

Synthese von 3,3a-Dihydro-2H,5H-azeto[2,1—b]benzo[d]1,3-oxazin-2,5-dionen, 2. Mitt.¹

Karl-Hans Ongania* und Josef Egerbacher

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

(Eingegangen 1. Oktober 1984. Angenommen 3. Dezember 1984)

Synthesis of 3,3 a-Dihydro-2H-5H-azeto[2,1—b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-diones, II

Starting from the thioformimidates **4 a, b, c** and substituted acetylchlorides, the 3 *R**/4 *S** 4-methylthio-2-azetidionones **5, 13 a, b, c** are synthesized. **5** is dehalogenated to **6**. Debenzylation of **6** leads to **7** and **10**, which undergo ring closure to **9** and **12** by the action of chlorine in *DME*. Hydrazinolysis of **13 a, b, c** and acylation of the intermediates **14 a, b, c** afford **15 a, b, c**. Removal of the protective groups leads to **16 d, e, f**. The diastereomeric mixtures **17 d, e, f**, which are obtained by the chlorolysis of **16 d, e, f**, undergo ring closure to the 3 *R**/4 *S** isomers of the title compounds **18 d, e, f** either spontaneously or by action of silvertetrafluoroborate/silveroxide. Chlorolysis of **19** yields the diastereomeric mixture **20**. Treatment of **20** with silvertetrafluoroborate/silveroxide gives **21** and **22**.

[*Keywords:* 1-(Carboxyaryl)-4-methylthio-3-phenoxyacetylamino-2-azetidionones; 1-(Carboxyaryl)-4-methylthio-3-phthalimido-2-azetidionones; Chlorolysis; Silveroxide; Silvertetrafluoroborate]

Einleitung

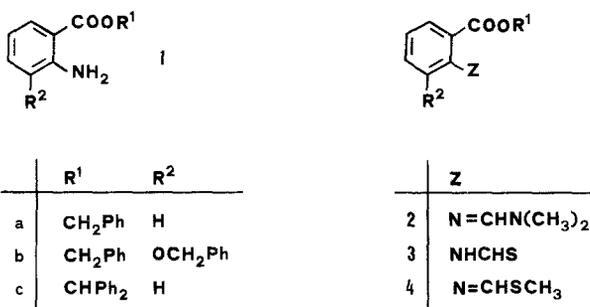
Oxacephame, die Oxaanaloge der Cephalosporine, sind auf Grund ihrer antibakteriellen Wirkung von Interesse². Die 3,3 a-Dihydro-2H,5H-azeto[2,1—b]benzo[d]1,3-oxazin-2,5-dione, über deren Synthese wir vor kurzem berichteten¹, sind Oxacephamanaloga mit Cycloacylanteilstruktur in denen die Δ^3 Doppelbindung durch Anellierung mit einem Aromaten ersetzt wurde. In dieser Arbeit behandeln wir die Synthese der

* Herrn Professor Dr. Hermann Bretschneider zum 80. Geburtstag gewidmet.

9-Hydroxy-, 3-Phenoxyacetyl-amino- und 9-Hydroxy-3-phenoxyacetyl-amino-Derivate **12**, **18d** und **18f**. In **12** und **18f** ist außerdem der 4-Carboxyrest der Oxacephame durch phenolisches Hydroxyl substituiert.

Ergebnisse und Diskussion

4b, c wurden analog **4a**¹ durch S-Alkylierung der Thioformamide **3b, c**, welche aus den Anthranilsäureestern **1b, c** über die *N,N*-Dimethylformamidine **2b, c** mit anschließender Verdrängung von Dimethylamin durch Schwefelwasserstoff dargestellt wurden, synthetisiert.



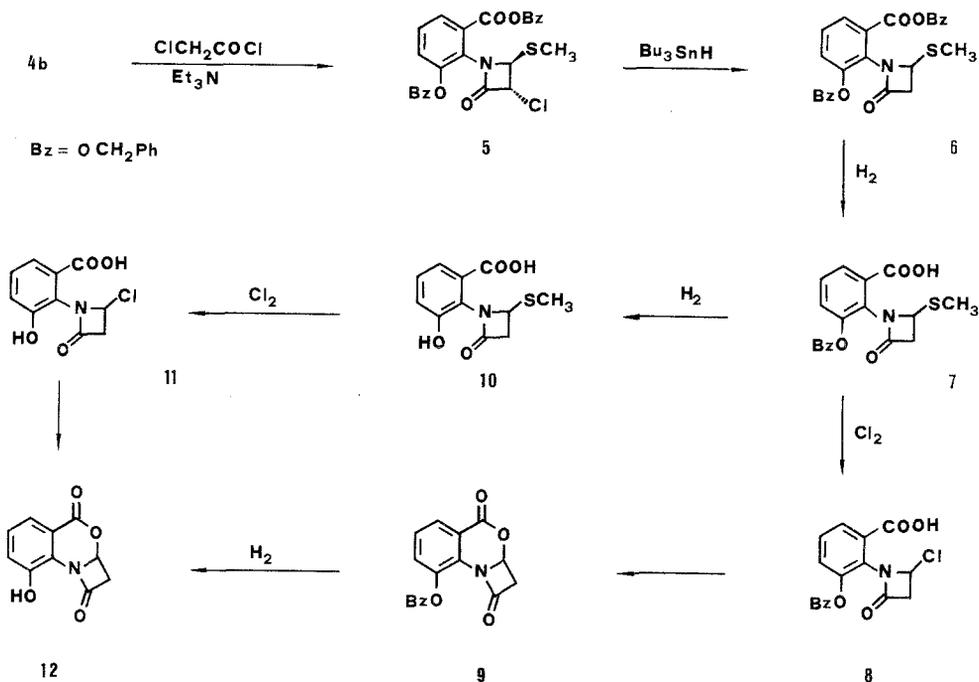
Die Alkylierung von **3a, b, c** mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton ergibt quantitativ die Thioimidsäureester **4a, b, c** welche ohne weitere Reinigung umgesetzt werden.

3,3a-Dihydro-2H,5H-9-hydroxy-azeto[2,1-b]benzo[d]1,3-oxazin-2,5-dion (12)

4b reagiert mit Chloracetylchlorid/Triethylamin stereospezifisch zum 3*R**/4*S**-Isomeren **5**, welches anschließend zu **6** dehalogeniert¹ wird. Die Abnahme der Benzylreste erfolgt hydrogenolytisch über Palladium/Kohle in einem Schritt (**6** → **10**). Versuche zur selektiven Freisetzung der Säure **6** → **7** führen zu einem nicht trennbaren Gemisch aus **7** und **10** (Produktverteilung **7** > **10**). **10** wird mit Chlor in *DME* in das 4-Chlorderivat **11** übergeführt, welches bei 30° rasch ohne Basenzusatz unter HCl-Abspaltung zu **12** cyclisiert. Analog reagiert das Gemisch aus **7** und **10** über **8** und **11** zu **9** und **12**. **9** und **12** werden säulenchromatographisch getrennt. Hydrogenolyse von **9** ergibt **12**.

