

Ein neuer Zugang zu enantiomerenreinen β -Lactamen aus α -Aminosäuren durch präparative Anwendung der Isonitril-Nitril-Umlagerung

Klaus Haaf und Christoph Rüchardt*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Eingegangen am 4. September 1989

Key Words: β -Lactams / Isonitrile-nitrile rearrangement / α -Amino acids

A New Approach to Enantiomerically Pure β -Lactams from α -Amino Acids by Applying the Isonitrile-Nitrile Rearrangement

(*S*)-Phenylalanine (**1**) was converted into (*S*)-3-benzyl-2-azetidinone (**8b**) by a multistep reaction sequence. The key step of this approach is a stereospecific isonitrile-nitrile rearrange-

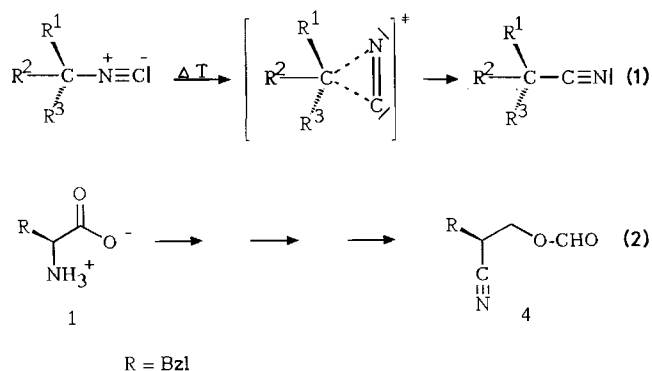
ment (**3** \rightarrow **4**) by flash pyrolysis, which may be performed in 20-g batches of **3**. An improved procedure for the preparation of (*S*)-Phenylalaninol (**2a**) is described.

Obwohl die klassische Isonitril-Nitril-Umlagerung¹⁾ als konzertierte, sigmatrope Umlagerung²⁾ unter vollständiger Retention der Konfiguration am beteiligten Kohlenstoffatom verläuft^{2,3)} (Gleichung 1), fand sie bisher in der stereoselektiven Synthese kaum Anwendung¹⁾. Dies liegt daran, daß die sigmatrope Umlagerung bei der Durchführung in Lösung von Konkurrenzreaktionen begleitet ist, die zu gleichem Produkt führen, aber über symmetrische, radikalische^{2b,4)} oder kationische^{2a)} Zwischenstufen verlaufen und somit Racemisierung bewirken. Da die konkurrierenden Reaktionstypen höherer als der ersten kinetischen Reaktionsordnung sind, lassen sie sich bei einer blitzpyrolytischen Durchführung der Reaktion^{3,1)} bei 585°C und 10⁻⁴ Torr vermeiden. Dieses Verfahren ermöglichte, wie erste Experimente zeigten³⁾, auch den Zugang zu enantiomerenreinem, geschütztem α -Benzyl- β -hydroxypropionitril **4** aus optisch aktivem (*S*)-Phenylalanin (**1**) (Gleichung 2).

β -Lactamstrukturen (2-Azetidinone) werden in einer Vielzahl pharmakologisch interessanter Stoffklassen (Monobaktame⁵⁾, Penicilline⁶⁾) gefunden. Sie sind auch als Synthone beim Aufbau macrocyclischer Strukturen⁷⁾ eingesetzt worden.

