

## Synthese von 1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinonen

Alexander Wiatschka und Karl-Hans Ongania\*

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie,  
Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Österreich

(Eingegangen 9. Oktober 1981. Angenommen 23. November 1981)

### *Synthesis of 1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinones*

The *N*-aryltioformimidates **4 a–e**, which may be obtained by *S*-alkylation of the thioformanilides **3 a–e**, react with chloroacetylchloride/triethylamine to yield the (3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-1-aryl-3-chloro-4-methylthio-2-azetidinones **5 a–e** and the formanilides **6 a–e**. Dehalogenation of **5 b–e** with tri-*n*-butyltinhydride yield the title compounds **7 b–e**. Hydrogenolysis of **7 b** and **7 c** yields **7 f** and **7 g**.

(*Keywords:* 1-Aryl-3-chloro-4-methylthio-2-azetidinones; 1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinones; Dehalogenation; *N*-Aryltioformimidates; Tri-*n*-butyltinhydride)

### Einleitung

Im Zuge von Arbeiten an tricyclischen  $\beta$ -Lactamsystemen suchten wir nach einem effizienten Weg zur Darstellung von *ortho*-substituierten 1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinonen. Da Acetylchlorid/Triethylamin<sup>1</sup> mit Thioimidsäureestern nicht zu 2-Azetidinonen reagiert und somit der direkte Zugang nach der *Sheehanschen*  $\beta$ -Lactamsynthese<sup>2</sup> — der Standardmethode zur Darstellung von 2-Azetidinonen mit Schwefelfunktionen in 4-Stellung — nicht möglich ist, versuchten wir die Säurechlorid-Imin-Reaktion mit den Thioimidsäureestern **4 a–e** und Chloroacetylchlorid/Triethylamin<sup>3</sup>. Die Dehalogenierung der dabei anfallenden 3-Chlor-substituierten 2-Azetidinone erwies sich als einzig brauchbarer Weg zur Darstellung von 1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinonen.

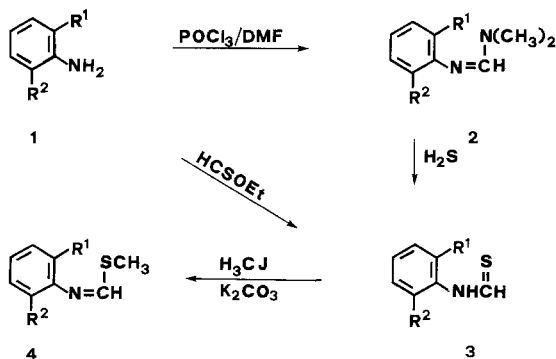
### Ergebnisse und Diskussion

#### *N*-Aryltioformimidsäureester **4 a–e**

**4 a–e** wurden durch *S*-Alkylierung der Thioformanilide **3 a–e**, welche nach zwei Methoden<sup>4,5</sup> aus den Anilinen **1 a–e** dargestellt wurden, synthetisiert. Während **1 a** und **1 b** glatt mit Thioameisen-

säureethylester<sup>4</sup> zu **3 a** und **3 b** reagieren, muß zur Synthese von **3 c—e** der Umweg über die *N,N*-Dimethylformamide **2 c—e** mit anschließender Verdrängung von Dimethylamin durch Schwefelwasserstoff<sup>5</sup> gewählt werden.

Schema 1



	$R^1$	$R^2$
a	H	$\text{OCH}_3$
b	H	$\text{OH}_2\text{CC}_6\text{H}_5$
c	$\text{OH}_2\text{CC}_6\text{H}_5$	$\text{OH}_2\text{CC}_6\text{H}_5$
d	H	$\text{S}(\text{CH}_3)_3$
e	H	$\text{SH}_2\text{CC}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_p$
f	H	$\text{OH}$
g	$\text{OH}$	$\text{OH}$

