewonnen werden. Die folgende Beschreibung der neuen Umlagerung beschränkt sich daher auf die N-Brom-2-azetidinone bzw. die daraus gebildeten ( $\beta$ -Brom-alkyl)-isocyanate.

Eine ähnliche Umlagerung fanden Johnson und Bublitz <sup>1)</sup> beim N-Brom-succinimid. Dieses lagert sich nach 1) in Gegenwart von Allylverbindungen und einigen anderen speziellen Olefinen und in Gegenwart von Dibenzoylperoxid in ( $\beta$ -Brom-propionyl)-isocyanat um. Nahezu zur gleichen Zeit stellten Martin und Bart-

lett 2) fest, daß diese Umlagerung auch unter Bestrahlung abläuft.

N-Brom-2-azetidinone (Ia) lassen sich sehr einfach durch Einwirkung der äquivalenten Menge Brom auf die  $\beta$ -Lactame in Gegenwart von Natriumbikarbonat- oder verdünnter Soda-Lösung herstellen. Enthält das Ausgangslactam C-C-Doppel- oder Dreifachbindungen, dann bromiert man sehr glatt mit N-Brom-succinimid. Der Brom austausch erfolgt dabei in exothermer Reaktion praktisch quantitativ. Die nach der Bromierung anfallenden N-Brom-2-azetidinone können direkt ohne weitere Reinigung umgelagert werden.

Als radikalbildende Katalysatoren für die N-Brom- $\beta$ -lactam-Umlagerung sind organische Peroxide und Hydroperoxide, Azo-bis-isobutyronitril und anorganische Peroxy-Verbindungen einschließlich des Wasserstoffperoxids wirksam. Bei Radikal-spender-Zusätzen von 0.002 - 0.050 Mol % findet die Umlagerung der N-Brom- $\beta$ -lactame bei Temperaturen zwischen 50 und 57° C je nach dem Substitutionsgrad des  $\beta$ -Lactamrings im Verlauf von 4 - 24 Stunden statt. Wendet man größere Katalysatormengen (> 0.20 Mol %) an, dann läuft, vorausgesetzt, daß die Reaktions-temperatur und die Zerfalls-Halbwertszeit des Radikalbildners in geeigneter Weise aufeinander abgestimmt sind, die Umlagerung in 10 - 30 Min. vollständig ab.

Die Umlagerung tritt nur in Gegenwart von Verbindungen mit C-C-Mehrfachbindungen ein. Als ungesättigte Verbindungen, die man als Cokatalysatoren ansehen kann, sind ungesättigte Kohlenwasserstoffe, mit Ausnahme der rein aromatischen, wirksam. Daneben entfalten eine Vielzahl unterschiedlich aufgebaute C-C-ungesättigter Verbindungen, sofern sie einerseits unter den Reaktionsbedingungen hinreichend polymerisationsträge und andererseits keine ausgesprochenen Radikalfänger sind, diese cokatalytische Wirkung, so z.B. Allyl-, Methallyl- und Vinylchlorid, 1.4-Dichlorbutin-(2), Vinyl- und Allylacetat, Vinyläther, Acryl- und Methacrylsäureester und Mesityloxid. Als unwirksam erwiesen sich bisher nur Tetrachlor- und Trichloräthylen. Enthält das umzulagernde 2-Azetidinon selbst C-C-ungesättigte Substituenten, dann tritt die Umlagerung des N-Brom- oder N-Chlor-Derivats ohne Zusatz eines weiteren Olefins ein. Die Olefine und/oder Acetylene sind von etwa 2 Mol % (bezogen auf Mole Ia) an aufwärts deutlich als Cokatalysatoren wirksam. Die Umlagerungsgeschwindigkeit steigt mit zunehmender Konzentration der ungesättigten Verbindung bis zu einem Verhältnis von etwa

0.5 Mol ungesättigter Komponente pro Mol N-Brom-2-azetidinon Ia. Wird die Konzentration der ungesättigten Verbindung darüber hinaus erhöht, so wirkt sich das nur noch wenig auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Die Umlagerung wird zweckmäßig unter Zusatz von gegenüber der Isocyanatgruppe inerten Lösungsmitteln ausgeführt. Als solche eignen sich Kohlenwasserstoffe, Äther, Ester und Halogenalkane. Es lassen sich auch polymerisationsträge Olefine, wie z.B. Allylchlorid oder Cyclohexen, als Lösungsmittel verwenden. Nach Johnson und Bublitz <sup>1)</sup> ist die Umlagerung des N-Brom-succinimids dagegen an scharf abgegrenzte Bedingungen gebunden; sie tritt beispielsweise nur in Gegenwart von Chloro- oder Bromoform, nicht dagegen in anderen Chloralkanen oder in reinen Kohlenwasserstoffen oder in einem Überschuß von Allylchlorid ein.

Die Eliminierung von Bromwasserstoff aus den Isocyanaten IIa (wenn R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> = H) findet unter den Bedingungen der Umlagerung und der Isolierung der Isocyanate nur in sehr geringem Maß (< 4%) statt. Das Ausmaß der Eliminierung steigt wie erwartet, wenn N-Brom-3.3-dialkyl-2-azetidinone umgelagert werden.