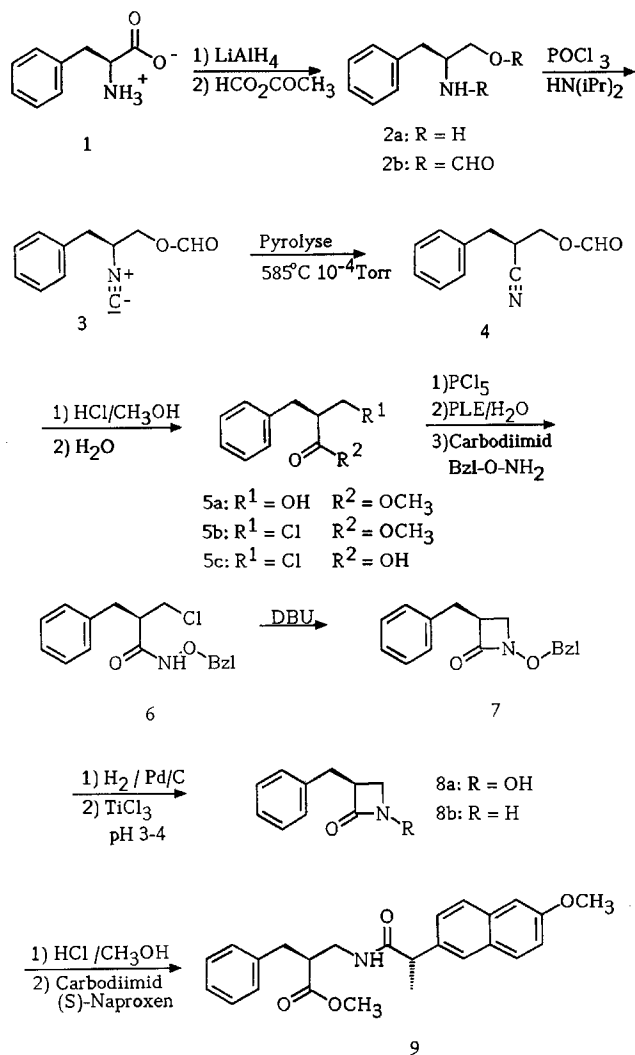
Racemisches 3-Benzyl-2-azetidinon ist nach einer Synthese von Gatti⁸⁾ zugänglich. Unser Syntheseweg (Schema 1) führte zu enantiomerenreinem (*S*)-3-Benzyl-2-azetidinon (**8b**) (ee > 99%).

Im Gegensatz zur dreistufigen Synthese³⁾ von (*S*)-Phenylalaninol (**2a**) aus (*S*)-Phenylalanin (**1**) gelang die Darstellung des enantiomerenreinen Aminoalkohols **2a** (ee > 99%, Ausb. 82%) in einstufiger, sowohl kürzerer und preisgünstiger als auch im 100-g-Maßstab durchführbarer Reduktion in THF mit LiAlH₄ (verbessert gegenüber Lit.⁹⁾). Essigsäure-ameisensäure-anhydrid¹⁰⁾ bewirkte eine erschöpfende Formylierung von **2a** (92%) zu [(*S*)-2-Formamido-3-phenylpropyl]-formiat³⁾ (**2b**) und Dehydratisierung des Formamids **2b** nach Ugi^{3,11)} lieferte dann in 84proz. Ausbeute das Isonitril **3**. Eine im 20-g-Maßstab durchführbare Blitzpyrolyse¹²⁾ bei 10⁻⁴ Torr und 585°C führte zu enantiomerenreinem (*R*)-2-Benzyl-3-(formyloxy)propionitril³⁾ (**4**) (71%), das nach Pinner¹³⁾ zu (*S*)-2-Benzyl-3-hydroxypropionsäure-methylester (**5a**) umgesetzt wurde (65%). Nach Austausch der Hydroxygruppe gegen Chlor (64%) mit PCl₅¹⁴⁾ wurde der Ester **5b** racemisierungsfrei mit Schweineleberesterase¹⁵⁾ mit 85% Ausbeute zur Carbonsäure **5c** hydrolysiert. Der folgende Syntheseweg zu enantiomerenreinem Azetidinon **8b** lehnte sich eng an das von Mattingly und Miller¹⁶⁾ entwickelte Hydroxamat-Verfahren an. Durch Carbodiimidkupplung der Säure **5c** mit *O*-Benzylhydroxylamin erhielt man in 91proz. Ausbeute den Hydroxamsäureester **6**, der mit DBU in THF bei 45°C durch intramolekulare Reaktion *N*-Benzyl-*o*-geschütztes Azetidinon **7** in 53proz. Ausbeute lieferte. Die hydrogenolytische Debenzylierung^{16b)} zu **8a** (96%) und die reduktive Dehydroxylierung^{16b)} (53%) mit TiCl₃ führte zu enantiomerenreinem (*S*)-3-Benzyl-2-azetidinon (**8b**).



Wir stellten uns die Aufgabe, diese Umsetzung zu optimieren, zu verallgemeinern und die Verwendung chiraler β -Hydroxynitrile als Synthesebausteine zu erproben. Wir berichten hier über eine neue, stereospezifische β -Lactamsynthese aus α -Aminosäuren am Beispiel von (*S*)-Phenylalanin (**1**).