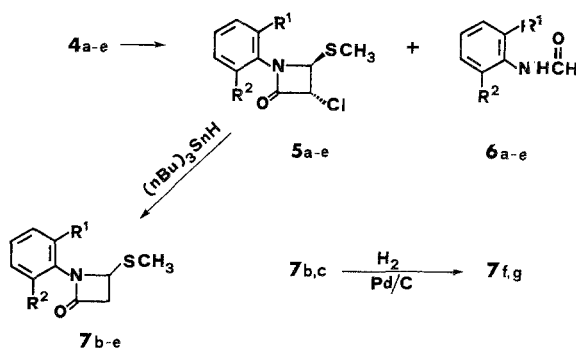
Die Alkylierung von **3 a—e** mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton ergibt quantitativ die Thioimidsäureester **4 a—e**, welche ohne Reinigung umgesetzt werden. Im IR-Spektrum verschwinden während der Reaktion die den Thioformaniliden zugehörigen Banden bei  $3\,500\text{—}3\,250\text{ cm}^{-1}$  (NH) und  $1\,530\text{—}1\,490\text{ cm}^{-1}$  (HCS), während die für die Thioimidsäureester charakteristische scharfe Bande bei  $1\,640\text{—}1\,610\text{ cm}^{-1}$  (C=N) neu auftritt. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist durch das Auftreten eines Singulett bei  $\delta = 2,3\text{—}2,5\text{ ppm}$  ( $\text{SCH}_3$ ), Fehlen des NH-Signales sowie einer Verschiebung des Formylprotons zu höherem Feld gekennzeichnet.

1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinone **7 b—g**

*Ortho*-substituierte *N*-Arylthioformimidsäureester sind bisher in der *Sheehanschen* Synthese nicht eingesetzt worden. Während die Säurechlorid-Imin-Reaktion mit 8-Methoxy-4*H*-3,1-benzothiazin, dem cyclischen Strukturanalogen zu **4 a**, versagt<sup>6</sup> — anstelle der Benzo-3,4-cephame wurde 2-Methylmercaptoformylanilin erhalten —, reagieren **4 a—e** mit Chloroacetylchlorid/Triethylamin in guten Ausbeuten zu den (3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-1-Aryl-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinonen **5 a—e**. Die Formanilide **6 a—e** und Methylmercaptan treten dabei als Nebenprodukte auf.

Die stereochemische Zuordnung der  $\beta$ -Lactame **5 a—e** erfolgt auf Grund der Kopplung der  $\beta$ -Lactamprotonen H-3 und H-4 im <sup>1</sup>H-NMR ( $J_{3,4} = J_{trans} = 2$  Hz).

Schema 2



Die 1-Aryl-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinone **5 b—d** werden mit Tri-*n*-Butylzinnhydrid problemlos zu **7 b—d** dehalogeniert. Bei der Reaktion **5 e** → **7 e** tritt neben der Dehalogenierung teilweise Homolyse<sup>7</sup> der *S*-Benzylbindung ein. Die Hydrogenolyse der Benzylreste in **7 b** und **7 c** führt zu **7 f** und **7 g**.

Das ABX-System der  $\beta$ -Lactamringprotonen H<sub>A</sub>-3, H<sub>B</sub>-3 und H<sub>X</sub>-4 in **7 b—g** weist folgende Kopplungskonstanten auf:  $J_{AB} = J_{gem} = 16$  Hz,  $J_{AX} = J_{cis} = 5$  Hz,  $J_{BX} = J_{trans} = 2$  Hz.

Die  $\beta$ -Lactame **5** und **7** zeigen im Massenspektrum analoge Primärfragmentation. Unter Lösung der 1,4- und 2,3-Bindung wird 2-Chlorvinyl-methylsulfid ( $M^+ - 108$ ) bzw. Methylvinylsulfid ( $M^+ - 74$ ) abgespalten.

## Die Reaktion 4 → 5 und 6

Die Bildung von Formamiden im Zuge der Säurechlorid-Imin-Reaktion an Thioformimidsäureester wurde, mit einer Ausnahme<sup>6</sup>, bisher nicht beobachtet. Da die direkte Reaktion von nicht umgesetzten **4** zu **6** auf Grund der Reaktionsführung und der Tatsache, daß **4** unter den Aufarbeitungsbedingungen nicht zu **6** reagiert, auszuschließen ist, stellen wir folgende Erklärung zur Diskussion.