N-Brom-2-pyrrolidon und N-Brom-caprolactam lagern sich unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen nicht in analoger Weise zu ( $\gamma$ -Brom-propyl)-isocyanat bzw. ( $\epsilon$ -Brom-pentyl)-isocyanat um.

Untersuchungen über den Mechanismus und über stereochemische Probleme der N-Brom- $\beta$ -lactam-Umlagerung, eingeschlossen die Umlagerung von reinen Enantiomeren asymmetrischer N-Brom-2-azetidinone, wurden angestellt; über die Ergebnisse wird im Rahmen einer ausführlichen Mitteilung an anderer Stelle berichtet.

In Tabelle 1 sind einige der von uns durch Umlagerung von N-Brom-2-azetidinonen Ia hergestellten ( $\beta$ -Brom-alkyl)-isocyanate IIa zusammengestellt. Die in der Tabelle aufgeführten, bisher nicht beschriebenen Isocyanate wurden mit Ausnahme von VI und XVI in Ausbeuten zwischen 75 und 93 % der Theorie in gaschromatographisch reiner Form erhalten. Die Strukturen bzw. die Zusammensetzungen der Isocyanate IV - XVII wurden durch IR- und NMR-Spektren bzw. durch korrekte Elementaranalysen und massenspektrometrisch bestimmte Molgewichte bestätigt. Die Isocyanate IV - XIV und XVII sind bei Temperaturen > 10°C flüssig und praktisch unzersetzt im Vakuum destillierbar, sie verändern sich bei 10 - 14 Monate andauernder Lagerung unter Lichtausschluß bei Temperaturen < 25°C nicht.

Tabelle 1 : ( $\beta$ -Brom-alkyl)-isocyanate der allgemeinen Formel IIIa

| Nr.  | R <sup>1</sup>                     | R <sup>3</sup>  | R <sup>2</sup>                  | R <sup>4</sup>  | Kp. °C; (Torr) | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> | Anmerkungen   |
|------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|----------------|------------------------------|---|
| IV   | CH <sub>3</sub>                    | H               | H                               | H               | 57.8 (14)      | 1.4712                       |   |
| V    | CH <sub>3</sub>                    | H               | CH <sub>3</sub>                 | H               | 51.3 (10)      | 1.4633                       |   |
| VI   | H                                  | CH <sub>3</sub> | H                               | CH <sub>3</sub> | 46-47 (4)      | 1.4734                       | Ausbeute nur 50%; 6)  |
| VII  | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>3</sub> | H                               | H               | 62 (11)        | 1.4721                       | threo-erythro-Mischung  |
| VIII | CH <sub>3</sub>                    | H               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H               | 74 (6)         | 1.4680                       |   |
| IX   | CH=CH <sub>2</sub>                 | H               | H                               | H               | 58 (7)         | 1.4918                       |   |
| X    | CH <sub>3</sub>                    | H               | CH=CH <sub>2</sub>              | H               | 72 (14)        | 1.4828                       |   |
| XI   | CH <sub>3</sub>                    | H               | CH <sub>2</sub> Cl              | H               | 61 (5)         | 1.4973                       | 7)  |
| XII  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - |                 | H                               | H               | 34-35 (0.4)    | 1.5041                       | 83 : 17 - Stereoisomerenmischung 3)                                       |
| XIII | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                 | H                               | H               | 43 (0.1)       | 1.5100                       | 55 : 45 - Stereoisomerenmischung 3)                                       |
| XIV  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> - |                 | H                               | H               | 72-75 (0.01)   | 1.5201                       | 48 : 52 - Stereoisomerenmischung 3)                                       |
| XV   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H               | H                               | H               | 70 (0.01)      | 1.5650                       | 7)  |
| XVI  | COOCH <sub>3</sub>                 | H               | H                               | H               | 53 (0.2)       | 1.4734*                      | Schmp. 28-30°; * $\Delta$ n <sub>D</sub> <sup>30</sup><br>Ausbeute < 50 % |
| XVII | COOCH <sub>3</sub>                 | H               | CH <sub>3</sub>                 | H               | 52-53 (0.2)    | 1.4680                       |   |

Der Autor dankt Herrn Dr. R. Hatz für die Ausführung der gaschromatographischen Analysen und den Herren Dr. H.-J. Friedrich und Dr. H. Rehling für die Aufnahme und Interpretation von NMR- und Massenspektren.

#### LITERATURVERZEICHNIS und ANMERKUNGEN

- 1) H.W. Johnson u. D.E. Bublitz, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 753 (1957); **80**, 3150 (1958).
- 2) J.C. Martin u. P.D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2533 (1957).
- 3) Das Stereoisomeren-Verhältnis wurde von Dr. Hatz durch Gaschromatographie an 5 m 10% Nitrilsilikon XE 60 auf Chromosorb W, DMCS 60-80 mesh- oder 4 m 5% Silikonöl AK 30000 auf Chromosorb G, DMCS 60-80 mesh - Säulen ermittelt.
- 4) Über 3,4-cis-Alkylen-2-azetidinone : H. Bestian, H. Biener, K. Clauss u. H. Heyn, *Liebigs Ann. Chem.* im Druck.
- 5) R. Graf, *Liebigs Ann. Chem.* **661**, 111 (1963).
- 6) Als Nebenprodukt entsteht (2-Methyl-1-propenyl)-isocyanat.
- 7) XI und XV wurden von Dr. Clauss bearbeitet bzw. mitbearbeitet.