

DARSTELLUNG UND ABSOLUTE KONFIGURATION DER ENANTIOMEREN VON
4-PHENYLAZETIDIN-2-ON UND 4-METHYL-4-PHENYLAZETIDIN-2-ON

H. Pietsch

Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning,

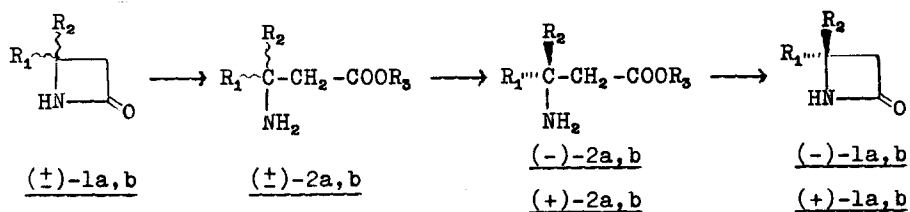
D 623 Frankfurt (M) 80

(Received in Germany 29 May 1972; received in UK for publication 2 June 1972)

Im Rahmen unserer Arbeiten über β -Lactame ¹⁾ wurden die reinen Enantiomeren von 4-Phenylazetidin-2-on ((±)-1a und 4-Methyl-4-phenylazetidin-2-on ((±)-1b dargestellt. Es erschien interessant, zur Absicherung der Deutung ihres zirkulardichroitischen Verhaltens ²⁾ ihre absoluten Konfigurationen auch durch chemische Korrelation zu bestimmen.

Darstellung der Enantiomeren von 1a und 1b

Da eine einfache, präparativ brauchbare Methode zur Racematspaltung von ((±)-1a,b ³⁾ unter Erhaltung des β -Lactamrings nicht zur Verfügung stand, stellten wir durch saure alkoholytische Ringöffnung die Hydrochloride der β -Aminosäureester her, aus denen die Esterbasen ((±)-2a und ((±)-2b mit NaOH in der Kälte freigesetzt wurden. Als Nebenprodukte entstanden die NH_3 -Eliminierungsprodukte Zimtsäuremethylester bzw. α -Methylzimtsäureisopropylester, die auf der Hydrochloridstufe durch Ausäthern der wäßrigen Lösungen entfernt wurden. Die Wahl verschiedener Alkohole in den Fällen 1a und 1b wurde aufgrund der Eignung der gebildeten Ester zur Diastereomerentrennung ⁴⁾ getroffen.



Dazu bildeten wir die neutralen L(+)-Tartrate von ((±)-2a bzw. ((±)-2b und kristallisierten sie aus Methanol/H₂O bzw. Aceton/H₂O bis zur Schmelzpunkts- und Drehwertkonstanz um. Aus den reinen Diastereomeren wurden die optisch rei-

nen enantiomeren Ester (-)-2a und (-)-2b mit kalter NaOH-Lösung gewonnen.

Die Mutterlaugen lieferten die angereicherten Antipoden (+)-2a und (+)-2b, die nach Umkristallisation ihrer neutralen D(-)-Tartrate in hoher optischer Reinheit erhalten wurden.