Die Säurechlorid-Imin-Reaktion heterosubstituierter Essigsäurechloride folgt laut *Doyle*<sup>8</sup> und *Bose*<sup>1</sup> einem Acylierungs-Eliminierungsmechanismus und durchläuft dabei den postulierten pentacyclischen Übergangszustand **A**.

## Schema 3



Wir nehmen nun an, daß orthoständige Donorsubstituenten mit dem Carbonylkohlenstoff des acylierten *N*-Arylthioformimidsäureester koordinieren können und unter Ausbildung des Komplexes **B** die Bildung des Übergangszustandes **A** verhindern bzw. beeinträchtigen können. Modellbetrachtungen zeigen, daß in 8-Methoxy-4*H*-3,1-benzothiazin nach erfolgter Koordination zu **B** die Ausbildung von **A** nicht mehr möglich ist, während die offenkettigen Thioimidsäureester **4 a—e** infolge der frei drehbaren N—C-Arylchse dem Einfluß der Donorsubstituenten weitgehend ausweichen können. Wasserangriff am partiell positiv geladenen Formylkohlenstoff in **B** sollte unter Abspaltung von Methylmercaptan und gleichzeitiger Entacylierung zu den Formaniliden **6 a—e** führen.

## Dank

Wir danken der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, und dem Österreichischen Forschungsfonds für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden mit einem *Kofler*-Heizmikroskop der Firma Reichert bestimmt und sind nicht korrigiert. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Jeol JMN-PMX 60 in DCCl<sub>3</sub> mit Tetramethylsilan als innerer Standard, δ in ppm. IR-Spektren: Beckman Acculab 2. MS-Spektren: MAT 44/S, 70 eV, 170°.

Darstellung der Thioformanilide **3a–e**a) **3a** und **3b**

50 mmol **1<sup>8</sup>**, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, werden unter Rühren bei Raumtemp. innerhalb von 1 h zu einer Lösung von 55 mmol (4,95 g) Thioameisensäureethylester getropft. Nach beendeter Zugabe wird 16 h bei Raumtemp. weitergerührt. Die klare gelbe Lösung wird mit 2 *N*-HCl extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

<b>3</b>	Schmp. °C (umkrist. aus)	% Ausbeute
<b>a</b>	109 (Ethanol) Lit.: 109 <sup>10</sup>	86
<b>b</b>	104 (Ethanol)	83

2-Benzoyloxythioformanilid **3b**

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3 500 (NH), 1 530 cm<sup>-1</sup> (HNS).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 5,1 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6,7–7,5 (m, 9 H, Aromaten), 9,3 (breit, 1 H, NH), 9,8 (d, 1 H, CH, *J*<sub>CH,NH</sub> = 14 Hz, nach D<sub>2</sub>O-Austausch s). MS: *M*<sup>+</sup> = 243.

b) **3c–e**1. Formamidine **2c–e**

Zu einer Lösung von 5,83 (80 mmol) abs. DMF in 80 ml abs. Benzol werden unter Rühren bei Raumtemp. 4,95 (64 mmol) frisch dest. Phosphoroxychlorid gelöst in 80 ml abs. Benzol innerhalb von 0,5 h zugetropft. Anschließend werden 26,5 mmol **1<sup>11</sup>** gelöst in 80 ml abs. Benzol langsam zugetropft und das Gemisch 16 h lang gerührt. Die Hydrochloride von **2c** und **2d** werden abfiltriert und aus Ethanol/Ether umgefällt. Das ölige **2e**·HCl wird in Wasser gelöst, **2e** mit 2 *N*-Natronlauge freigesetzt und mit Toluol extrahiert. Nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird das Toluol im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Benzol/Petrol-ether 1/1 umkristallisiert.

*N*-(2,6-Dibenzoyloxyphenyl)-*N'*-dimethylformamidin·HCl **2c**·HCl

Schmp.: 123° (aus Ethanol/Ether), Ausb.: 90%.

IR (KBr): 1 690 (C=N), 1 620 cm<sup>-1</sup> (C=N freie Base).

<sup>1</sup>H-NMR (*d*<sub>6</sub>DMSO): δ = 3,23 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5,16 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 8,5 (d, 1 H, CH, nach D<sub>2</sub>O-Austausch s), 10,5 (d, 1 H, NH).