Die Cyclisierung **8** → **9** bzw. **11** → **12** ohne Basenzusatz steht im Einklang mit Beobachtungen von Sheehan³, wonach 4-Chlorazetidinone direkt mit Carbonsäuren und Alkoholen zu den entsprechenden 4-Acyloxy bzw. Alkoxyderivaten reagieren.

Der Ringschluß **10** → **12** mit Quecksilberoxid in *DME*¹ ist hier nicht zielführend, da der aromatische Ring in **10** durch die Hydroxylgruppe für eine Kernmercurierung aktiviert ist.

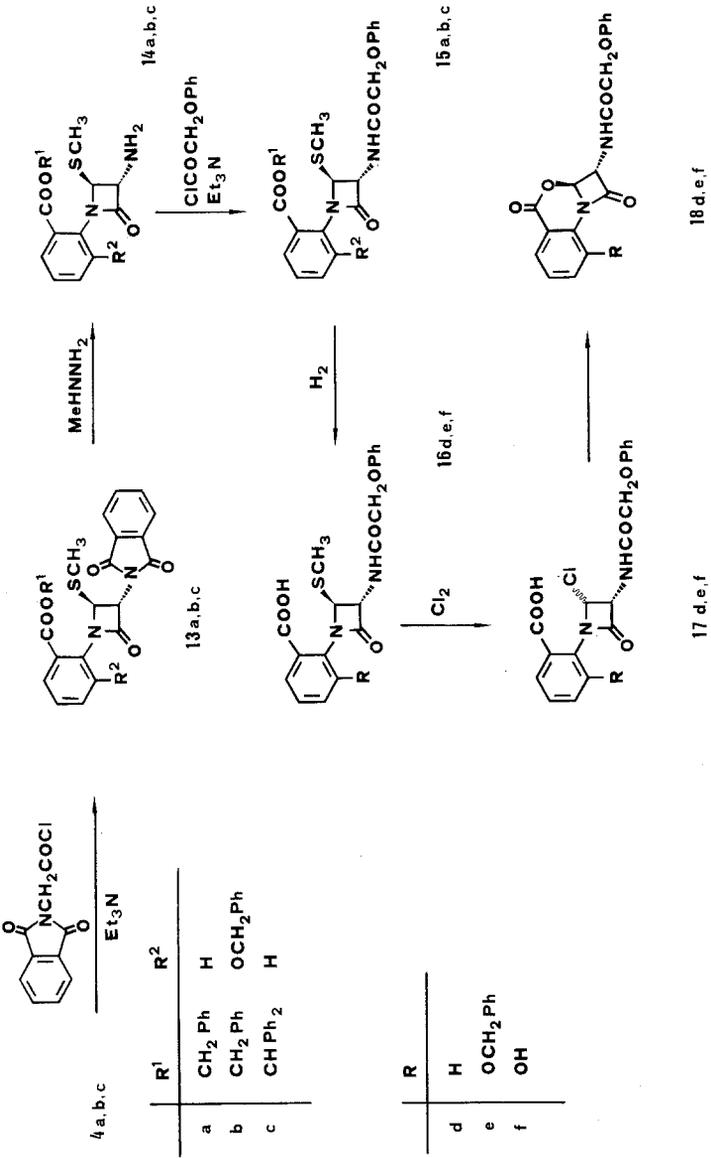


Die Protonen H-3 und H-3a in **9** und **12** zeigen im ¹H-NMR das erwartete NMX-System. Im MS werden die zwei bereits beschriebenen¹ Fragmentierungsrichtungen beobachtet.

3-Phenoxyacetylaminoderivate **18 d, e, f**

Die Säurechlorid/Imin-Reaktion mit Thioimidsäureestern ist die Standardmethode zur Darstellung von 4-Thioalkyl-2-azetidinonen. Hierbei zielen insbesondere der Einsatz von Phthalimido- und Azidoacetylchlorid auf eine direkte Einführung eines Stickstoffatoms in Position 3 des β -Lactamringes. Die Protonen der stereogenen Zentren 3 und 4 sind jedoch immer *E*-ständig⁴. Der Zugang zur *Z*-Reihe ist nur durch Azidaustausch von potenten Fluchtgruppen in 3-Stellung unter Inversion⁵ möglich.

Die Chlorolyse von 4-Methylthio-2-azetidinonen und die Folgereaktionen der 4-Chlorderivate verlaufen laut Lit.⁶ höchstwahrscheinlich über



einen Eliminations-Additionsmechanismus. Da also auf jeden Fall bei der Chlorolyse die Bildung von Diastereomeren erwartet werden muß, wählten wir die leicht zugänglichen 3 $R^*/4 S^*$ -4-Methylthio-3-phthalimido-2-azetidinone **13 a, b, c** als Startmaterial.

4 a, b, c werden mit Phthalimidoacetylchlorid/Triethylamin stereospezifisch in die 3 $R^*/4 S^*$ -Isomeren **13 a, b, c** ($J_{3,4} = J_E = 2$ Hz) übergeführt. Die Abnahme des Phthaloylrestes mit Methylhydrazin⁷ ergibt die 3-Aminoazetidinone **14 a, b, c**, welche sofort mit Phenoxyacetylchlorid/Triethylamin zu **15 a, b, c** acyliert werden.

Die Abnahme der Benzylschutzgruppen in **15 a, b** zu **16 d, e, f** erfolgt hydrogenolytisch über Palladium/Kohle. Der Weg über den Benzhydryl-ester **15 c** und anschließende Esterspaltung mit Trifluoressigsäure bei 0° erwies sich auf Grund der Säurelabilität der 4-Methylthio-2-azetidinone als wenig effizient.

Die selektive Hydrierung **15 b** → **16 e** führt wiederum zu einem nicht trennbaren Gemisch (Produktverteilung **16 e** > **16 f**). Das Gemisch aus **16 e** und **16 f** kann jedoch analog dem Gemisch aus **7** und **10** weiter umgesetzt werden.

Die Chlorolyse von **16 d, e, f** führt zu **17 d, e, f** einem Diastereomeren-gemisch (Produktverteilung 3 $R^*/4 S^* = E \gg 3 R^*/4 R^* = Z$). Die Bestimmung der Produktverteilung erfolgt mittels ¹H-NMR. Die stereochemische Zuordnung wird anhand der vicinalen Kopplung der Protonen H-3 und H-4 ermittelt: $J_E \leq 2$ Hz, $J_Z \geq 5$ Hz. Während der Reaktion **16** → **17** verschwindet das Singulett bei 2.0 ppm (SCH₃). Das Azetidinonproton H-4 wird im 3 $R^*/4 S^* = E$ -Isomeren von **17** um 0.9–1.2 ppm, im 3 $R^*/4 R^* = Z$ -Isomeren von **17** um 0.6–0.8 ppm bezogen auf das 3 $R^*/4 S^* = E$ -Isomere **16** zu tieferem Feld verschoben.