Absolute Konfigurationen und physikalische Daten der dargestellten Verbindungen

Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	Fp. bzw. Kp./torr/n _D ²⁰	Drehwert ($\frac{g}{100ml}$; Lösungsm.)
<u>(-)-1a</u>	C ₆ H ₅	H	-	115-7°	$[\alpha]_D^{20} -131,6^\circ (1; CH_3 OH)$
<u>(+)-1a</u>	H	C ₆ H ₅	-	113-5°	$[\alpha]_D^{20} +126,3^\circ (1; CH_3 OH)$
<u>(-)-2a</u>	C ₆ H ₅	H	CH ₃	100-2°/1,1/1,5210	$\alpha_D^{24} - 12,9^\circ (Subst.)$
<u>(+)-2a</u>	H	C ₆ H ₅	CH ₃	100-2°/1,1/1,5210	$\alpha_D^{24} + 12,1^\circ (Subst.)$
<u>(-)-2a-L(+)-Tartrat</u>	C ₆ H ₅	H	CH ₃	170-1°	$[\alpha]_D^{24} + 20,8^\circ (3; H_2 O)$
<u>(+)-2a-D(-)-Tartrat</u>	H	C ₆ H ₅	CH ₃	169-71°	$[\alpha]_D^{23} - 20,2^\circ (3; H_2 O)$
<u>(-)-1b</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	-	124-5°	$[\alpha]_D^{20} -155,8^\circ (1; CH_3 OH)$
<u>(+)-1b</u>	CH ₃	C ₆ H ₅	-	124-5°	$[\alpha]_D^{20} +155,3^\circ (1; CH_3 OH)$
<u>(-)-2b</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	i-C ₃ H ₇	94-5°/0,3/1,5000	$\alpha_D^{23} - 4,9^\circ (Subst.)$
<u>(+)-2b</u>	CH ₃	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	94-5°/0,3/1,5000	$\alpha_D^{24} + 4,7^\circ (Subst.)$
<u>(-)-2b-L(+)-Tartrat</u>	C ₆ H ₅	CH ₃	i-C ₃ H ₇	188-90°	$[\alpha]_D^{25} + 15,7^\circ (3; H_2 O)$
<u>(+)-2b-D(-)-Tartrat</u>	CH ₃	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	188-90°	$[\alpha]_D^{23} - 15,7^\circ (3; H_2 O)$

Die Rückbildung des β -Lactamrings erfolgte nach literaturbekannten Methoden mit Organomagnesiumverbindungen ⁶). Wir konnten jedoch die β -Lactamausbeuten immer dann verbessern, wenn es gelang, den β -Aminosäureester an der Aminogruppe mit ClSi(CH₃)₃ und tert. Amin zu silylieren ⁶)⁷)⁸). Während (-)-2a glatt silyliert werden konnte, verhindert die β -ständige Methyl-Phenyl-Gruppierung durch ihre Raumerfüllung die Bildung des N-Silylderivats von (-)-2b. Bei der üblichen Hydrolyse des Produkts der Cyclisierungsreaktion mit gesättigter NH₄Cl-Lösung wird auch der Silylrest wieder entfernt.

Zufriedenstellend gelang die Reinigung der öligen Rohprodukte erst nach ihrer Ueberführung in die N-Trimethylsilylderivate durch Destillation und anschließende Hydrolyse bei pH 3 - 6 in Methanol/Wasser (4:1). Wir erhielten (-)-1a und (-)-1b als gelbliche Kristalle, die chromatographisch von den gelben

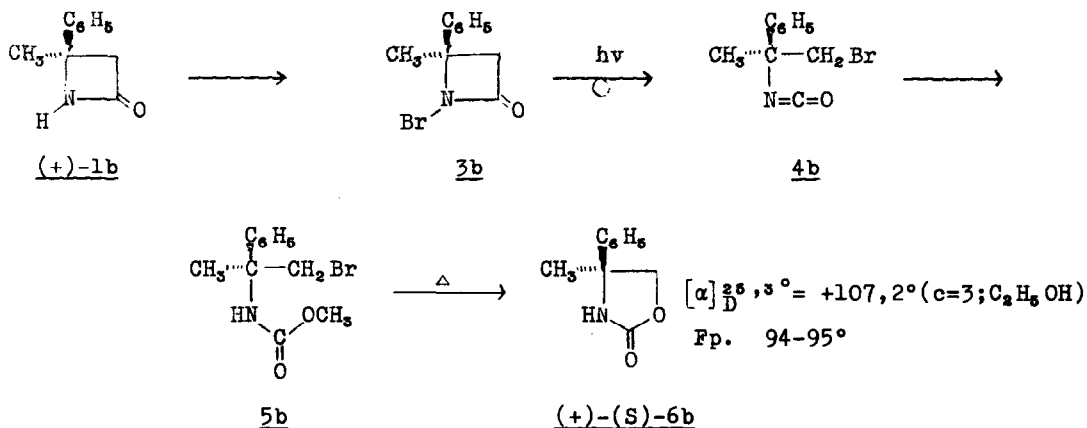
öligem Begleitstoffen befreit und bis zur Drehwertkonstanz umkristallisiert wurden.

Auf demselben Wege stellten wir (+)-1a bzw. (+)-1b aus den Estern (+)-2a bzw. (+)-2b her.