MS: freie Base *M*<sup>+</sup> = 360.

*N*-(2-*t*-Butylthiophenyl)-*N'*-dimethylformamidin·HCl **2d**·HCl

Schmp.: 144° (aus Ethanol/Ether), Ausb.: 85%.

IR (KBr): 1 695 (C=N), 1 630 cm<sup>-1</sup> (C=N freie Base).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 1,3 (s, 9 H, *t*-Bu), 3,0 [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6,7–7,63 (m, 5 H, CH, Aromaten).

MS: freie Base *M*<sup>+</sup> = 236.

*N*-Dimethyl-*N'*-[2-(4-methoxybenzylthio)-phenyl]formamidin **2e**

$C_{17}H_{20}N_2OS$  (300,42). Ber.: C 67,97, H 6,71, N 9,32, S 10,67.  
Gef.: C 67,61, H 6,70, N 9,32, S 10,82.

Schmp.: 125° (aus Benzol/Petrolether), Ausb.: 83%.

IR (KBr): 1620  $cm^{-1}$  (C=N).

$^1H$ -NMR:  $\delta = 3,0$  [s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3,73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 2 H, SCH<sub>2</sub>Ph), 6,63–7,2 (m, 8 H, Aromaten), 7,4 (s, 1 H, CHN).

2. Thioformanilide **3c–d**

25 mmol **2**·HCl (oder **2**) werden in 75 ml DMF gelöst, mit 25 ml Wasser und 6,2 ml (44 mmol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird 1 h lang ein kräftiger H<sub>2</sub>S-Strom durchgeleitet. Die Farbe der Lösung wechselt dabei von gelb nach grün. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 g Eis/Wasser gegossen und der gelbe Niederschlag abgetrennt und umkristallisiert.

2,6-Dibenzylthioformanilid **3c**

$C_{21}H_{19}NO_2S$  (349,44). Ber.: C 72,18, H 5,48, N 4,01, S 9,17.  
Gef.: C 72,26, H 5,58, N 4,00, S 9,25.

Schmp.: 110° (aus Ethanol), Ausb.: 58%.

IR (KBr): 3240 (NH), 1590 (C=C Aromat), 1520 (HCS), 1100  $cm^{-1}$  (OCH<sub>2</sub>Ph).

$^1H$ -NMR:  $\delta = 5,03$  (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6,6–7,56 (m, 13 H, Aromaten), 9,4 (breit, 1 H, NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar), 10,07 (d, 1 H, CH,  $J_{CH,NH} = 14$  Hz, nach D<sub>2</sub>O-Austausch s).

2-*t*-Butylthio-thioformanilid **3d**

$C_{11}H_{15}NOS_2$  (289,31). Ber.: C 63,12, H 7,22, N 6,69, S 15,32.  
Gef.: C 63,07, H 7,12, N 6,77, S 15,34.

Schmp.: 108° (aus Petrolether), Ausb.: 78%.

IR (KBr): 3240 (NH), 1500  $cm^{-1}$  (HCS).

$^1H$ -NMR:  $\delta = 1,2$  (s, 9 H, *t*-Bu), 6,86–7,56 (m, 4 H, Aromaten), 8,44 (d, 1 H, CH,  $J_{CH,NH} = 14$  Hz, nach D<sub>2</sub>O-Austausch s), 8,7 (breit, 1 H, NH).

2-(4-Methoxybenzylthio)-thioformanilid **3e**

$C_{15}H_{15}NOS_2$  (289,41). Ber.: C 62,25, H 5,22, N 4,84, S 22,16.  
Gef.: C 62,31, H 5,38, N 4,80, S 21,82.

Schmp.: 96° (aus Ethanol), Ausb.: 74%.

IR (CCl<sub>4</sub>): 3500 (NH), 1600 (C=C Aromat), 1500  $cm^{-1}$  (HCS).

$^1H$ -NMR:  $\delta = 3,66$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,8 (s, 2 H, SCH<sub>2</sub>Ph), 6,6–7,5 (m, 8 H, Aromat), 9,54 (breit, 1 H, NH), 9,66 (d, 1 H, CH,  $J_{CH,NH} = 14$  Hz, nach D<sub>2</sub>O-Austausch s).