Schema 1



Zur Kontrolle der Enantiomerenreinheit wurde das Aze-
tidinon **8b** acidolytisch in Methanol zum β -Aminomethyl-
ester geöffnet und dieser an der Aminogruppe mit (*S*)-Na-
proxen durch Carbodiimidkupplung acyliert. Es gelang, die
diastereomeren Amide **9** durch HPLC zu trennen. Das auf
gleichem Weg erzeugte Racemat **9** stand für Kontrollver-
suche zur Verfügung.

Die Synthese wurde unabhängig mit racemischem Ma-
terial durchgeführt, und es wurden im Rahmen der Opti-
mierung Variationen des Synthesewegs durchgeführt, auf de-
ren Ergebnisse an anderer Stelle¹⁷⁾ verwiesen wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Che-
mischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Herrn
Dipl.-Chem. C. v. Kessel danken wir für Vorversuche.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: 90 MHz, Varian EM 390; 250 MHz, Bruker WM 250;
400 MHz, Bruker AM 400; interner Standard: TMS. — IR: Perkin-
Elmer 457 und 398. — MS: Finnigan MAT 44 S. — Optische Dreh-
werte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer), 1-cm-Küvette. — Mikro-

analysen: Perkin-Elmer-Elemental-Analyser 240. — Schmelz-
punkte sind nicht korrigiert.

(*S*)-Phenylalaninol (**2a**): 17.4 g (105 mmol) (*S*)-Phenylalanin (**1**)
(Fa. Degussa) wurden bei 60°C in eine Suspension aus 10.0 g (263
mmol) LiAlH_4 in 200 ml wasserfreiem THF unter N_2 innerhalb von
30 min portionsweise eingetragen. Die Suspension enthielt 100 g
Glasperlen (Durchmesser 6 mm) und wurde mit einem KPG-Rühr-
er gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C und Entfernen der Glasperlen
hydrolysierte man durch Zutropfen von 10 ml H_2O , 7.5 ml 2 N
NaOH und anschließend 15 ml H_2O . Die Suspension filtrierte man
über eine D3-Glasbodenfritte, und den erhaltenen Niederschlag ex-
trahierte man dreimal mit siedendem Methanol. Die vereinigten
organischen Phasen wurden zur Entfernung der Metallsalze ein-
geengt, der Rückstand wurde in 200 ml Dichlormethan aufgenommen
und die Lösung mit MgSO_4 getrocknet. Nach zweimaligem
Umkristallisieren aus Cyclohexan erhielt man farblose Plättchen.
Ausb. 13.0 g (82%) (Racemat Lit.⁹⁾ 75%), Schmp. 91°C (Cyclo-
hexan) [Lit.¹⁸⁾ 92°C (Ligroin)], $[\alpha]_D^{20} = -24.6$ ($c = 3.10$ in Etha-
nol) (Lit.¹⁸⁾ $[\alpha]_D^{20} = -24.7$, $c = 3.0$ in Ethanol), $ee = 99.7\%$. —
¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.00$ (br. s, 3H, NH_2 , OH), 2.46–2.85 (AB-
Teil von ABX, $J_{AB} = 14$ Hz, 2H, Ar- CH_2CH -), 3.03–3.18 (m,
1H, CH), 3.34–3.68 (AB-Teil von ABX, $J_{AB} = 11$ Hz, 2H, CH_2O),
7.14–7.36 (m, 5H, aromatische H).

[(*S*)-2-Formamido-3-phenylpropyl]-formiat (**2b**): Eine Suspen-
sion von 2.00 g (13.2 mmol) **2a** in 20 ml wasserfreiem Toluol wurde
bei 10°C tropfenweise mit 20.7 g (235 mmol) Essigsäure-ameisen-
säure-anhydrid¹⁰⁾ versetzt und 4 h auf 80°C erhitzt. Nach Entfernen
des Lösungsmittels i. Vak. wurde der feste Rückstand aus Toluol
umkristallisiert. Ausb. 2.50 g (92%) (Lit.³⁾ 25%), Schmp. 92°C (To-
luol) [Lit.³⁾ 92°C (Benzol)], $[\alpha]_D^{20} = -8.70$ ($c = 1.00$ in Ethanol)
(Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{22} = -23.30$, $c = 0.854$ in Chloroform¹⁹⁾). — IR (KBr):
 $\tilde{\nu} = 3290$ cm⁻¹ (NH), 1705 (CO), 1655 (CONH), 1540 (CONH). —
¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.76$ –3.00 (AB Teil von ABX, $J_{AB} = 13$ Hz,
2H, CH_2 -Ar), 4.16 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, CH_2O), 4.48–4.64 (m, 1H,
CH), 5.78 (br. d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 7.58–7.35 (m, 5H, arom.
H), 7.86 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.15H, NH-CHO Z-Form), 8.07 (s, 1H,
O-CHO), 8.11 (s, 0.85H, NH-CHO E-Form).