Bestimmung der absoluten Konfigurationen von (-)-1a und (+)-1b

Durch saure Hydrolyse von (-)-1a und genaue Neutralisation erhielten wir (-)- β -Phenyl- β -alanin ⁹⁾, dessen S-Konfiguration bekannt ist ¹⁰⁾. Hiernach besitzt das (-)-4-Phenylazetidin-2-on ebenfalls S-Konfiguration: (-)-1a ($R_1 = C_6H_5$; $R_2 = H$).

(+)-1b konnte in das (+)-4-Methyl-4-phenyloxazolidin-2-on (+)-6b überführt werden, dem nach S. Yamada et al. ¹¹⁾ S-Konfiguration zukommt.



Das zuerst hergestellte N-Bromlactam 3b wurde in das β -Brom-alkylisocyanat 4b umgelagert ¹²⁾. Das hieraus mit Methanol gewonnene Carbamat 5b spaltete erwartungsgemäß ¹³⁾ beim Erhitzen auf 140° Methylbromid ab, wobei (+)-6b in 70% Ausbeute über alle Stufen entstand, die deshalb nicht einzeln isoliert und charakterisiert wurden. (+)-6b wurde durch Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan gereinigt. Da das Chiralitätszentrum bei allen Stufen der angegebenen Reaktionsfolge unberührt blieb, muß die räumliche Anordnung der Substituenten in der 4-Position von (+)-1b und (+)-6b identisch sein, d.h. das (+)-4-Methyl-4-phenylazetidin-2-on ist R-konfiguriert.

Literaturverzeichnis und Anmerkungen:

- 1) H. BESTIAN, Pure and Applied Chemistry 27, 611 (1971)
- 2) H. REHLING und H. JENSEN, Tetrahedron Letters (London), vorstehend
- 3) R. GRAF, Liebigs Ann. Chem. 661, 111 (1963)
K. CLAUSS, Liebigs Ann. Chem. 722, 110 (1969)
- 4) Für die rationelle Gewinnung größerer Mengen optisch aktiver Ester des β -Phenyl- β -alanins waren die in der Literatur beschriebenen Verfahren ⁹⁾10) ungeeignet.
- 5) J. C. SHEEHAN und E. COREY, Org. Reactions IX, 388
- 6) R. W. HOLLEY und A. D. HOLLEY, J. Amer. chem. Soc. 71, 2129 (1949)
- 7) Die Ausbeute an Azetidin-2-on ⁶⁾ wurde so von 0,76% auf über 7% gebracht; analog ließ sich 4-Methylazetidin-2-on in 36% Ausbeute gewinnen (gegenüber 20% ohne vorherige N-Silylierung des β -Aminosäureesters).
- 8) H. BESTIAN, Angew. Chem. 80, 304 (1968): Die Methode der N-Benzylisierung der Esterbase und Debenzylierung des N-Benzyl- β -lactams mit Na/NH₃ nach dem Ringschluß zur Ausbeutesteigerung (50% Azetidin-2-on) läßt sich nicht auf la, b übertragen, da die 4-ständigen Phenylsubstituenten bei der Behandlung mit Na/NH₃ bevorzugt zur Trennung der 1-4-Bindung des N-Benzyl- β -lactams führen.
- 9) E. FISCHER, H. SCHEIBLER und R. GROH, Chem. Ber. 43, 2020 (1910)
- 10) R. LUKEŠ, J. KOVAR, J. KLOUBEK und K. BLÁHA, Coll. czechoslov chem. Comm. 23, 1367 (1958); Chem. listy 51, 1501 (1957)
E. GRAF und H. BOEDDEKER, Liebigs Ann. Chem. 613, 111 (1958)
- 11) S. YAMADA, S. TERASHIMA und K. ACHIWA, Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 14 (7), 800 (1966): (+)-S-6b Fp. 93,5-94,5° $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$ (c = 0,894; C₂H₅OH)
- 12) K.-D. KAMPE, Liebigs Ann. Chem. 752, 142 (1971)
- 13) E. KATCHALSKI und D. BEN ISHAI, J. org. Chemistry 15, 1067 (1950)
A. HASSNER, M. E. LORBER und C. HEATHCOCK, J. org. Chemistry 32, 540 (1967)