

EINE EINFACHE METHODE ZUR N-ALKYLIERUNG VON β -LACTAMEN¹⁾

D. Reuschling, H. Pietsch, A. Linkies

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D 6230 Frankfurt (Main) 80

(Received in Germany 9 November 1977; received in UK for publication 23 December 1977)

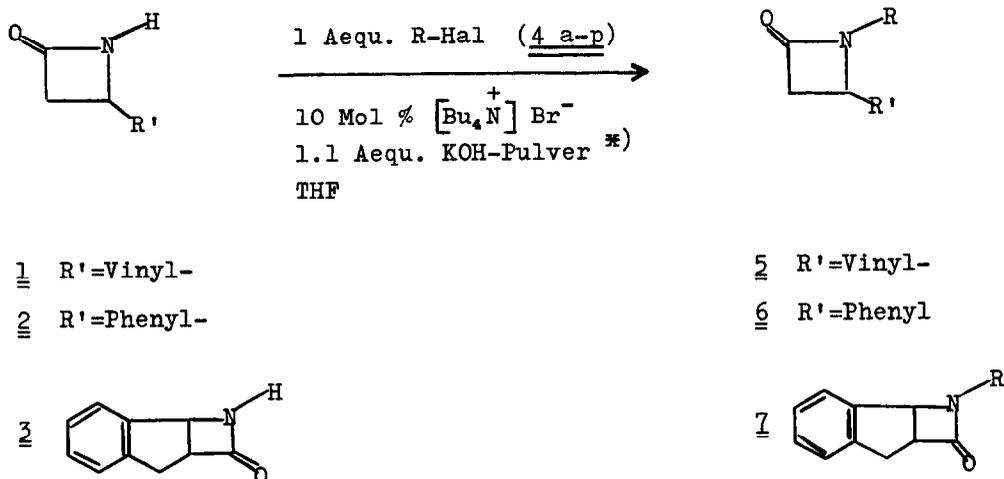
Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem β -Lactamgebiet suchten wir nach einer Methode zur N-Alkylierung von β -Lactamen, die breit anwendbar ist und eine größere Variation der Alkylierungsmittel zuläßt. Die Reaktion wurde bisher bevorzugt mit starken Basen wie z.B. Alkalamiden in flüssigem Ammoniak²⁾ oder Natriumhydrid³⁾ durchgeführt; mit stark wechselndem Erfolg kann man β -Lactame auch in Gegenwart von festem Alkalihydroxid⁴⁾, Pottasche⁵⁾ oder Thalliumäthylat⁶⁾ mit sehr reaktiven Alkylhalogeniden umsetzen.

Wir fanden nun, daß sich eine solche Alkylierung in einfacher Weise unter schonenden Bedingungen mit Hilfe der Fest-flüssig-Phasentransferkatalyse^{7,8,9)} durchführen läßt: bei kleinen Ansätzen wird das β -Lactam mit dem Alkylierungsmittel und katalytischen Mengen eines Tetraalkylammonium-Salzes in einem aprotischen Lösungsmittel vorgelegt und die nach der Zugabe von festem Kaliumhydroxidpulver einsetzende exotherme Reaktion mit Hilfe eines Kühlbads kontrolliert; bei größeren Ansätzen empfiehlt es sich, die Base mit dem Katalysator im Lösungsmittel vorzulegen und ein Gemisch aus Lactam und Alkylierungsmittel zuzutropfen.

Als Lösungsmittel können z.B. Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Dimethoxyäthan eingesetzt werden; besonders bewährt haben sich Acetonitril und Tetrahydrofuran.

Wegen der beschränkten Stabilität des β -Lactams führt man die exotherme Reaktion vorteilhaft bei Raumtemperatur durch. Die Reaktionszeiten liegen dann bei den reaktiveren Alkylhalogeniden bei 0,5-1,5 Stdn. und bei den weniger reaktiven Alkylhalogeniden bei 2-8 Stdn.. Mit Tetrabutylammoniumbromid als Katalysator wurden die besten Ergebnisse erzielt; es können aber auch andere Ammoniumsalze wie z.B. Tetraäthylammoniumbromid oder Benzyl-triäthyl-ammoniumchlorid verwendet werden. (Im Falle der eingesetzten Halogencarbonsäuren konnte die Reaktion auch mit gasförmigem Ammoniak katalysiert werden.)

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl der auf diesem Weg hergestellten Verbindungen.



*) Bei Verwendung der Halogencarbonsäuren (4 n-p) werden 2,2 Aequ. KOH-Pulver eingesetzt.