[(*S*)-2-Isocyan-3-phenylpropyl]-formiat (**3**): Eine Lösung von
2.00 g (9.66 mmol) **2b** und 2.64 g (26.1 mmol) Diisopropylamin in
10 ml Dichlormethan wurde nach Lit.³⁾ mit 1.63 g (10.6 mmol)
Phosphoroxotrichlorid versetzt. Nach Extraktion mit Na_2CO_3 -Lö-
sung und Entfernen des Lösungsmittels chromatographierte man
mit 2.5 l Dichlormethan über 200 g Kieselgel und erhielt ein farb-
loses Öl. Ausb. 1.54 g (84%) (Lit.³⁾ 70%), $[\alpha]_D^{20} = -2.21$ ($c = 1.37$
in Chloroform) (Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{22} = -2.23$, $c = 1.370$ in Chloroform). —
IR (Film): $\tilde{\nu} = 2220$ cm⁻¹ (NC), 1725 (CO). — ¹H-NMR (CDCl_3):
 $\delta = 2.97$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2 -Ar), 3.94–4.09 (m, 1H,
CH-NC), 4.09–4.33 (AB-Teil von ABX, $J_{AB} = 12$ Hz, 2H,
CH- CH_2O), 7.17–7.40 (m, 5H, arom. H), 8.09 (s, 1H, CHO).

(*R*)-2-Benzyl-3-(formyloxy)propionitril (**4**): 1.00 g (5.92 mmol) **3**
pyrolysierte man bei 585°C und 10⁻⁴ Torr in einer Blitzpyrolyse-
apparat²⁰⁾ (Quarzrohr: $l = 50$ cm, $\varnothing = 2.4$ cm). Die Verdamp-
fungszeit betrug bei einer Luftbadtemperatur von 70°C 30 min.
Zur Reinigung chromatographierte man über 200 g Kieselgel mit
2.0 l Petrolether (Sdp. 30–50°C), erhielt 2-Cyan-3-phenyl-1-pro-
pen mit 13% Ausbeute und stellte dann auf Ether als Eluent um.
Man erhielt ein farbloses Öl. Die Reaktion konnte auch im 20-g-
Maßstab durchgeführt werden. Ausb. 0.79 g (71%) (Lit.³⁾ 74%),
 $[\alpha]_D^{20} = 7.48$ ($c = 1.03$ in Chloroform) (Lit.³⁾ $[\alpha]_D^{22} = 9.10$, $c =$
1.033 in Chloroform²¹⁾). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2242$ cm⁻¹ (CN), 1723
(CO). — ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.98$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H,
CHH-Ar), 3.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CHH-Ar), 3.08–3.24 (m,

Enantiomerenreine β -Lactame

1H, CH), 4.16–4.35 (AB-Teil von ABX, $J_{AB} = 11.2$ Hz, 2H, CH₂O), 7.17–7.39 (m, 5H, arom. H), 8.22 (s, 1H, CHO).

(*S*)-2-Benzyl-3-hydroxypropionsäure-methylester (**5a**): In eine trockene, methanolische Lösung von 7.09 g (37.5 mmol) **4** leitete man 2 h einen kräftigen HCl-Gasstrom ein, bis im Infrarotspektrum keine Nitrilbande mehr festgestellt werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvak. entfernt und der Rückstand in 70 ml halbkonz. Salzsäure und 70 ml Methanol aufgenommen. Nach 48stdg. Erhitzen auf 80°C entfernte man die Lösungsmittel im Wasserstrahlvak., nahm erneut in 40 ml Wasser auf und extrahierte mehrfach mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit MgSO₄ chromatographierte man das Produkt über 400 g Kieselgel mit 5.0 l Dichlormethan und erhielt ein klares Öl. Ausb. 4.6 g (64%), $[\alpha]_D^{20} = -17.2$ ($c = 1.00$ in Dichlormethan). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3420$ cm⁻¹ (OH), 1735 (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.23$ (br. s, 1H, OH), 2.59–3.08 (m, 3H, CH–CH₂–Ar), 3.47–3.82 (m, 2H, CH₂OH), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.00–7.31 (m, 5H, arom. H).

