

Dieter Borrmann und Richard Wegler

Über die Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Säurechloriden in Gegenwart tertiärer Amine, II<sup>1)</sup>

## Optisch aktive $\beta$ -Lactone

Aus der Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Abteilung der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Wuppertal-Elberfeld

(Eingegangen am 22. November 1966)

Durch Umsetzung stark polarisierter Carbonylverbindungen mit Ketenen oder Säurechloriden, die in Ketene übergehen können, erhält man in Gegenwart eines optisch aktiven tertiären Amins optisch aktive  $\beta$ -Lactone (3), deren optische Reinheit bis zu 72.0% betragen kann. Nucleophile Aufspaltung des  $\beta$ -Lactonringes mit Wasser, Alkoholen etc. führt zu optisch aktiven Carbonsäuren bzw. deren Derivaten. Als Nebenprodukte können bei der  $\beta$ -Lacton-synthese besonders in Gegenwart schwächer basischer tertiärer Amine auch optisch aktive Ester auftreten.

Vor kurzem haben wir über eine Methode zur Darstellung von  $\beta$ -Lactonen aus stark polarisierten Carbonylverbindungen mit in situ erzeugten Ketenen berichtet<sup>1,2)</sup>. Ein Vorteil dieses Verfahrens gegenüber bisher bekannten<sup>3)</sup> liegt darin, daß man auch  $\beta$ -Lactone herstellen kann, die zur Synthese eine in Substanz nicht isolierbare Kettenkomponente benötigen. Als Ausgangsmaterialien für die in situ-Darstellung von Ketenen kommen vorwiegend  $\alpha$ -Halogen-carbonsäurehalogenide oder vorteilhafter  $\alpha$ -mono- oder disubstituierte Acetylhalogenide in Frage, die mit Metallen bzw. tertiären Aminen in Ketene übergeführt werden können<sup>4,5)</sup>.

Wir fanden nun, daß die Addition von isolierten wie auch von in situ aus Acetylchloriden entstehenden Ketenen an genügend polarisierte Carbonylverbindungen in Gegenwart optisch aktiver tertiärer Amine zu optisch aktiven  $\beta$ -Lactonen führt, falls die Carbonylverbindungen oder die Ketene bzw. beide entsprechend gebaut sind.

Die Umsetzung wird in gegenüber Ketenen inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen um oder unter 0° durchgeführt.

Die optische Ausbeute steigt bei dieser Reaktion mit abnehmender Reaktionstemperatur an, der Temperaturkoeffizient ist jedoch nicht so prägnant wie bei der von Pracejus<sup>6)</sup> beschriebenen Darstellung optisch aktiver Ester aus Ketenen und Alkoholen in Gegenwart optisch aktiver Basen.

<sup>1)</sup> Als I. Mitteil. soll gelten: D. Borrmann und R. Wegler, Chem. Ber. 99, 1245 (1966).

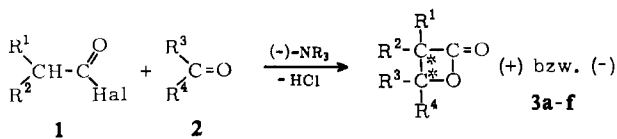
<sup>2)</sup> Farbenfabriken Bayer, AG (Erf. D. Borrmann und R. Wegler), D. A. S. 1214211 (1962).





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

<sup>4)</sup> H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1735 (1905).

<sup>5)</sup> H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1148 (1907).

<sup>6)</sup> H. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. 634, 9 (1960).



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>a</b>	Cl	Cl	CCl <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	H	H	CCl <sub>3</sub>	H
<b>c</b>		H	CF <sub>2</sub> Cl	CCl <sub>2</sub> F
<b>d</b>		H	CCl <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>
<b>e</b>		H	CClF <sub>2</sub>	CClF <sub>2</sub>
<b>f</b>		H	CCl <sub>3</sub>	H

Der strukturelle Aufbau der verwendeten Hilfsbasen übt dagegen einen wesentlichen Einfluß auf die optische Ausbeute aus, d. h. er bestimmt Höhe und Vorzeichen des Drehwertes der synthetisierten  $\beta$ -Lactone (vgl. Tab. 1, Beispiel B, C, F und G).