Darstellung von **5a–e**

Zu einer Mischung von 15 mmol **3**, gelöst in 80 ml abs. Aceton, und 2,4 g (17 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird bei 20° unter Rühren eine Lösung von 2,87 g (20 mmol) Methyljodid in 50 ml abs. Aceton langsam

zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird bis zur vollständigen *S*-Methylierung weitergerührt (ca. 18–20 h). Nach Filtration von Kaliumcarbonat und Kaliumjodid wird das Lösungsmittel bei 30° im Vakuum abgezogen und der rohe Thioimidsäureester **4** in 200 ml abs. Benzol gelöst, mit 7,0 ml (47 mmol) Triethylamin versetzt und langsam unter Rühren in der Siedehitze eine Lösung von 2,46 ml (30,5 mmol) Chloracetylchlorid in 100 ml abs. Benzol innerhalb von 2 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird so lange weitergerührt, bis kein **4** mehr nachweisbar ist (DC-Kontrolle, ca. 2–3 h). Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 50 ml Wasser zugegeben und 5 min gerührt. Die Benzolphase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. **5** und **6** werden durch Mitteldruckchromatographie (Merck Silicagel 60, Methylchlorid) isoliert.

(3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-3-Chlor-1-(2-methoxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon **5a**

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S (257,74). Ber.: C 51,26, H 4,69, N 5,43, Cl 13,76, S 12,44.  
Gef.: C 51,32, H 4,67, N 5,38, Cl 13,74, S 12,52.

Schmp.: 93° (aus Petrolether), Ausb.: 61%.

IR (CCl<sub>4</sub>): 2 820 (SCH<sub>3</sub>), 1 780 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 2,0 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 3,8 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4,76 (d, 1 H, H-3, J<sub>3,4</sub> = 2 Hz), 5,28 (d, 1 H, H-4, J<sub>4,3</sub> = 2 Hz), 6,7–7,6 (m, 4 H, Aromaten).

MS: *m/e* (rel. Int.%) = 257 (1, M<sup>+</sup>), 149 (100, M<sup>+</sup>-ClCHCHSCH<sub>3</sub>), 134 (28), 120 (16), 108 (37,5, ClCHCHSCH<sub>3</sub>), 73 (5), 44 (4).

(3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-1-(2-Benzoyloxyphenyl)-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinon **5b**

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S (333,83). Ber.: C 61,16, H 4,83, N 4,20, Cl 10,62, S 9,60.  
Gef.: C 61,06, H 4,77, N 4,19, Cl 10,52, S 9,72.

Schmp.: 64° (aus Petrolether), Ausb.: 60%.

IR (KBr): 2 950 (SCH<sub>3</sub>), 1 780 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,98 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 4,73 (d, 1 H, H-3, J<sub>3,4</sub> = 2 Hz), 5,06 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,2 (d, 1 H, H-4, J<sub>4,3</sub> = 2 Hz), 6,83–7,6 (m, 9 H, Aromaten).

MS: *m/e* (rel. Int.%) = 333 (0,2, M<sup>+</sup>), 225 (9, M<sup>+</sup>-ClCHCHSCH<sub>3</sub>), 149 (8,6), 111 (8,7), 108 (5), 91 (100, Bz<sup>+</sup>), 71 (34), 69 (37), 57 (78,6).

(3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-1-(2,6-Dibenzoyloxyphenyl)-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinon **5c**

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>S (439,96). Ber.: C 65,52, H 5,04, N 3,18, Cl 8,06, S 7,29.  
Gef.: C 65,50, H 4,97, N 3,07, Cl 7,96, S 7,24.

Schmp.: 112° (Petrolether), Ausb.: 59%.

IR (KBr): 2 900 (SCH<sub>3</sub>), 1 780 (C=O), 1 590, 1 500 (C=O), 1 100 cm<sup>-1</sup> (O—CH<sub>2</sub>Ph).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,92 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 4,72 (d, 1 H, H-3, J<sub>3,4</sub> = 2 Hz), 5,01 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,23 (d, 1 H, H-4, J<sub>4,3</sub> = 2 Hz), 6,5–7,33 (m, 13 H, Aromaten).