C₁₁H₁₄O₃ (194.2) Ber. C 67.84 H 7.30 Gef. C 68.02 H 7.24

(*R*)-2-Benzyl-3-chlorpropionsäure-methylester (**5b**): Zu 7.28 g (37.5 mmol) **5a** in 150 ml Dichlormethan gab man unter Eiskühlung 9.78 g (46.9 mmol) Phosphorpentachlorid und erwärmte anschließend 5 h auf Rückflußtemperatur. Dann kühlte man ab, gab 100 ml konz. Na₂CO₃-Lösung zu, ließ 2 h rühren und extrahierte abschließend mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit MgSO₄. Das Rohprodukt konnte durch Chromatographie mit 2.0 l Dichlormethan über 300 g Kieselgel gereinigt werden. Ausb. 5.2 g (65%), $[\alpha]_D^{20} = 5.50$ ($c = 1.00$ in Dichlormethan). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 1740$ cm⁻¹ (CO), 730 (C–Cl). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.84$ –3.09 (m, 3H, CH–CH₂–Ar), 3.55 bis 3.66 (m, 2H, CHCH₂Cl), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.00–7.38 (m, 5H, arom. H).

C₁₁H₁₃ClO₂ (212.5) Ber. C 62.15 H 6.13 Gef. C 62.40 H 6.11

(*R*)-2-Benzyl-3-chlorpropionsäure (**5c**): 4.73 g (22.3 mmol) **5b** wurden bei pH 7.5 in 100 ml deionisiertem Wasser mit 10 mg Schweineleberesterase (PLE, Fa. Boehringer) 10 h gerührt. Der pH-Wert wurde durch automatisches Zutitrieren von insgesamt 23 ml 1 N NaOH konstant gehalten. Die Reaktionslösung wurde mit wenigen ml 2 N NaOH versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und dann mit konz. Salzsäure angesäuert und erneut mit Dichlormethan extrahiert. Der bei der ersten Extraktion isolierte, unumgesetzte Methylester wurde wieder in gleicher Weise eingesetzt. Man erhielt nach zweifacher Wiederholung der Reaktion mit unumgesetztem Ester **5b** und nach Trocknen mit MgSO₄ ein blaßgelbes Öl. Ausb. 3.76 g (85%), $[\alpha]_D^{20} = 2.20$ ($c = 1.00$ in Dichlormethan). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3200$ –2400 cm⁻¹ (CO₂H), 1705 (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.83$ –3.16 (m, 3H, Ar–CH–CH₂), 3.53–3.96 (m, 2H, CH₂Cl), 7.13–7.35 (m, 5H, arom. H), 11.8 (s, 1H, CO₂H).

C₁₀H₁₁ClO₂ (198.7) Ber. C 60.46 H 5.58 Gef. C 60.40 H 5.56

(*R*)-2-Benzyl-3-chlorpropionhydroxamsäure-benzylester (**6**): 2.00 g (10.1 mmol) **5c** wurden zusammen mit 2.09 g (13.1 mmol) *O*-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid in einem Gemisch aus 70 ml Wasser und 70 ml THF gelöst. Die Zugabe von 5.79 g (30.2 mmol) [3-(Dimethylamino)propyl]ethylcarbodiimid-hydrochlorid-Lösung¹⁶⁾ in 10 ml THF geschah bei einem pH-Wert von 3.15, der durch Titrieren mit 1 N NaOH konstant gehalten wurde. Nach Ende der Zugabe ließ man die Reaktionslösung 10 h stehen. Nach dreifacher Extraktion mit Dichlormethan und anschließender Extraktion mit ges. NaCl-Lösung trocknete man mit MgSO₄ und erhielt nach Chromatographie über 200 g Kieselgel mit 3 l Dichlormethan ein farbloses Öl, das aus Dichlormethan/Petrolether (Sdp. 30–50°C) kristallisiert werden konnte. Ausb. 2.52 g (91%), Schmp. 54°C [Dichlormethan/Petrolether (Sdp. 30–50°C)], $[\alpha]_D^{20} = -54.2$