Die Cyclisierung der Diastereomeren-gemische **17 d, e, f** führt ausschließlich zum 3 $R^*/4 S^* = E$ -Isomeren **18 d, e, f**. Während **17 e, f** analog **8** → **9** bzw. **11** → **12** rasch zu **18 e, f** ringschließen, reagiert **17 d** nur mit AgBF₄/Ag₂O in guten Ausbeuten zu **18 d**. Ohne Silbersalzzusatz überwiegt die intermolekulare Acylalbildung. Die Hydrogenolyse von **18 e** über Palladium/Kohle ergibt **18 f**.

Für die Bevorzugung der intramolekularen Acylalbildung bei der Reaktion **17 e, f** → **18 e, f** ohne Basenzusatz stellen wir auf Grund von Modellbetrachtungen folgende Erklärung zur Diskussion: Hydroxy- bzw. Alkoxy-substituenten in Position 6 des aromatischen Teils von **17** beeinträchtigen die freie Drehbarkeit um die N-Arylaxchse und begünstigen damit eine für die Cyclisierung geeignete Konformation.

Die stereochemische Zuordnung von **18 d, e, f** erfolgt anhand der Kopplung der vicinalen Protonen H-3 und H-3a im ¹H-NMR: $J_{3,3a} = J_E < 2$ Hz. Im MS zeigen **18 d, e, f** im Gegensatz zu **9** und **12** nur bei chemischer Ionisation stabile Molekularpeaks ($M^+ + 1$). In allen Fällen

tritt die erwartete Primärfragmentation ($M^+ + 1$)-Phenoxyacetylaminoketen (191) auf.

Die Tatsache, daß das 3 $R^*/4 S^*$, 3 $R^*/4 R^*$ -Isomerengemisch **17** einheitlich zum 3 $R^*/4 S^*$ Isomeren **18** cyclisiert — die Gesamtreaktion **16** → **18** also unter Retention verläuft — veranlaßte uns, die Chlorolyse verschiedener 3 $R^*/4 S^*$ 1-Aryl-4-methylthio-2-azetidinone in Abhängigkeit vom Substituenten in 3-Stellung zu untersuchen.

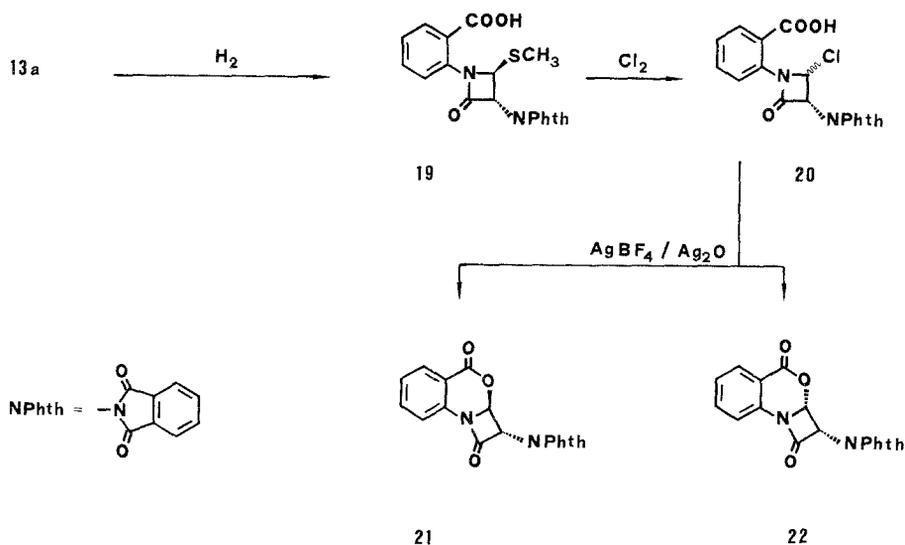
Tabelle 1. Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$

R^1	R^2	R^3	%	%	
CH_2Ph	H	$\text{NHCOCH}_2\text{OPh}$	90	10	
CH_2Ph	OCH_2Ph	NHCOCH_2Ph	90	10	
CH_2Ph	OCH_2Ph	Cl	72	28	
CH_2Ph	OCH_2Ph	OCH_3	70	30	
CH_2Ph	H	Phthalimido	58	42	
H	H	Phthalimido	55	45	

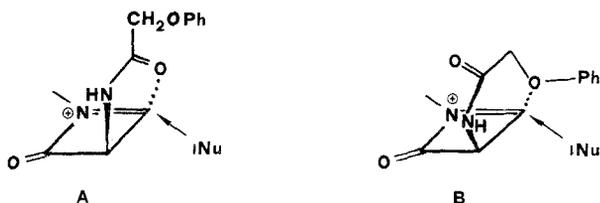
Die in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß die Reaktion in allen Fällen zu Isomerengemischen führt, wobei das 3 $R^*/4 S^*$ -Isomere überwiegt. Die Stereoselektivität wird vom Substituenten in 3-Stellung beeinflusst. Die deutlich geringere sterische Induktion des Phthalimidorestes gegenüber dem Phenoxyacetylaminorest wird auch bei der Cyclisierung von **20** beobachtet und sollte prinzipiell den Zugang in die 3 $R^*/4 R^*$ -Reihe ermöglichen.

Das durch Chlorolyse von **19** erhältliche Diastereomerengemisch **20** reagiert mit Silbertetrafluorborat/Silberoxid in Methylenchlorid zu einem 80:20 Diastereomerengemisch **21** und **22**. Eine Trennung ist auf Grund der geringen R_f -Unterschiede nicht möglich. Das reine 3 $R^*/4 S^*$ -Isomere **21** wird durch Mehrfachkristallisation aus 50%igem Acetonitril rein erhalten.

Die hohe sterische Induktion der Phenoxyacetyl-amino-Seitenkette ist durch Nachbargruppen-Beteiligung erklärbar. Im postulierten Immonium des Übergangszustandes kann die Si-Seite des prochiralen Kohlen-



stoff 4 durch Koordination mit dem Carbonylsauerstoff (5 gliedriger Übergangszustand A) bzw. dem Ethersauerstoff (6 gliedriger Übergangszustand B) der Seitenkette blockiert werden und der Angriff des Nucleophils muß bevorzugt von der Re-Seite erfolgen.



Dank

Wir danken der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, und dem Österreichischen Forschungsfonds (Proj. Nr. 4028) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: *Kofler*-Heizmikroskop (Firma Reichert), nicht korrigiert. 1H -NMR: Jeol JMN-PMX-60, TMS, δ /ppm.