Tab. 1: 11)

	<u>4</u>	<u>5</u> [%] a)	<u>6</u> [%] a)	<u>7</u> % a)
<u>a</u>	<chem>CH3J</chem>	86 ⁴⁾		
<u>b</u>	<chem>CCCCCBr</chem>	90	83	70
<u>c</u>	<chem>c1ccc(cc1)CCBr</chem>	84 ⁴⁾		
<u>d</u>	<chem>c1ccc(cc1)CCCl</chem>	83 ⁴⁾	81 ¹⁰⁾	65
<u>e</u>	<chem>COc1ccc(cc1)CCCl</chem>	78		
<u>f</u>	<chem>CC(C)Br</chem>	45		
<u>g</u>	<chem>CCCC(C)Br</chem>	48	49	33
<u>h</u>	<chem>JCCCCC(Cl)</chem>	79 ^{b)}		
<u>i</u>	<chem>BrCCCCCO2Et</chem>	77	78	67
<u>j</u>	<chem>BrCCCCCCCCO2Et</chem>	70		
<u>k</u>	<chem>Br/C=C/CCCCCO2CH3</chem>	71		
<u>l</u>	<chem>BrC(C)(C)C(=O)OCC</chem>	32		
<u>m</u>	<chem>BrC(C)C(OC)C(OC)</chem>	30		
<u>n</u>	<chem>BrCCCCCO2H</chem>	65 ^{c)}		
<u>o</u>	<chem>BrCCCCCCCCO2H</chem>	51 ^{c)}	62 ^{c)}	41 ^{c)}
<u>p</u>	<chem>c1ccc(cc1)C(Br)C(=O)O</chem>	55 ^{c)}	57 ^{c)}	

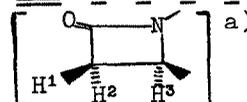
a) Ausbeuten sind nicht optimiert

b) R = -(CH₂)₄-Clc) Nach Veresterung mit CH₂N₂

Herrn E. Hübscher danken wir für die experimentelle Mitarbeit.

- 1) Herrn Dr.-Ing. Herbert Bestian zum 65. Geburtstag gewidmet.
- 2) E. Testa, B.J. Nicolaus, E. Bellasio, L. Mariani, Liebigs Ann. Chem. 673, 71 (1964);
E. Testa, G. Pifferi, L. Fontanella, V. Aresi, Liebigs Ann. Chem. 696, 108 (1966);
L. Fontanella, G. Pifferi, E. Testa, P. Cansoni, Farm. Et. Sci. 28, 105 (1973);
K. Claus, D. Grimm, G. Prossel, Liebigs Ann. Chem. 1974, 539.
- 3) Calanda-Stiftung, British Patent 924 589 (1963), C.A. 59, 11424 (1963).
- 4) T. Durst, Rita Van Den Elzen, M.J. Le Belle,
J. Amer. Chem. Soc. 94, 9261 (1972), (siehe auch M.J. Le Belle, M.Sc. Thesis, University of Ottawa, 1972).
- 5) E. Testa, L. Fontanella, Liebigs Ann. Chem. 660, 118 (1962)
- 6) J.N. Wells, O.R. Tarwater, J. Med. Chem. 14, 242 (1971).
- 7) E.V. Dehmlow, Angew. Chem. 89, 521 (1977).
- 8) D. Iandini, F. Rolla, Synthesis 1976, 389.
- 9) H.D. Durst, L. Liebeskind, J. Org. Chem. 39, 3271 (1974).
- 10) R.W. Holley, A.D. Holley, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2124 (1949).

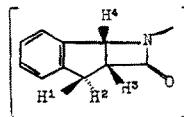
11) Charakteristische NMR-Daten der Verbindungen 5 b, e-p; 6 b, g, i, o, p