($c = 1.00$ in Dichlormethan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3220$ cm⁻¹ (NH), 1655 (CO), 720 (C–Cl). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.43$ –2.59 (m, 1H, CH₂CH–CH₂), 2.77–2.99 (AB-Teil von ABX, $J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, Ar–CH₂CH), 3.47–3.82 (AB-Teil von ABX, $J_{AB} = 10.5$ Hz, 2H, CHCH₂Cl), 4.65 und 4.79 (AB-Spektrum, $J_{AB} = 10.8$ Hz, 2H, Ar–CH₂O), 7.12–7.42 (m, 10H, arom. H), 8.22 (s, 1H, NH).

C₁₇H₁₈ClNO₂ (305.5) Ber. C 67.21 H 5.97 N 4.57
Gef. C 66.98 H 6.01 N 4.61

(*S*)-3-Benzyl-1-(benzyloxy)-2-azetidinon (**7**): Eine Lösung von 3.01 g (9.92 mmol) **6** in 180 ml wasserfreiem THF wurde unter Stickstoff bei Raumtemp. tropfenweise mit 2.23 ml (14.9 mmol) frisch destilliertem 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt. Nach 2stdg. Erwärmen auf 45°C ließ man bei Raumtemp. 8 h rühren, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und filtrierte zur Entfernung der Base über 20 g Kieselgel in Dichlormethan. Nach Entfernen des Lösungsmittels chromatographierte man über 300 g Kieselgel mit 8 l Dichlormethan. Nach Umkristallisieren aus Ether/Petrolether (Sdp. 30–50°C) erhielt man lange, flache Nadeln. Ausb. 1.41 g (53%), Schmp. 46°C [Ether/Petrolether (Sdp. 30–50°C)], $[\alpha]_D^{20} = 28.7$ ($c = 1.00$ in Dichlormethan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1750$ cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.75$ (dd, $J_{AB} = 14.4$, $J_{AC} = 8.8$ Hz, 1H, Ar–CH_AH_BCH_C), 2.91 (dd, $J_{DE} = 4.7$, $J_{DC} = 2.3$ Hz, 1H, CH_CCH_DH_E), 3.00 (dd, $J_{AB} = 14.4$, $J_{BC} = 4.9$ Hz, 1H, Ar–CH_AH_BCH_C), 3.09 (dtd, $J_{AC} = 8.8$, $J_{BC} = 4.93$, $J_{CD} = 2.34$, $J_{CE} = 5.2$ Hz, 1H, CH_AH_BCH_CCH_DH_EN), 3.24 (dd, $J_{DE} = 4.7$, $J_{CE} = 5.2$ Hz, 1H, CH_CCH_DH_EN), 4.38 und 4.78 (AB-Spektrum, $J_{AB} = 11.5$ Hz, 2H, Ar–CH₂O), 7.00–7.15 (m, 2H, CH–CH₂–Ar *H_{ortho}*), 7.15–7.40 (m, 8H, arom. H). – MS (CI Methan): m/z (%) = 268 (100) [M + 1]⁺.

C₁₇H₁₇NO₂ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24
Gef. C 76.58 H 6.51 N 5.08

(*S*)-3-Benzyl-1-hydroxy-2-azetidinon (**8a**): 1.41 g (5.28 mmol) **7** löste man in 150 ml Methanol, setzte 147 mg Pd/C 10proz. zu und hydrierte 1 h unter Normaldruck. Man filtrierte ab, entfernte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvak. und ließ den Rückstand kristallisieren. Das Produkt konnte nicht umkristallisiert werden und zerfiel innerhalb von 10 d. Die kristalline Substanz zeigte gleiche ¹H-NMR- und IR-Spektren wie die analysenreine, racemische Form. Ausb. 900 mg (96%). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3100$ cm⁻¹ (NH), 1755 (CO), 1717 (CO). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.84$ (dd, $J_{AB} = 13.9$, $J_{AC} = 8.5$ Hz, 1H, Ar–CH_AH_BCH_C), 3.15 (dd, $J_{AB} = 13.9$, $J_{BC} = 5.8$ Hz, 1H, Ar–CH_AH_BCH_C), 3.23 (dtd, $J_{AC} = 8.5$, $J_{BC} = 5.8$, $J_{DC} = 2.2$, $J_{EC} = 4.7$ Hz, 1H, CH_AH_BCH_CCH_DH_EN), 3.37 (dd, $J_{DC} = 2.2$, $J_{CE} = 4.7$, $J_{DE} = 4.9$ Hz, 1H, CH_CCH_DH_EN), 3.66 (dd, $J_{CE} = 4.7$, $J_{DE} = 4.9$ Hz, 1H, CH_CCH_DH_EN), 7.12–7.34 (m, 5H, arom. H), 9.66 (br. s, 1H, OH).