IR: Beckmann Acculab 2. MS: MAT 44/S.

a) 2b, c

Synthese von 3b, c

Zu einer Lösung von 5.83 g (80 mmol) absol. DMF in 80 ml absol. Benzol werden unter Rühren bei Raumtemp. 4.95 g (64 mmol) frisch dest. Phosphor-

oxychlorid, gelöst in 80 ml absol. Benzol, innerhalb von 0.5 h zugetropft. Anschließend werden 26.5 mmol **1**, gelöst in absol. Benzol langsam zugetropft und das Gemisch 16 h lang gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel dekantiert und der verbleibende semikristalline Rückstand mit absol. Ether digeriert. **2 b, c**·HCl wird abgetrennt und aus abs. Ethanol/abs. Ether umgefällt. Ausb. 90–93%. [IR (KBr): 1720–1710 (CO Ester), 1690–1680 cm^{-1} (CN).] **2 b, c** HCl werden ohne weitere Reinigung umgesetzt.

b) **3 b, c**

22 mmol **2 b, c**·HCl werden in 80 ml DMF gelöst und mit 20 ml Wasser und 6.2 ml (44 mmol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird bei -5° 1 h lang H_2S eingeleitet. Die orange Lösung wird auf Eis/Wasser gegossen, das abgeschiedene **3 b, c** abfiltriert und umkristallisiert. **b**: Schmp. 114° (aus Ether), 80% Ausb. **c**: Schmp. 149° (aus Ether), 78% Ausb.

3-Benzoyloxy-*N*-thioformyl-anthranilsäurebenzylester (**3 b**)

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (377.45). Ber. C 70.01 H 5.07 N 3.71 S 8.49.
Gef. C 70.18 H 5.18 N 3.75 S 8.45.

IR (CHCl_3): 3250 (NH), 1690 (CO), 1515 cm^{-1} (CHS).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.09$ (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.30 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6.8–7.9 (m, 3 H, Aromaten), 7.27 (s, 5 H, *Ph*), 7.31 (s, 5 H, *Ph*), 10.13 (d, 1 H, CH, $J_{\text{CH,NH}} = 14$ Hz, nach D_2O -Austausch s), 11.83 (d, 1 H, NH, $J_{\text{NH,CH}} = 14$ Hz, mit D_2O austauschbar).

N-Thioformyl-anthranilsäurebenzhydrylester (**3 c**)

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (347.43). Ber. C 72.60 H 4.93 N 4.03 S 9.23.
Gef. C 72.76 H 5.02 N 4.00 S 9.05.

IR (CHCl_3): 3240 (NH), 1695 (CO), 1515 cm^{-1} (CHS).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.9$ – 8.0 (m, 15 H, CH, Aromaten), 9.86 (d, 1 H, CHS, $J_{\text{CH,NH}} = 14$ Hz, nach D_2O -Austausch s), 12.02 (d, 1 H, NH, $J_{\text{NH,CH}} = 14$ Hz, mit D_2O austauschbar).

Synthese von **5** und **13 a, b, c**

a) **4 a, b, c**

Zu einer Mischung von 15 mmol **3 a, b, c**, gelöst in 80 ml absol. Aceton und 2.4 g (17 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat, wird bei 20° unter Rühren eine Lösung von 2.87 g (20 mmol) Methyljodid in 30 ml absol. Aceton langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird bis zur vollständigen S-Methylierung weitergerührt (ca. 18–20 h). Nach Filtration vom Kaliumcarbonat und Kaliumjodid wird das Lösungsmittel bei 30° im Vak. abgezogen und die rohen $^1\text{H-NMR}$ reinen Thioimidsäureester **4 a, b, c** ohne weitere Reinigung umgesetzt.

b) **4 b** \rightarrow **5**

Der rohe Thioimidsäureester **4 b** wird in 200 ml absol. Benzol gelöst, mit 4.46 ml (30 mmol) Triethylamin versetzt und unter Rühren in der Siedehitze eine Lösung von 1.45 ml (18 mmol) Chloracetylchlorid in 100 ml absol. Benzol

innerhalb von 2 h zugetropft. Nach beendeter Reaktion wird solange weitergerührt bis kein **4b** mehr nachweisbar ist (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 Vak. abgezogen. Der rotbraune ölige Rückstand wird durch Digerieren mit Ethanol zur Kristallisation gebracht. **5** wird abfiltriert und unter Zusatz von Aktivkohle aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 4.42 g d. s. 63%, Schmp. 118° (aus Ethanol).

3R,4S*-1-(2-Benzylloxycarbonyl-6-benzyloxyphenyl)-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinon (5)*

$C_{25}H_{22}ClNO_4S$ (467.97). Ber. C 64.17 H 4.74 N 2.99 Cl 7.58 S 6.85.
Gef. C 64.08 H 4.66 N 3.02 Cl 7.57 S 6.91.

IR (CHCl₃): 1775 (CO-β-Lactam), 1715 cm⁻¹ (CO-Ester).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 2.01 (s, 3 H, SCH₃), 4.79 (d, 1 H, H-4, *J*_{4,3} = 2 Hz), 5.20 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.27 (s, 2 H, COOCH₂Ph), 5.33 (d, 1 H, H-3, *J*_{3,4} = 2 Hz), 7.34 (s, 10 H, 2 Ph), 7.17–7.70 (m, 3 H, Aromaten).

MS (CI-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 470 (33, *M*⁺ + 1 + 2), 468 (100, *M*⁺ + 1).

c) **4a, b, c** → **13a, b, c**

Die ¹H-NMR-reinen Thioimidsäureester **4a, b, c** werden in 200 ml absol. Methylenchlorid gelöst, mit 4.46 ml (30 mmol) Triethylamin versetzt und unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 4.02 (18 mmol) Phthalimidoacetylchlorid in 200 ml absol. Methylenchlorid innerhalb von 4 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 18 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser versetzt und 5 min gerührt. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. **13a, b** werden durch Digerieren des Rückstandes mit Ethanol zur Kristallisation gebracht und aus Ethanol umkristallisiert. **13c** wird durch Mitteldruckchromatographie aus 250 g Silikagel Merck P 60, Mobile Phase Methylenchlorid + 10% Essigester, rein isoliert. **a**) Schmp. 164° (aus Ethanol); Ausbeute 4.2 g d. s. 59.3%; **b**) Schmp. 194° (aus Ethanol); Ausbeute 5.33 g d. s. 61.5%; **c**) Schmp. 169° (aus Methanol), Ausbeute 4.64 g d. s. 56.4%.

3R/4S*-1-(2-Benzylloxycarbonylphenyl)-4-methylthio-3-phthalimido-2-azetidinon (13a)*

$C_{26}H_{20}N_2O_5S$ (472.51). Ber. C 66.09 H 4.27 N 5.93 S 6.78.
Gef. C 65.93 H 3.93 N 5.91 S 7.11.

IR (CHCl₃): 1780 (CO Imid), 1760 (CO β-Lactam), 1720 (CO Ester + CO Imid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.8 (s, 3 H, SCH₃), 5.23 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.33 (d, 1 H, H-4, *J*_{4,3} = 2 Hz), 5.6 (d, 1 H, H-3, *J*_{3,4} = 2 Hz), 7.1–8.0 (m, 13 H, Aromaten).

MS (CI-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 473 (4, *M*⁺ + 1), 254 (100), 220 (76).