MS: *m/e* (rel. Int.%) = 439 (0,5, M<sup>+</sup>), 331 (4,3, M<sup>+</sup>-108), 181 (3,7), 91 (100, Bz<sup>+</sup>), 65 (5), 39 (3).

(3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-1-(2-*t*-Butylthiophenyl)-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinon **5d**

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClNOS<sub>2</sub> (315,88). Ber.: C 53,23, H 5,74, N 4,43, Cl 11,22, S 20,30.  
Gef.: C 53,37, H 5,97, N 4,40, Cl 11,30, S 20,36.

Schmp.: 108 (Petrolether), Ausb.: 62%.

IR (KBr): 2 980 (CH<sub>3</sub>), 2 900 (SCH<sub>3</sub>), 1 780 cm<sup>-1</sup> (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,26$  (s, 9 H, *t-Bu*), 2,0 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 4,8 (d, 1 H, H-3,  $J_{3,4} = 2$  Hz), 5,96 (d, 1 H, H-4,  $J_{4,3} = 2$  Hz), 7,1—7,76 (m, 4 H, Aromaten).

MS:  $m/e$  (rel. Int.%) = 315 (1,  $M^+$ ), 259 [1,4,  $M^+ - \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 223 (2,1, 259-HCl), 212 (1,8, 259- $\text{SCH}_3$ ), 207 (2,7,  $M^+ - 108$ ), 151 (100), 108 (35,4), 57 (100), 41 (20).

(3*R*,4*S*|3*S*,4*R*)-3-Chlor-1-[2-(4-methoxybenzylthio)-phenyl]-4-methylthio-2-azetidion **5e**

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}_2$  (379,92). Ber.: C 56,90, H 4,77, N 3,68, Cl 9,33, S 16,88.  
Gef.: C 56,96, H 4,82, N 3,65, Cl 9,25, S 16,87.

Schmp.: 78° (aus Petrolether), Ausb.: 61%.

IR (KBr): 2 850 ( $\text{SCH}_3$ ), 1 770  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,99$  (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 3,7 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,99 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2Ph$ ), 4,73 (d, 1 H, H-3,  $J_{3,4} = 2$  Hz), 5,5 (d, 1 H, H-4,  $J_{4,3} = 2$  Hz), 6,6—7,5 (m, 8 H, Aromaten).

MS:  $m/e$  (rel. Int.%) = 379 (3,  $M^+$ ), 271 (4,  $M^+ - 108$ ), 182 (5), 151 (6), 135 (7), 121 (100), 108 (3), 77 (4).

<b>6</b>	Schmp. °C (umkrist. aus)	% Ausbeute
<b>a</b>	84 (Lit. 84 <sup>12</sup> )	10
<b>b</b>	78 (Lit. 76 <sup>13</sup> )	9
<b>c</b>	140 (Ethanol)	22
<b>d</b>	108 (Ethanol)	8
<b>e</b>	117 (Ethanol 50%ig)	11

2,6-Dibenzylxyloxyformanilid **6c**

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (333,39). Ber.: C 75,66, H 5,74, N 4,20.  
Gef.: C 75,41, H 5,83, N 4,19.

IR (KBr): 3 260 (NH), 1 660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 5,0$  (s, 4 H,  $\text{OCH}_2Ph$ ), 6,6—7,6 (m, 13 H, Aromaten), 8,73 (s, 1 H, CH), 8,9 (breit, 1 H, NH).

2-(*t*-Butylthio)-formanilid **6d**

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOS}$  (209,31). Ber.: C 63,12, H 7,22, N 6,69, S 15,32.  
Gef.: C 63,07, H 7,12, N 6,77, S 15,34.

IR (KBr): 3 210 (NH), 1 655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1,3$  (s, 9 H, *t-Bu*), 7,0—7,9 (m, 4 H, Aromaten), 8,5 (s, 1 H, CH), 8,66 (breit, 1 H, NH).

[2-(4-Methoxybenzyl)-thio]-formanilid **6e**

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  (273,34). Ber.: C 65,90, H 5,53, N 5,12.  
Gef.: C 65,94, H 5,77, N 5,09.