Verb.	δ [ppm] (Lösungsmittel CDCl ₃)
<u>5 b</u>	H ¹ 2,54; H ² 3,15; H ³ 4,0; CH ₃ 0,88
<u>5 e</u>	H ¹ 2,67; H ² 3,15; H ³ 3,90; N-CH ₂ 4,55 u. 3,95 (J _{CH₂} = 15 Hz); OCH ₃ 3,80
<u>5 f</u>	H ¹ 2,58; H ² 3,10; H ³ 4,08; N-CH 3,81; N-C(CH ₃) ₂ 1,18 u. 1,25
<u>5 g</u>	H ¹ 2,58; H ² 3,10; H ³ 4,05; N-CH 3,58; (J _{N-CH-CH₃} = 6 Hz)
<u>5 h</u>	H ¹ 2,66; H ² 3,16; H ³ 4,00; CH ₂ -Cl 3,55
<u>5 i</u>	H ¹ 2,75; H ² 3,26; H ³ 4,10; N-CH ₂ 3,83 u. 4,14 (J _{CH₂} = 18 Hz); O-CH ₂ 4,17; CH ₃ 1,27
<u>5 j</u>	H ¹ 2,63; H ² 3,18; H ³ 4,05; CH ₂ -CO ₂ -2,28 (J _{CH₂-CH₂-CO₂} = 7 Hz)
<u>5 k</u>	H ¹ 2,73; H ² 3,25; H ³ 4,20; N-CH ₂ 3,8 und 4,3; O-CH ₃ 3,72
<u>5 l</u>	H ¹ 2,80; H ² 3,32; H ³ 4,40; N-CH 5,06; CH ₃ 1,28 u. 1,30
<u>5 m</u>	H ¹ 2,68; H ² 3,20; H ³ 4,19; O-CH-O 4,67
<u>5 n</u>	H ¹ 2,75; H ² 3,26; H ³ 4,05; N-CH ₂ 3,81 u. 4,14 (J _{CH₂} = 18 Hz); O-CH ₃ 3,64
<u>5 o</u>	H ¹ 2,64; H ² 3,18; H ³ 4,0; CH ₂ -CO ₂ 2,30; OCH ₃ 3,67
<u>5 p</u>	H ¹ 2,70 u. 2,63; H ² 3,09 u. 3,22; H ³ 4,40 u. 3,85; N-CH 5,45; OCH ₃ 3,70 u. 3,73
<u>6 b</u>	H ¹ 2,82; H ² 3,40; H ³ 4,60; Phenyl 7,43; CH ₃ 0,88
<u>6 g</u>	H ¹ 2,82; H ² 3,30; H ³ 4,55; Phenyl 7,40; N-CH 3,60; N-CH-CH ₃ 1,22, CH ₃ 0,87
<u>6 i</u>	H ¹ 2,92; H ² 3,53; H ³ 4,94; Phenyl 7,42; N-CH ₂ 3,49 u. 4,38 (J _{CH₂} = 18 Hz); CH ₃ 1,25
<u>6 o</u>	H ¹ 2,80; H ² 3,38; H ³ 4,58; Phenyl 7,40; CH ₂ -CO ₂ 2,27; OCH ₃ 3,66
<u>6 p</u>	H ¹ 2,82 u. 3,38; H ² 3,44 u. 2,88; H ³ 4,93 u. 4,44; Phenyl 7,04 u. 7,30; N-CH 5,43 u. 5,30

a) J_{H¹,²} = 15 Hz; J_{H¹,³} = 2,5 Hz; J_{H²,³} = 5 Hz

Charakteristische NMR-Daten der Verbindungen 7 b, d, g, i, o



Verb.	δ [ppm] (Lösungsmittel CDCl ₃)
<u>7 b</u>	H ¹ 3,01; H ² 3,36; (J _{H¹,²} = 18 Hz); H ³ 3,92; (J _{H¹,³} = 10 Hz; J _{H²,³} ~ 2 Hz); H ⁴ 4,98; (J _{H³,⁴} = 4 Hz); Arom. 7,32; CH ₃ 0,88
<u>7 d</u>	H ¹ 2,99; H ² 3,34; (J _{H¹,²} = 18 Hz); H ³ 3,90; (J _{H¹,³} = 10 Hz; J _{H²,³} = 2,5 Hz); H ⁴ 4,80; (J _{H³,⁴} = 4 Hz); N-CH ₂ 3,83 u. 4,62 (J _{CH₂} = 15,5 Hz)
<u>7 g</u>	H ¹ 3,0; H ² 3,39; (J _{H¹,²} = 18 Hz); H ³ 3,90; (J _{H¹,³} = 10 Hz; J _{H²,³} = 2,5 Hz); H ⁴ 5,0; (J _{H³,⁴} = 4,5 Hz); Arom. 7,31; N-CH 3,7
<u>7 i</u>	H ¹ 3,05; H ² 3,37; (J _{H¹,²} = 18 Hz); H ³ 4,10; (J _{H¹,³} = 9,5 Hz; J _{H²,³} = 2,5 Hz); H ⁴ 5,24; (J _{H³,⁴} = 4 Hz); N-CH ₂ 3,55 u. 4,20 (J _{CH₂} = 18 Hz)
<u>7 o</u>	H ¹ 2,99; H ² 3,32; (J _{H¹,²} = 17,5 Hz); H ³ 3,95; (J _{H¹,³} = 10 Hz; J _{H²,³} = 3 Hz); H ⁴ 4,93 (J _{H³,⁴} = 4 Hz); CH ₂ -CO ₂ 2,28; OCH ₃ 3,66