3R/4S*-1-(2-Benzylloxycarbonyl-6-benzyloxyphenyl)-4-methylthio-3-phthalimido-2-azetidinon (13b)*

$C_{33}H_{26}N_2O_6S$ (578.64). Ber. C 68.49 H 4.53 N 8.84 S 5.54.
Gef. C 68.40 H 4.68 N 8.84 S 5.51.

IR (CHCl₃): 1775 (CO Imid), 1760 (CO Lactam), 1715 cm⁻¹ (CO Ester + CO Imid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.9 (s, 3 H, SCH₃), 5.11 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.19 (d, 1 H, H-4, J_{4,3} = 2 Hz), 5.27 (s, 2 H, COOCH₂Ph), 5.78 (d, 1 H, H-3, J_{3,4} = 2 Hz), 6.8—8.01 (m, 17 H, Aromaten).

MS (CI-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 579 (3.5, M⁺), 392 (8), 360 (52), 359 (22), 254 (23), 220 (100), 219 (64), 180 (37), 164 (16), 136 (35), 107 (50).

3 R/4 S*-1-(2-Benzhydryloxy-carbonylphenyl)-4-methylthio-3-phthalimido-2-azetidinon (13c)*

C₃₂H₂₄N₂O₅S (548.61). Ber. C 70.06 H 4.41 N 5.11 S 5.84.

Gef. C 70.06 H 4.39 N 5.10 S 5.75.

IR (CHCl₃) = 1775 (CO Imid), 1760 (CO Lactam), 1720 cm⁻¹ (CO Ester + CO Imid).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.86 (s, 3 H, SCH₃), 5.18 (d, 1 H, H-4, J_{4,3} = 2 Hz), 5.53 (d, 1 H, H-3, J_{3,4} = 2 Hz), 7.0—8.0 (m, 19 H, CH, Aromaten).

MS (CI-Ammoniak): *m/e* (rel. Int. %) = 566 (4.6, M⁺ + 1), 347 (11), 237 (20), 184 (100), 181 (82), 180 (43), 167 (76), 106 (67), 91 (48), 77 (65).

1-(2-Benzoyloxy-carbonyl-6-benzyloxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon (6)

2.61 g (5.57 mmol) **5** werden in 70 ml absol. Benzol gelöst, mit 1.62 g (5.57 mmol) Tri-*n*-Butylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutylnitril versetzt und unter Stickstoffatmosphäre 3 h gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Digerieren mit *n*-Pentan zur Kristallisation gebracht. **6** wird abgetrennt und aus Methanol zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 2.18 g d. s. 90%, Schmp. 88° (aus Methanol).

C₂₅H₂₃NO₄S (433.52). Ber. C 69.26 H 5.35 N 3.23 S 7.40.

Gef. C 69.29 H 5.40 N 3.27 S 7.37.

IR (KBr): 1755 (CO Lactam), 1720 (CO Ester).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.87 (s, 3 H, SCH₃), 2.98 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2 H, H-3, J_{MN} = 15 Hz, J_{MX} = 5 Hz, J_{NX} = 2 Hz), 4.99 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.21 (s + X-Teil, 3 H, COOCH₂Ph + H-4), 7.22 (s, 10 H, Ph), 6.82—7.79 (m, 3 H, Aromaten).

MS (CI Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 434 (100%, M⁺ + 1).

Hydrogenolyse von 6

a) *1-(2-Carboxy-6-hydroxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon (10)*

1 g (2.3 mmol) **6** werden in 250 ml säurefreiem Essigester gelöst, mit 1 g 10% Pd/Kohle versetzt und bei 2 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, mit heißem Essigester ausgewaschen und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der Rückstand (0.56 g gelbes Schaumharz) wird durch Umlösen aus Chloroform zur Kristallisation gebracht.

0.5 g 86.2% **10**, Schmp. 126—128° (aus Chloroform).

C₁₁H₁₁NO₄S (253.27).

IR (KBr): 3600—2300 (OH Phenol, OH Säure), 1720 (CO Lactam), 1690 cm⁻¹ (CO Säure).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2.07$ (s, 3 H, SCH_3), 3.11 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2 H, H-3, $J_{\text{MN}} = 14$ Hz, $J_{\text{MX}} = 5$ Hz, $J_{\text{NX}} = 2$ Hz), 5.34 (dd, X-Teil, 1 H, H-4, $J_{\text{XM}} = 5$ Hz, $J_{\text{XN}} = 2$ Hz), 6.58—7.41 (m, 3 H, Aromaten), 9.15 (breites s, 2 H, COOH, OH, mit D_2O austauschbar).

MS: m/e (rel. Int. %) = 253 (1, M^+), 209 (10, $M^+ - \text{CO}_2$), 162 (17, 209- SCH_3), 135 (6, 209- $\text{CH}_2 = \text{CHSCH}_3$), 74 (35, $\text{CH}_2 = \text{CH}-\overset{\oplus}{\text{SCH}_3}$), 47 (48, $\overset{\oplus}{\text{SCH}_3}$), 44 (100, CO_2^{\oplus}).

MS ($\text{Cl}-\text{NH}_3$): 271 ($M^+ + 18$).

b) **6** \rightarrow **7** + **10**

1 g (2.3 mmol) **6** werden in 250 ml säurefreiem Essigester über 1 g 10% Pd/Kohle bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme von 2.3 mmol Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen. Der Katalysator wird abgetrennt und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Der Rückstand, 0.76 g Schaumharz, ist laut $^1\text{H-NMR}$ ein ca. 8/2 Gemisch aus **7** und **10**. Im $^1\text{H-NMR}$ von **10** ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) tritt zusätzlich ein Singulett bei $\delta = 5.1$ ppm (OCH_2Ph) auf. Integrationsverhältnis H-4/ OCH_2Ph /H-3 = 1/1.6/1. Eine Trennung ist auf Grund der geringen R_f -Unterschiede nicht möglich. Das Gemisch wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Synthese von **15 a**, **b**, **c**

a) Hydrazinolyse **13 a**, **b**, **c** \rightarrow **14 a**, **b**, **c**

10 mmol **13** werden in 100 ml absol. Methylenchlorid gelöst, mit 0.6 ml (11 mmol) Methylhydrazin versetzt und solange bei 0° belassen, bis kein Edukt nachweisbar ist. (DC-Kontrolle, ca. 18—24 h). Das *N*-Methylphthalazin wird abfiltriert, das Filtrat auf die Hälfte des Volumens eingengt, nochmals filtriert und **13** durch Abrotovapieren des Lösungsmittels isoliert. Das so erhaltene Schaumharz ist $^1\text{H-NMR}$ -rein und wird ohne weitere Reinigung acyliert. Ausbeute: 95—98%.

3R/4S*-3-Amino-1-(2-benzyloxycarbonylphenyl)-4-methylthio-2-azetidion* (**14 a**)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (342.42). IR (CHCl_3): 3410 und 3350 (NH_2), 1760 (CO Lactam), 1720 cm^{-1} (CO Ester).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.8$ (verbreitertes s, 5 H, SCH_3 , NH_2 , nach D_2O -Austausch, s, 3 H), 4.0 (d, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz), 4.8 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 5.2 (s, 2 H, OCH_2Ph), 7.0—8.0 (m, 9 H, Aromaten).