IR (KBr): 3 230 (NH), 1 650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -Aceton):  $\delta = 3,7$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,0 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2Ph$ ), 6,66—7,5 (m, 8 H, Aromaten), 8,4 (breit, 1 H, NH), 8,5 (s, 1 H, CH).



Dehalogenierung von **5b–e** → **7b–e**

10,0 mmol **5** werden in 80 ml abs. Benzol gelöst, mit 3,6 g (12 mmol) Tri-*n*-Butylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutyronitril versetzt und unter Stickstoff bis zur vollständigen Dehalogenierung (1–2 h) gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der ölige Rückstand in 30 ml abs. Acetonitril gelöst und zur Entfernung der Zinnverbindungen 3mal mit je 10 ml *n*-Hexan extrahiert. Das Acetonitril wird im Vakuum abdestilliert und das verbleibende **7** umkristallisiert.

1-(2-Benzoyloxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon **7b**

$C_{17}H_{17}NO_2S$  (299,39). Ber.: C 68,20, N 4,68, S 10,71.  
Gef.: C 68,28, N 4,75, S 10,79.

Schmp.: 68° (aus Petrolether), Ausb.: 95%.

IR (KBr): 2910 (SCH<sub>3</sub>), 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,99 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 3,16 (AB-Teil des ABS-Systems, 2 H, H-3), 5,06 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,2 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,83–7,66 (m, 9 H, Aromaten).

MS: *m/e* (rel. Int.%) = 299 (1,5, M<sup>+</sup>), 252 (1), 225 (48, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CHSCH<sub>3</sub>), 119 (16), 101 (15), 91 (100, Bz<sup>+</sup>), 74 (20, CH<sub>2</sub>CHSCH<sub>3</sub>), 65 (18).

1-(2,6-Dibenzoyloxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon **7c**

$C_{24}H_{23}NO_3S$  (405,51). Ber.: C 71,09, H 5,72, N 3,45, S 7,91.  
Gef.: C 70,99, H 5,55, N 3,40, S 7,87.

Schmp.: 121° (aus Petrolether), Ausb.: 95%.

IR (KBr): 2900 (SCH<sub>3</sub>), 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,9 (3, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 3,13 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H, H-3), 5,06 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5,23 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,46–7,6 (m, 13 H, Aromaten).

MS: *m/e* (rel. Int.%) = 331 (1,75, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CHSCH<sub>3</sub>), 181 (5), 121 (9), 91 (100, Bz<sup>+</sup>), 74 (2), 65 (6), 57 (9), 39 (8).

Chemische Ionisation (Isobutan): M + 1 = 406.

1-(2-*t*-Butylthiophenyl)-4-methylthio-2-azetidinon **7d**

$C_{14}H_{19}NOS_2$  (281,43). Ber.: C 59,75, H 6,81, N 4,91, S 22,78.  
Gef.: C 59,70, H 6,90, N 4,95, S 22,68.

Schmp.: 90° (aus Petrolether), Ausb.: 90%.

IR (KBr): 2900 (SCH<sub>3</sub>), 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,53 (s, 9 H, *t*-Bu), 1,98 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 3,4 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H, H-3), 5,98 (X-Teil, 1 H, H-4), 7,2–7,66 (m, 4 H, Aromaten).

MS: *m/e* (rel. Int.%) = 281 (1,2, M<sup>+</sup>), 225 [3, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 207 (11, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CHSCH<sub>3</sub>), 151 (92), 101 (32), 74 (48, CH<sub>2</sub>CHSCH<sub>3</sub>), 57 (100, *t*-Bu<sup>+</sup>), 41 (48).

1-[2-(4-Methoxybenzylthio)-phenyl]-4-methylthio-2-azetidinon **7e**

$C_{18}H_{19}NO_2S_2$  (345,48). Ber.: C 62,58, H 5,54, N 4,05, S 18,56.  
Gef.: C 62,55, H 5,75, N 4,01, S 18,52.

Schmp.: 75° (aus Ether/Petrolether 1/1), Ausb.: 78%.