C₁₀H₁₁NO₂ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.90
Gef. C 67.55 H 6.26 N 7.95

(*S*)-3-Benzyl-2-azetidinon (**8b**): Zu einer Lösung von 623 mg (3.52 mmol) **8a** in 30 ml Methanol gab man 3.38 g (51.1 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser. 5.47 ml (7.04 mmol) einer 20proz. TiCl₃-Lösung in sauerstofffreiem Wasser wurde innerhalb von 10 min zugetropft. Die tiefviolette Lösung wurde zunächst sofort entfärbt, gegen Ende der Zugabe war sie graugrün. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. gab man die Suspension in 150 ml Essigester und extrahierte nach Abtrennen der wäßrigen Phase zweimal mit 35 ml 0.1 N NaOH und einmal mit 70 ml ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels wurden 505 mg (Rohausbeute) aus 10 ml Ether/Petrolether (Sdp. 30–50°C) umkristallisiert. Ausb. 350 mg (61%), Schmp. 104°C [Ether/Petrolether (Sdp. 30–50°C)], $[\alpha]_D^{20} = 69.8$ ($c = 1.00$ in Dichlormethan). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3150$ cm⁻¹ (NH), 1740 (CO),

1700 (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.94 (dd, J_{AB} = 14.7, J_{AC} = 9.5 Hz, 1H, Ar-CH_AH_BCH_C), 3.07 (dd, J_{CD} = 2.1, J_{DE} = 5.9 Hz, 1H, CH_CCH_DH_EN), 3.17 (dd, J_{AB} = 14.7, J_{BC} = 4.9 Hz, 1H, CH_AH_BCH_C), 3.38 (dd, J_{DE} = 5.9, J_{CE} = 6.3 Hz, 1H, CH_CCH_DH_EN), 3.54 (dtd, J_{CA} = 9.5, J_{CB} = 4.9, J_{CE} = 6.3, J_{CD} = 2.1 Hz, 1H, CH_AH_BCH_CCH_DH_EN), 5.87 (s, 1H, NH), 7.18–7.36 (m, 5H, arom. H).

C₁₀H₁₁NO (161.2) Ber. C 74.51 H 6.88 N 8.69
Gef. C 74.40 H 6.85 N 8.54

(S)-2-[(S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionylamino]methyl-3-phenylpropionsäure-methylester (**9**): In eine Lösung von 16.5 mg (102 μmol) **8b** in 3.0 ml trockenem Methanol wurde 10 min ein trockener HCl-Gasstrom geleitet. Im Anschluß wurde i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Den Rückstand löste man in 2.0 ml THF/H₂O (1:1) zusammen mit 71.1 mg (309 μmol) (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure [(S)-Naproxen]²²⁾ und gab portionsweise 84.9 mg (412 μmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Der pH-Wert wurde durch Titrieren mit 0.1 N NaOH zwischen 4 und 6 gehalten. Überschüssiges (S)-Naproxen und Dicyclohexylharnstoff entfernte man durch Filtrieren über 1.0 g Kieselgel mit 100 ml Dichlormethan. Auf eine Reinigung wurde verzichtet, da dies das Enantiomerenverhältnis verändern könnte. Ausb. 37 mg (88%). Unabhängig synthetisiertes¹⁷⁾ Racemat: IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm⁻¹ (NH), 1725 (CO), 1645 (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.54 (d, J = 10 Hz, 1.5H, C-CH₃), 1.58 (d, J = 10 Hz, 1.5H, C-CH₃), 2.60 bis 2.95 (m, 2H, CH₂-Ar), 2.85 (m, 1H, CH₃CH), 3.20–3.50 (m, 2H, NCH₂), 3.30 (s, 1.5H, CO₂CH₃), 3.45 (s, 1.5H, CO₂CH₃), 3.65 (quint, J = 7.5 Hz, 1H, CH₂CH-CH₂), 3.88 (s, 3H, Ar-OCH₃), 5.37 (s, 0.5H, NH), 5.43 (s, 0.5H, NH), 7.00–7.25 (m, 7H, arom. H), 7.35 (m, 1H, arom. H), 7.65 (m, 3H, arom. H). — Diastereomerenüberschuß (de) der chiralen Probe: HPLC (LiChrosorb Si 100 (250 · 4.6) (Fa. Chrompack): Flow 1.0 ml/min, n-Hexan (96%)/2-Propanol (4%), t_r 10.90 min (RS/SR) 0.5%, 11.94 min (SS/RR), 99.1%.