Tab. 1. Drehwerte von  $\beta$ -Lactonen, dargestellt aus entsprechenden Carbonylverbindungen und Carbonsäurechloriden in Gegenwart von

a) wasserfreiem (–)-Brcin und b) (–)-*N,N*-Dimethyl- $\alpha$ -phenyl-äthylamin

Ver- such	Hilfs- base	Lösungs- mittel	Reaktions- temperatur	$\beta$ -propiolacton	Sdp./Torr	$[\alpha]_{D}^{25}$ (CHCl <sub>3</sub> , $c = 1$ )
A	a	CCl <sub>4</sub>	–20°	$\alpha,\alpha$ -Dichlor- $\beta$ -trichlormethyl- (3a)	92°/12	–30.5°
B	b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0°	$\beta$ -Trichlormethyl- (3b)	103°/12	–7.5°
C	a	CHCl <sub>3</sub>	–25°	3b	108°/13	+13.3°**
D	a	CHCl <sub>3</sub>	–30°	$\alpha$ -[2-Chlor-phenoxy]- $\beta$ -[difluor- chlormethyl]- $\beta$ -[fluordichlormethyl]- (3c)	–**)	+0.2°
E	b	CCl <sub>4</sub>	–20°	$\alpha$ -[2-Chlor-phenoxy]- $\beta,\beta$ -bis- trichlormethyl- (3d)	–**)	$\pm 0^\circ$
F***)	a	CHCl <sub>3</sub>	–35°	$\alpha$ -[2-Chlor-phenoxy]- $\beta,\beta$ -bis-[difluor- chlormethyl]- (3e)	155°/13	$\pm 0^\circ$
G***)	b	CCl <sub>4</sub>	–30°	3e	116°/2	–6.5°
H	a	CHCl <sub>3</sub>	–20°	$\alpha$ -[2-Chlor-phenoxy]- $\beta$ -trichlor- methyl- (3f)	137°/0.7	–70.6°
I	a	CHCl <sub>3</sub>	0°	3f	176°/8	–65.5°
K	a	CHCl <sub>3</sub>	25°	3f	128°/0.1	–50.5°

\*) Dargestellt aus isoliertem Keten.

\*\*) Nicht destilliertes, chromatographisch gereinigtes Produkt.

\*\*\*) Für die Überlassung der Ausgangs-carbonylverbindungen sind wir Herrn Dr. E. Klauke, Wiss. Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Werk Leverkusen, zu Dank verpflichtet.

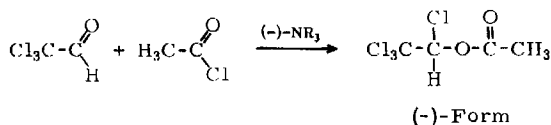
Die optische Ausbeute scheint von der Polarität der verwendeten Lösungsmittel abzuhängen. Während in Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Äther die Drehwerte der dargestellten  $\beta$ -Lactone nahezu gleich sind, liegen sie in Acetonitril wesentlich niedriger (vgl. Tab. 2).

Tab. 2. Drehwerte von  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton (**3b**), dargestellt aus Acetylchlorid, Chloral und *N,N*-Dimethyl- $\alpha$ -phenyl-äthylamin ( $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-63.2^\circ$ ) in verschiedenen Lösungsmitteln bei  $0^\circ$

Lösungsmittel	$C_2H_5OC_2H_5$	$CCl_4$	$CH_3CN$
Drehwert $[\alpha]_{578}^{23}$	$-7.5^\circ$	$-7.6^\circ$	$-0.2^\circ$

Auch bei symmetrischem Bau der in situ entstehenden Ketenmoleküle wird ein optisch aktives Zentrum am  $\beta$ -Kohlenstoffatom des  $\beta$ -Lactonmoleküls induziert. So drehen, wie aus Tab. 1 hervorgeht, neben den  $\beta$ -Lactonen mit zwei Asymmetriezentren (Beispiele D, H, I, K) auch solche, die nur ein asymmetrisches  $\alpha$ -Kohlenstoffatom (Beispiel G) oder ein asymmetrisches  $\beta$ -Kohlenstoffatom (Beispiele A, B, C) besitzen, die Ebene polarisierten Lichtes.

Als Nebenprodukt der  $\beta$ -Lactonsynthese aus Acetylchlorid und Chloral — besonders in Gegenwart schwach basischer Amine — entsteht ein optisch aktiver Essigsäure- $[\alpha,\beta,\beta,\beta$ -tetrachlor-äthylester] ( $[\alpha]_{578}^{20}$ :  $-53.5^\circ$ )<sup>1)</sup>.



Unseres Erachtens ist dies übrigens der einfachste Weg zur Darstellung eines derartigen Esters in optisch aktiver Form.