MS (Cl -Isobutan): 343 ($M^+ + 1$).

3R4S-3-Amino-1-(2-benzyloxycarbonyl-6-benzyloxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidion* (**14 b**)

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (448.54). IR (CHCl_3): 3390 und 3320 (NH_2), 1755 (CO Lactam), 1715 cm^{-1} (CO Ester).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.88$ (s, 3 H, SCH_3), 2.32 (verbreitertes s, 2 H, NH_2 , mit D_2O austauschbar), 3.92 (d, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz), 4.88 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 5.01 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.21 (s, 2 H, COOCH_2Ph), 7.25 (s, 10 H, Ph), 6.38—8.08 (m, 3 H, Aromaten).

MS (Cl -Isobutan): 449 ($M^+ + 1$).

3R/4S*-3-Amino-1-(2-benzhydrylcarbonylphenyl)-4-methylthio-2-azetidion*
(**14c**)

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418.49). IR (CHCl₃): 3400 und 3320 (NH₂), 1760 (CO Lactam), 1720 cm⁻¹ (CO Ester).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.89 (s, 3 H, SCH₃), 2.2 (breites s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 3.99 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 4.9 (d, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz), 7.0–8.0 (m, 14 H, CH, Aromaten).

MS (CI-Isobutan): 419 ($M^+ + 1$).

b) **14 a, b, c** → **15 a, b, c**

Zu einer Lösung von 8 mmol **14** (¹H-NMR reines Schaumharz) und 0.91 g (9 mmol) Triethylamin in 100 ml absol. Methylenchlorid werden bei 0° unter Rühren langsam 1.36 g (8 mmol) Phenoxyacetylchlorid gelöst in 20 ml absol. Methylenchlorid zutropft. Nach beendeter Zugabe wird 2 h bei 0° und 1 h bei Raumtemp. weitergerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser, 2 N HCl und Natriumcarbonat extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel abrotovapiert. Das rohe **15** wird durch Umkristallisation gereinigt. **15 a**: Schmp. 144° (aus Tetrachlorkohlenstoff), Ausbeute 87%. **15 b**: Schmp. 139° (aus Ethanol), Ausbeute 95%. **15 c**: Schmp. 79–81° (aus 60% Ethanol), Ausbeute 90%.

3R/4S*-1-(2-Benzoyloxycarbonylphenyl)-4-methylthio-3-phenoxyacetylamino-2-azetidion* (**15a**)

$C_{26}H_{24}N_2O_5S$ (476.55). Ber. C 65.53 H 5.08 N 5.88 S 6.73.
Gef. C 65.19 H 5.33 N 5.87 S 6.81.

IR (CHCl₃): 3420 (NH), 1770 (CO Lactam), 1720 (CO Ester, 1690 cm⁻¹ (Amid I]).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.86 (s, 3 H, SCH₃), 4.46 (s, 2 H, CH₂O Ph), 5.06 (dd, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz, $J_{CHNH} = 9$ Hz, nach D₂O Austausch d); 5.13 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 5.23 (s, 2 H, OCH₂ Ph), 6.73–8.0 (m, 15 H, Aromaten, NH, nach D₂O Austausch 14 H).

MS: *m/e* (rel. Int. %) = 476 (1.5, M^+), 428 (3), 385 (2.5), 253 (7), 223 (6), 194 (13), 176 (15), 152 (14), 146 (9), 107 (10), 91 (100), 77 (21), 65 (15), 51 (13).

3R/4S*-1-(2-Benzoyloxycarbonyl-6-benzyloxyphenyl)-4-methylthio-3-phenoxyacetylamino-2-azetidion* (**15b**)

$C_{33}H_{30}N_2O_6S$ (582.67). Ber. C 68.03 H 5.19 N 4.81 S 5.50.
Gef. C 68.27 H 5.34 N 4.81 S 5.52.

IR (CHCl₃): 3400 (NH), 1760 (CO Lactam), 1710 (CO Ester), 1680 cm⁻¹ (Amid I).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆): 1.88 (s, 3 H, SCH₃), 4.52 (s, 2 H, CH₂O Ph), 4.96 (dd, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz, $J_{CHNH} = 9$ Hz), 5.15 (s, 2 H, CH₂ Ph), 5.21 (s, 2 H, CH₂ Ph), 5.51 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 6.64–8.04 (m, 18 H, Aromaten), 8.28 (d, 1 H, NH, $J_{NH,CH} = 9$ Hz).

MS (CI-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 583 (4, $M^+ + 1$), 392 (19), 360 (53), 224 (100), 73 (32).

3R/4S*-1-(2-Benzhydroxycarbonylphenyl)-4-methylthio-3-phenoxyacetylamino-2-azetidinon (15c)*

$C_{32}H_{28}N_2O_5S$ (552.65). Ber. C 69.54 H 5.10 N 5.07 S 5.80.
Gef. C 69.63 H 5.22 N 5.02 S 5.84.

IR ($CHCl_3$): 3410 (NH), 1770 (CO Lactam), 1720 (CO Ester), 1690 cm^{-1} (Amid I).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.93 (s, 3 H, SCH_3), 4.5 (s, 2 H, CH_2OPh), 5.0—5.26 (dd, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz, $J_{CHNH} = 9$ Hz; d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 6.7—8.1 (m, 21 H, Aromaten, CH, NH).

MS (CI-Isobutan): m/e (rel. Int. %) = 553 (17, $M^+ + 1$), 224 (13), 167 (100), 128 (8), 73 (23).

*Synthese von 16d, e, f und 19*a) **16d, f und 19**

5 mmol Benzylester **15a**, **15b** oder **13a** werden in säurefreiem Essigester über Pd/Kohle bei 2—3 bar erschöpfend hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert das Lösungsmittel abrotovapiert und aus Chloroform (**16d, f**) bzw. Benzol/*n*-Pentan (**19**) umkristallisiert.

3R/4S*-1-(2-Carboxyphenyl)-4-methylthio-3-phenoxyacetylamino-2-azetidinon (16d)*

$C_{18}H_{18}N_2O_5S$ (386.42). Zersp. 105° (aus Chloroform).
Ausbeute 88%.

IR (KBr): 3310 (NH), 3100—2840 (COOH), 1770 (CO Lactam), 1710 (CO Säure), 1695 cm^{-1} (Amid I).

1H -NMR (Aceton- d_6): δ = 2.06 (s, 3, SCH_3), 4.53 (s, 2 H, CH_2OPh), 5.2 (dd, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz, $J_{CHNH} = 9$ Hz, nach D_2O -Austausch d), 5.4 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 6.73—8.0 (m, 9 H, Aromaten), 8.4 (breites s von d überlagert, 2 H, COOH, NH, $J_{NHCH} = 9$ Hz, mit D_2O austauschbar).