CAS-Registry-Nummern

1: 63-91-2 / **2a**: 3182-95-4 / **2b**: 69231-11-4 / **3**: 123542-71-2 / **4**: 123565-85-5 / **5a**: 123542-72-3 / **5b**: 123542-73-4 / **5c**: 123542-74-5 / **6**: 123542-75-6 / **7**: 123542-76-7 / **8a**: 123565-86-6 / **8b**:

123542-77-8 / **9**: 123542-78-9 / O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid: 2687-43-6 / (S)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionsäure: 22204-53-1 / 2-Cyan-3-phenyl-1-propen: 28769-48-4

- 1) ^{1a)} K. M. Maloney, B. S. Rabinovitch in *Isonitrile Chemistry* (I. Ugi, Ed.), Kapitel 3, Academic Press, New York 1971. — ^{1b)} H. M. Walborsky, M. P. Periasamy in *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Part 2, Suppl. C. (S. Patai, Z. Rapoport, Eds.), S. 835, Wiley Interscience, New York 1983.
- 2) ^{2a)} M. Meier, C. Rüchardt, *Chimia* **40** (1986) 238. — ^{2b)} M. Meier, C. Rüchardt, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 648. — ^{2c)} M. Meier, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3441.
- 3) M. Meier, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1.
- 4) M. Meier, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* **25** (1983) 4671.
- 5) ^{5a)} T. Matsuo, T. Sugawara, H. Masuya, J. Kawano, N. Noguchi, M. Ochiai, *Chem. Pharm. Bull.* **31** (1983) 1874. — ^{5b)} W. A. Slusarschik, T. Dejneka, E. R. Weaver, W. H. Koster, *Heterocycles* **21** (1984) 191.
- 6) R. B. Morin, M. Gorman, *Chemistry and Biology of β-Lactam Antibiotics*, Academic Press, New York 1982.
- 7) H. H. Wasserman, R. P. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3669.
- 8) E. Testa, A. Bonati, G. Pagani, E. Gatti, *Liebigs Ann. Chem.* **647** (1961) 92.
- 9) O. Vogl, M. Pöhm, *Monatsh. Chem.* **83** (1952) 541.
- 10) A. Behal, *Ann. Chim. Phys.* **2** (1900) 417.
- 11) R. Obrecht, R. Herman, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400.
- 12) R. F. C. Brown, *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry, Organic Chemistry, a Series of Monographs* (H. H. Wasserman, Ed.), Academic Press, New York 1980.
- 13) A. Pinner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16** (1883) 356.
- 14) J. L. Wood, L. Middlesworth, *J. Biol. Chem.* **179** (1949) 529.
- 15) ^{15a)} G. M. Whitesides, C. H. Wong, *Angew. Chem.* **97** (1985) 617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 617. — ^{15b)} M. Schneider, K. Laumen, E. H. Reimerdes, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 407.
- 16) ^{16a)} M. J. Miller, P. G. Mattingly, M. A. Morrison, I. F. Karvin, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7026. — ^{16b)} P. E. Mattingly, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 410.
- 17) K. Haaf, *Dissertation*, Univ. Freiburg, in Vorbereitung.
- 18) I. Iric, V. Spirka, K. Blaha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **33** (1961) 4008.
- 19) Da der Meßwert während der Messung stark schwankte, änderte man das Lösungsmittel. In Ethanol war die Messung unproblematisch.
- 20) Siehe Lit.¹²⁾ Figure 2.6., S. 28.
- 21) Die Abweichung ist möglicherweise auf apparative Ursachen zurückzuführen.
- 22) Isoliert aus „Naprosyn“, Fa. Grünental. A. Franck, *Dissertation*, Univ. Freiburg, 1985, S. 210.

[278/89]