Die optische Ausbeute der  $\beta$ -Lactonsynthese, bezogen auf das  $\beta$ -Kohlenstoffatom, wurde am Beispiel des optisch aktiven  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolactons (**3b**,  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-7.5^\circ$  und  $+13.3^\circ$ ) bestimmt. Diese Verbindung läßt sich durch saure Hydrolyse in optisch aktive  $\gamma,\gamma,\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure überführen, aus deren Drehwert man durch Vergleich mit der entsprechenden optisch reinen *d*- bzw. *l*-Säure Rückschlüsse auf die optische Ausbeute des Lactons ziehen kann, vorausgesetzt, daß — im Gegensatz zur alkalischen Hydrolyse — bei saurer Hydrolyse keine Racemisierung am  $\beta$ -Kohlenstoffatom eintritt.

Die zum Vergleich benötigten reinen *d*- bzw. *l*- $\gamma,\gamma,\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäuren ( $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $\pm 28.9^\circ$  in Äthanol) lassen sich auf einfache Weise durch Hydrolyse optisch inaktiven  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolactons zur *d,l*-Säure und Trennung dieser über das (+)- $\alpha$ -Phenyl-äthylaminsalz gewinnen. Die Hydrolyse von  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton mit einem Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-7.5^\circ$  (dargestellt aus Chloral, Acetylchlorid und *N,N*-Dimethyl- $\alpha$ -phenyl-äthylamin) führt nun zu einer Säure mit einem Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $+5.4^\circ$ , was einer optischen Ausbeute beim  $\beta$ -Lacton von 18.7% entspricht.  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton mit einem Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $+13.3^\circ$  (dargestellt aus Chloral, freiem Keten und Brucin) geht bei Hydrolyse in eine Säure mit einem Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-20.8^\circ$  über, was der bemerkenswert hohen optischen Ausbeute von 72.0% gleichkommt, die sich sicherlich durch Variation der Reaktionsbedingungen noch steigern ließe. Die Änderung der Drehwertsrichtung beim Übergang vom  $\beta$ -Lacton zur Carbonsäure beruht augenscheinlich auf der Tatsache, daß ein Ligand des asymmetrischen Kohlenstoffatoms mit hohem Drehwertbeitrag abgewandelt wird (Übergang Ester  $\rightarrow$  Carbonsäure).

Acyliert man die Trichlor-hydroxy-buttersäure ( $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-20.8^\circ$ ) zur  $\gamma$ - $\gamma$ - $\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -acetoxy-buttersäure, so erhöht sich der Drehwert auf  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-25.2^\circ$ .

Statt mit Wasser kann man den  $\beta$ -Lactonring auch mit Aminen oder Alkoholen im Verlauf einer nucleophilen Substitution am Carbonylkohlenstoffatom aufspalten und das  $\beta$ -Lacton in  $\beta$ -Hydroxy-carbonsäurederivate umwandeln. Mittels dieses Verfahrens lassen sich auf einfachem Weg optisch aktive Carbonsäurederivate synthetisieren. So ergibt beispielsweise ein  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton mit einem Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $+13.3^\circ$  mit Äthanol einen  $\gamma$ - $\gamma$ - $\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure-äthylester mit einem Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-4.5^\circ$ .

### Beschreibung der Versuche

1) (–)- $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton (**3b**): Man tropft zu einer bei  $0^\circ$  gehaltenen Lösung von 18.9 g (128 mMol) frisch dest. Chloral und 20 g (255 mMol) Acetylchlorid in 200 ccm absol. Äther innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 38 g (255 mMol) *N,N*-Dimethyl- $\alpha$ -phenyl-äthylamin ( $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-63.2^\circ$ ) in 50 ccm absol. Äther, läßt 4 Stdn. bei Raumtemp. rühren und saugt von 44.2 g (94.2%) *N,N*-Dimethyl- $\alpha$ -phenyl-äthylamin-hydrochlorid ab. Durch Destillation der Mutterlauge erhält man 17.5 g (72.2%) (–)- $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton (**3b**), Sdp.<sub>12</sub>  $103^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-7.5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ).

Benutzt man an Stelle des (–)-*N,N*-Dimethyl- $\alpha$ -phenyl-äthylamins wasserfreies (–)-*Brucin*, so bildet sich (+)- $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton ( $[\alpha]_{578}^{21}$ :  $+6.5^\circ$ ). (Vgl. auch Beispiel 2).)