MS (CI-Isobutan): m/e (rel. Int. %) = 387 (19, $M^+ + 1$), 369 (100, $M^+ + 1 - H_2O$), 277 (30), 168 (32), 152 (29), 138 (19).

3R/4S*-1-(2-Carboxy-6-hydroxy-phenyl)-4-methylthio-3-phenoxy-acetylamino-2-azetidinon (16f)*

$C_{19}H_{18}N_2O_6S$ (402.42). Zersp. 130° (aus Chloroform). Ausbeute 89%.

IR (KBr): 3400 (NH), 3300—2800 (OH, COOH), 1765 (CO Lactam), 1710 (CO Säure), 1790 cm^{-1} (Amid I).

1H -NMR (CH_3OH-d_4): δ = 2.1 (s, 3 H, SCH_3), 4.5 (s, 2 H, OCH_2Ph), 5.2 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 5.3 (dd, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz, $J_{CH,NH} = 9$ Hz, nach D_2O -Austausch d), 6.85—7.8 (m, 11 H, 8 Aromaten, NH, OH, COOH nach D_2O -Austausch 8 H).

3R/4S*-1-(2-Carboxyphenyl)-4-methylthio-3-phthalimido-2-azetidinon (19)*

$C_{19}H_{14}N_2O_5S$ (382.40) Zersp. 131° (Benzol/*n*-Pentan). Ausbeute 91%.

IR ($CHCl_3$): 3250—2900 (COOH), 1780 (CO Imid), 1765 (CO Lactam), 1710 (CO Imid + Säure), 1690 cm^{-1} (Schulter, Amid I).

1H -NMR ($CDCl_3$): 2.1 (s, 3 H, SCH_3), 5.5 (d, 1 H, H-4, $J_{4,3} = 2$ Hz), 5.7 (d, 1 H, H-3, $J_{3,4} = 2$ Hz), 6.8—8.1 (m, 9 H, 8 Aromaten, OH, nach D_2O -Austausch 8 H).

MS (CI-Ammoniak): m/e (rel. Int. %) = 400 (15, $M^+ + 18$), 339 (14), 237 (19), 219 (10), 181 (100), 168 (55).

b) **15b** → **16e** (**16f**)

2.91 g (5 mmol) **15b** werden in säurefreiem Essigester bei Atmosphärendruck über Pd/Kohle hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abrotovapiert. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Erhalten werden 2.21 g (ca. 90%) eines nicht trennbaren 9/1 Gemisches aus **16e** und **16f**, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-*d*₆): δ = 2.08 (s, 3 H, SCH₃), 4.52 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.14 (dd, 1 H, H-3, *J*_{3,4} = 2 Hz, *J*_{CHNH} = 9 Hz, und s, 1.8 H 90%, OCH₂Ph), 5.46 (d, 1 H, H-4, *J*_{4,3} = 2 Hz), 6.7—7.66 (m, 13.6 H nach D₂O-Austausch 12.5 H, Aromaten, COOH, 10% OH), 8.68 (d, 1 H, NH, *J*_{NH,CH} = 9 Hz, mit D₂O austauschbar).

c) *Zweitsynthese von 16d (15c* → **16d**)

2 g (3.61 mmol) **15c** werden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0° solange gerührt bis kein **15c** mehr nachweisbar ist (DC Kontrolle, ca. 20 min). Die überschüssige Trifluoressigsäure wird abrotovapiert und der braune Rückstand zweimal aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute 0.63 g (45.3%) **16d**.

*Chlorolyse und Ringschluß*a) *Ringschluß ohne Basenzusatz (8, 10, 16e, f* → **9, 12, 18e, f**)

1 mmol 1-(2-Carboxyaryl)-β-Lactam (**8, 10, 16e, f** bzw. Gemische aus **8/10** bzw. **15e/15f**) wird in 20 ml absol. DME gelöst, bei 0° mit einer Lösung von 1.2 mmol Chlor in Methylenchlorid versetzt und 5 min bei 0° gerührt. Das entstandene Methansulfenylchlorid und das Lösungsmittel werden im Hochvak. bei 20° abdestilliert. Der Rückstand wird in absol. Essigester aufgenommen und 30 min bei 30° gerührt. Zur Isolierung von **12** und **18f** wird das Reaktionsgemisch über 5 g Silicagel P 60 filtriert und mit Methylenchlorid/Essigester 6/1 eluiert. Das Lösungsmittel wird abrotovapiert. **12** (Ausbeute 58%, Zersp. 170°) wird aus Methanol, **18f** (Ausbeute 61%, Zersp. 227°) aus Acetonitril umkristallisiert. Bei Verwendung der Gemische **8** > **10** bzw. **16e** > **f** wird nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel abgezogen und **9** und **12** bzw. **18e, f** durch Säulenchromatographie getrennt (Silicagel Merck P 60, mobile Phase Methylenchlorid/Essigester 6/1). **9**: *R*_f = 0.83 Zersp. 122° (aus Methanol), Ausbeute 40%. **12**: *R*_f = 0.53, Ausbeute 10%.

18e: *R*_f = 0.77, Zersp. 192° (aus Ethanol), Ausbeute 46%.

18f: *R*_f = 0.52, Ausbeute < 10%.

3,3a-Dihydro-9-benzyloxy-2H,5H-azeto[2,1-b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (9)

C₁₇H₁₃NO₄ (295.29). Ber. C 69.15 H 4.44 N 4.74.

Gef. C 68.99 H 4.57 N 4.67.

IR (KBr): 1795 (CO Lactam), 1745 (CO Lacton).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.43 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2 H, H-3, *J*_{MN} = 16 Hz, *J*_{MX} = 5 Hz, *J*_{NX} = 2 Hz), 5.1 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.8 (X-Teil, 1 H, H-3 a), 6.73—7.8 (m, 8 H, Aromaten).

MS (Cl-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 296 (100, *M*⁺ + 1), 254 (52, *M*⁺ + 1-Keten), 91 (37).

3,3a-Dihydro-2H,5H-9-hydroxy-azeto[2,1-b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (12)

$C_{10}H_7NO_4$ (205.17). Ber. C 58.54 H 3.44 N 6.83.
Gef. C 58.56 H 3.47 N 6.62.

IR (CHCl₃): 3 500 (OH), 1 800 (CO Lactam), 1 740 cm⁻¹ (CO Lacton).

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ = 3.5 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2 H, H-3, $J_{MN} = 16$ Hz, $J_{MX} = 5$ Hz, $J_{NX} = 2$ Hz), 6.03 (X-Teil, 1 H, H-3a), 7.03—7.75 (m, 3 H, Aromaten), 8.4 (s, 1 H, OH, mit D₂O austauschbar).

MS: *m/e* (rel. Int. %) = 205 (15, M^+), 163 (100, M^+ -Keten), 135 (39), 107 (84), 79 (18), 52 (46).

3,3a-Dihydro-9-benzyloxy-2H,5H-3-phenoxyacetylamino-azeto[2,1-b]-benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (18e)

$C_{25}H_{20}N_2O_6$ (444.45).