IR (KBr): 2900 (SCH<sub>3</sub>), 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,98 (s, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 3,2 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H, H-3), 3,76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4,0 (s, 2 H, SCH<sub>2</sub>Ph), 5,5 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,6–7,5 (m, 8 H, Aromaten).

MS:  $m/e$  (rel. Int.%) = 345 (2,  $M^+$ ), 271 (3,  $M^+ - \text{CH}_2\text{CHSCH}_3$ ), 242 (3), 135 (6), 121 (100), 91 (10), 74 (12), 51 (8).

#### Debenzylierung von **7b** und **7c**

10,0 mmol **7b** bzw. **7c** werden in säurefreiem Essigester über 10% Pd/C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum bei 30° abdestilliert und der Rückstand aus Petrolether bzw. Benzol umkristallisiert.

#### 1-(2-Hydroxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon **7f**

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$  (209,26). Ber.: C 57,40, H 5,30, N 6,69, S 15,32.  
Gef.: C 57,35, H 5,43, N 6,66, S 15,30.

Schmp.: 65° (aus Petrolether), Ausb.: 92%.

IR (KBr): 3 150 (OH verbrückt), 1 730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3 620 (OH frei), 1 770  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 2,0 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 3,26 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H, H-3), 5,1 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,7—7,2 (m, 4 H, Aromaten), 9,1 (s, 1 H, OH).

MS:  $m/e$  (rel. Int.%) = 209 (20,  $M^+$ ), 135 (70,  $M^+ - 74$ ), 120 (53), 118 (22), 101 (58), 91 (22), 74 (100,  $\text{CH}_2\text{CHSCH}_3$ ).

#### 1-(2,6-Dihydroxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon **7g**

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  (225,26). Ber.: C 53,32, H 4,92, N 6,22, S 14,23.  
Gef.: C 53,63, H 5,06, N 6,36, S 14,22.

Schmp.: 131° (aus Benzol), Ausb.: 90%.

IR (KBr): 3 190 (OH verbrückt), 1 700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

IR (0,05%ig in  $\text{CHCl}_3$ ): 3 640 (OH frei), 1 750  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 1,99 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 3,3 (AB-Teil des ABX-Systems, 2 H, H-3), 5,15 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,6—7,3 (m, 3 H, Aromaten), 9,5 (s, 2 H, OH).

MS:  $m/e$  (rel. Int.%) = 225 (20,  $M^+$ ), 177 (31), 151 (75,  $M^+ - 74$ ), 135 (33), 101 (100), 74 (70), 47 (68).

### Literatur

- <sup>1</sup> Bose A. K., Chiang Y. H., Manhas M. S., Tetrahedron Lett. **1971**, 3167; **1972**, 4091.
- <sup>2</sup> Sheehan J. C., Ryan J. J., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1204, 4367 (1951).
- <sup>3</sup> Bachì H. D., Goldberg O., J. C. S. Chem. Commun. **1972**, 319.
- <sup>4</sup> Mayer R., Orgis J., Z. Chem. **4**, 457 (1964).
- <sup>5</sup> Brederek H., Gompper R., Klemm K., Rempfer H., Chem. Ber. **92**, 844 (1959); Lattrell R., Lohaus G., Liebigs Ann. Chem. **1974**, 870.
- <sup>6</sup> Ludescher H., Inauguraldissertation, Univ. Innsbruck, 1979.
- <sup>7</sup> Pang M., Becker E. J., J. Org. Chem. **29**, 1948 (1964).
- <sup>8</sup> Doyle T. W., Can. J. Chem. **55**, 468 (1977).
- <sup>9</sup> Ek A., Witkop B., J. Amer. Chem. Soc. **76**, 5582 (1954).
- <sup>10</sup> Gribble G. W., Bousquet F. P., Tetrahedron **27**, 3785 (1971).
- <sup>11</sup> Wiatschka A., Diplomarbeit, Univ. Innsbruck, 1979; Roger R., Lechartier J. P., Demerseman P., Bull. Soc. Chim. France **1973**, 3017.
- <sup>12</sup> Sugawara S., Shigehane H., J. Pharm. Soc. Japan **62**, 531 (1942).
- <sup>13</sup> Higginbottom R., Suschitzky H., J. Chem. Soc. **1962**, 2367.