2) (+)- $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton (**3b**): In eine Lösung von 20 g *Brucin* in 200 ccm absol. Chloroform leitet man 30 Min. bei  $-25^\circ$  Keten (750 mMol/Stde.) ein; ohne das Einleiten zu unterbrechen, tropft man anschließend bei gleicher Temperatur 73.5 g (500 mMol) Chloral innerhalb von 2 Stdn. dazu. Nach einer weiteren Stde. wird das Keteneinleiten beendet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und dem Rückstand das  $\beta$ -Lacton mittels absol. Äther entzogen. Sdp.<sub>13</sub>  $108^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $+13.3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ).

3) Darstellung von (–)- $\alpha$ -[2-Chlor-phenoxy]- $\beta$ -trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton (**3f**): Führt man die in der I. Mitteil.<sup>1)</sup> beschriebene Umsetzung statt bei  $-20^\circ$  bei  $0^\circ$  durch, so erniedrigt sich der Drehwert von  $[\alpha]_{578}^{20}$ :  $-70.6^\circ$  auf  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-65.5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ).

4) Racematspaltung von  $\gamma$ - $\gamma$ - $\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure<sup>7)</sup>: Durch fraktionierte Kristallisation eines aus 41.4 g (200 mMol) *d,l*- $\gamma$ - $\gamma$ - $\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure (Schmp.  $116^\circ$ ) und 24.2 g (200 mMol) (+)- $\alpha$ -Phenyl-äthylamin ( $[\alpha]_{578}^{21}$ :  $+32.5^\circ$ ) dargestellten Salzes aus Äthanol erhält man in den ersten Fraktionen 25 g (76.3%) negativ drehende Substanz (Schmp.  $185-188^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{25}$ :  $-2.5^\circ$ , Wasser,  $c = 1$ ), die nach Behandlung mit Salzsäure und Ausäthern 12 g (57.8%) (–)- $\gamma$ - $\gamma$ - $\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure, Schmp.  $116^\circ$  (Benzol/Petroläther),  $[\alpha]_{578}^{25}$ :  $-28.9^\circ$  (Äthanol,  $c = 1$ ) ergibt. Aus der Äthanol-Mutterlauge läßt sich die (+)-drehende Form in 80-proz. optischer Reinheit ( $[\alpha]_{578}^{21}$ :  $+25.5^\circ$ ) isolieren.

5) (–)- $\gamma$ - $\gamma$ - $\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure: 18.9 g (100 mMol)  $\beta$ -Trichlormethyl- $\beta$ -propiolacton (**3b**) ( $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $+13.3^\circ$ ) werden 1.5 Stdn. mit 25 ccm 10-proz. Salzsäure auf  $100^\circ$  erhitzt. Nach Abkühlen saugt man ab und kristallisiert aus Benzol/Petroläther um. Ausb. 17.1 g (82.7%). Schmp.  $116^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{23}$ :  $-20.8^\circ$  (Äthanol,  $c = 1$ ).

<sup>7)</sup> Vgl. a. *A. McKenzie* und *H. J. Plenderleith*, J. chem. Soc. [London] **123**, 1093 (1923).

6)  $(-)$ - $\gamma,\gamma,\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure-äthylester: 1.89 g (10 mMol)  $\beta$ -Trichlor-methyl- $\beta$ -propiolacton (**3b**) ( $[\alpha]_{578}^{23}$ : +13.3°) werden mit 10 ccm absol. Äthanol und 1 ccm äther. Salzsäure 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Eindampfen der Lösung und Umkristallisieren aus Petroläther erhält man 1.76 g (74.9%) des Esters, Schmp. 58°,  $[\alpha]_{578}^{23}$ : -4.5° ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ).

7)  $\gamma,\gamma,\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -acetoxy-buttersäure: Man erhitzt 10.35 g (50 mMol)  $(-)$ - $\gamma,\gamma,\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -hydroxy-buttersäure ( $[\alpha]_{578}^{23}$ : -20.8°) mit 25 ccm Acetylchlorid 1.5 Stdn. unter Rückfluß, destilliert überschüss. Acetylchlorid ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Äther. Nach Trocknen der Ätherlösung, Abdampfen des Lösungsmittels, Verreiben mit Petroläther und Umkristallisieren aus Ligroin erhält man 8.7 g (70%)  $\gamma,\gamma,\gamma$ -Trichlor- $\beta$ -acetoxy-buttersäure, Schmp. 98°,  $[\alpha]_{578}^{23}$ : -25.2° ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$ ).

[494/66]