IR (KBr): 3 300 (NH), 1 800 (CO Lactam), 1 740 (CO Lacton), 1 680 cm⁻¹ (Amid I).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 4.6 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.26 (s, 2 H, OCH₂Ph und Signalmittle eines dd, 1 H, H-3, $J_{3,3a} < 2$ Hz, $J_{CH,NH} = 8$ Hz, nach D₂O Austausch d), 6.1 (d, 1 H, H-3 a, $J_{3a,3} < 2$ Hz), 6.86—7.78 (m, 13 H, Aromaten), 9.2 (d, 1 H, NH, $J_{NH,CH} = 8$ Hz, mit D₂O austauschbar).

MS (CI-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 445 (16, $M^+ + 1$), 419 (11), 254 (61), 192 (40), 164 (100), 107 (39), 73 (37).

3,3a-Dihydro-2H,5H-9-hydroxy-3-phenoxyacetylamino-azeto[2,1-b]-benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (18f)

$C_{18}H_{14}N_2O_6$ (354.32). Ber. C 61.02 H 3.98 N 7.91.
Gef. C 60.81 H 3.98 N 7.64.

IR (KBr): 3 350 (NH), 3 090 (OH), 1 800 (CO Lactam), 1 720 (CO Lacton), 1 670 cm⁻¹ (Amid I).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 4.6 (s, 2 H, CH₂OPh), 5.2 (dd, 1 H, H-3, $J_{3,3a} < 2$ Hz, $J_{CH,NH} = 8$ Hz, nach D₂O Austausch d), 6.73—7.6 (m, 8 H, Aromaten), 9.16 (d, 1 H, NH, $J_{NH,CH} = 8$ Hz, mit D₂O austauschbar), 10.2 (s, 1 H, OH, mit D₂O austauschbar).

MS (CI-Isobutan): *m/e* (rel. Int. %) = 355 (55, $M^+ + 1$), 329 (54), 192 (39), 164 (100), 154 (18), 73 (28).

b) Ringschluß mit Silbertetrafluorborat/Silberoxid
(16d bzw. 19 → 18d bzw. 21, 22)

1 mmol **16d** bzw. **19** wird in 20 ml absol. DME gelöst bei 0° mit einer Lösung von 1.2 mmol Chlor in absol. Methylenchlorid versetzt und 5 min bei 0° gerührt. Das Lösungsmittel und das entstandene Methansulfenylchlorid werden im Hochvak. abdestilliert. Der Rückstand wird in absol. DME aufgenommen und bei 0° zu einer gerührten Suspension von 0.23 g (1.2 mmol) Silbertetrafluorborat und 0.28 g (1.2 mmol) Silberoxid in 30 ml absol. Methylenchlorid langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0° weitergerührt. Die Silbersalze werden abfiltriert, das Filtrat im Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. **18d**: Schmp. 223° (aus Ethanol) Ausbeute 69%. Der Umsatz von **19** führt zu einem 8/2 Gemisch von **21** und **22**. Nach dreimaliger Umkristallisation aus 50% wäßrigem Acetonitril werden 40% reines **21** vom Schmp. 239° erhalten.

*3,3 a-Dihydro-2H,5 H-3-phenoxyacetyl-amino-azeto[2,1-b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (18 d)*C₁₈H₁₄N₂O₅ (338.32). Ber. C 63.90 H 4.18 N 8.28.

Gef. C 64.02 H 3.98 N 8.18.

IR (KBr): 3 350 (NH), 1 800 (CO Lactam), 1 730 (CO Lacton), 1 665 cm⁻¹ (Amid I).¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 4.55 (s, 2 H, CH₂O*Ph*), 5.20 (dd, 1 H, H-3, J_{3,3a} = 2 Hz, J_{CH,NH} = 7 Hz, nach D₂O Austausch d), 6.11 (d, 1 H, H-3 a, J_{3a,3} = 2 Hz), 6.70—8.04 (m, 9 H, Aromaten), 8.98 (d, 1 H, NH, J_{NH,CH} = 7 Hz, mit D₂O austauschbar).MS (CI-Isobutan): m/e (rel. Int. %) = 339 (55, M⁺ + 1), 313 (57), 192 (100), 148 (64).*3,3a-Dihydro-2H,5 H-3-phthalimido-azeto[2,1-b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (21)*C₁₈H₁₀N₂O₅ (334.29). Ber. C 64.67 H 3.01 N 8.38.

Gef. C 64.60 H 3.07 N 8.46.

IR (CHCl₃): 1 800 (CO Lactam), 1 775 (CO Imid), 1 745 (Schulter, CO Lacton), 1 620 cm⁻¹ (CO Imid).¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.73 (d, 1 H, H-3, J_{3,3a} = 2 Hz), 6.23 (d, 1 H, H-3 a, J_{3a,3} = 2 Hz), 7.2—8.2 (m, 8 H, Aromaten).MS (CI-Ammoniak): m/e (rel. Int. %) = 352 (100, M⁺ + 18).*Hydrogenolyse 9, 18 e → 12, 18 f*

5.0 mmol Benzylether (**9, 18 e**) werden in säurefreiem Essigester gelöst und bei 2—3 bar über Pd/Kohle hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt, das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Methanol (**12**, 91%) bzw. Acetonitril (**18 f**, 89%) umkristallisiert.

Literatur

- ¹ 1. Mitt.: Ongania K. H., Schwarzenbrunner U., Humer K., Monatsh. Chem. **115**, 215 (1984).
- ² Seno Y., Yoshioka M., J. C. S. Chem. Comm. **1980**, 1069; Norasida M., Yoshida T., Nagata W., J. Med. Chem. **22**, 756 (1979).
- ³ Sheehan J. C., Ben-Ishai D., Piper J. U., J. Amer. Chem. Soc. **95**, 3064 (1973).
- ⁴ Neuere Übersichten: Bose A. K., Rham B., Manhas, in: Stereoselektive Synthesis of Natural Products (Bartmann W., Winterfeld E., Hrsg.), 1. Aufl., S. 181. Amsterdam-Oxford: Excerpta Medica. 1977. Isaacs N. S., Q. Rev., Chem. Soc. **1976**, 181; Mukerjee A. K., Singh A. K., Tetrahedron **34**, 1731 (1978).
- ⁵ Lattrell R., Lohaus G., Liebigs Ann. Chem. **1974**, 870 und dort zitierte Literatur.
- ⁶ a) Clauß K., Grimm D., Prossel G., Liebigs Ann. Chem. **1974**, 539; b) Bachi M. D., Breiman R., J. C. S. Perkin I **1980**, 11; c) Bachi M. D., Sasson S., Vaya J., J. C. S. Perkin **1980**, 2228; d) Kukolja S., J. Amer. Chem. Soc. **93**, 6267 (1971); e) Hoppe D., Klafth M., Liebigs Ann. Chem. **1980**, 1527, und dort zitierte Literatur.
- ⁷ Kukolja S., Lammert S. R., J. Amer. Chem. Soc. **97**, 5582 (1975).