

Synthese von benzanellierten Carbacephamen, 1. Mitt.

G. Santer und K. H. Ongania*

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

Synthesis of Benzanellated Carbacephames, I

Summary. The direct intramolecular acylation and alkylation of the phenylsulfonylmethyl-group in the β -lactams **5a** and **7** are not successful. The postulated intermediate **8** of the acylating reaction could be quenched with trimethylchlorosilane as the stable silylketale **10**. Desulfonation and desilylation of **10** leads to the title compound **12**. The reaction of **7** with base does not result in a carbacephame. Instead, the benzo[b]-azepinones **15c, d** have been obtained.

Keywords. Carbacephame; 2a,4-Dihydro-2*H*-azeto[1,2-*a*]quinoline-1,3-dione; 1-(2-Phenylsulfonylmethyl-phenyl)-2-azetidinones; 1,2,3,5-Tetrahydro-benzo[b]azepin-4-one.

Einleitung

In Fortsetzung unserer Arbeiten [1] über benzanellierte tricyclische β -Lactame versuchten wir die Darstellung von 2*H*-Azeto[1,2-*a*]chinolin-1-onen. Der Aufbau der Bindung 3–4 im Carbacephamgrundgerüst sollte, im Gegensatz zu den bisher literaturbekannten Darstellungsmethoden [2–4], durch intramolekulare C–C-Verknüpfung erfolgen.

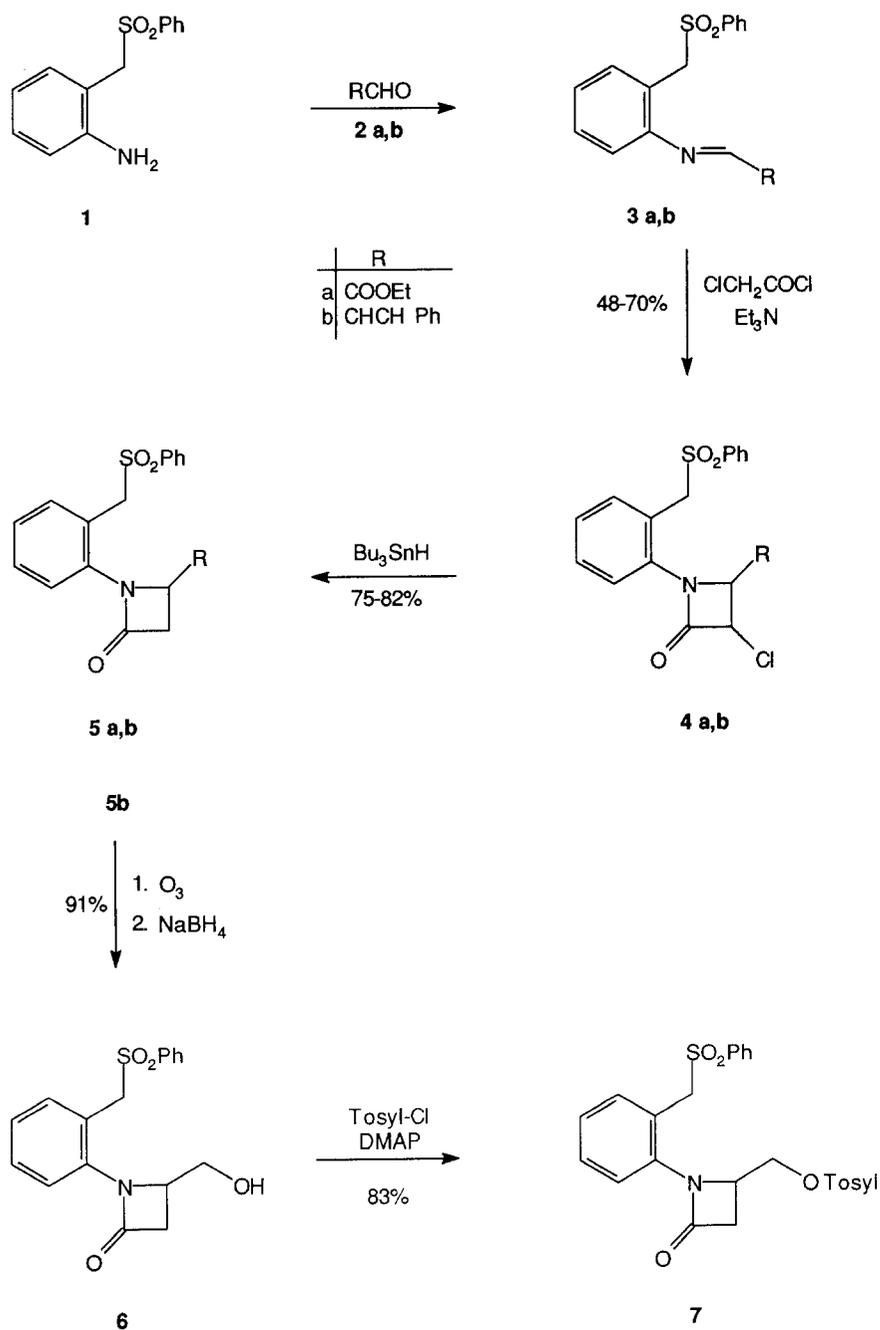
In dieser Arbeit berichten wir über Cyclisierungsversuche mit den 1-(2-Phenylsulfonylmethyl-phenyl)-2-azetidinonen **5a** und **7**. Als *d*-Zentrum dient dabei ein Sulfonylcarbanion, das *a*-Zentrum wird durch den Substituenten in Position 4 der 2-Azetidinone **5a** und **7** determiniert.

Ergebnisse und Diskussion

Darstellung der Startazetidinone **5a** und **7**

Die Darstellung der 1-(2-Phenylsulfonylmethyl-phenyl)-2-azetidinone **5a, b** erfolgt nach bewährter Methode [5]. Das aromatische Amin **1** reagiert mit den entsprechenden Aldehyden **2a, b** zu den N-Aryliminen **3a, b**, welche im Zuge einer Säurechlorid/Imin-Reaktion mit Chloracetylchlorid/Triethylamin die 3-Chlor-2-azetidinone **4a, b** ergeben. Die Reaktion ist hoch stereospezifisch. Es wird jeweils nur ein racemisches Diastereomer erhalten. Die stereochemische Zuordnung erfolgt

anhand der Kopplung der vicinalen Protonen H-3 und H-4 im $^1\text{H-NMR}$. **4a, b** werden mit Tri-*n*-butylzinnhydrid zu **5a, b** dehalogeniert (Schema 1).

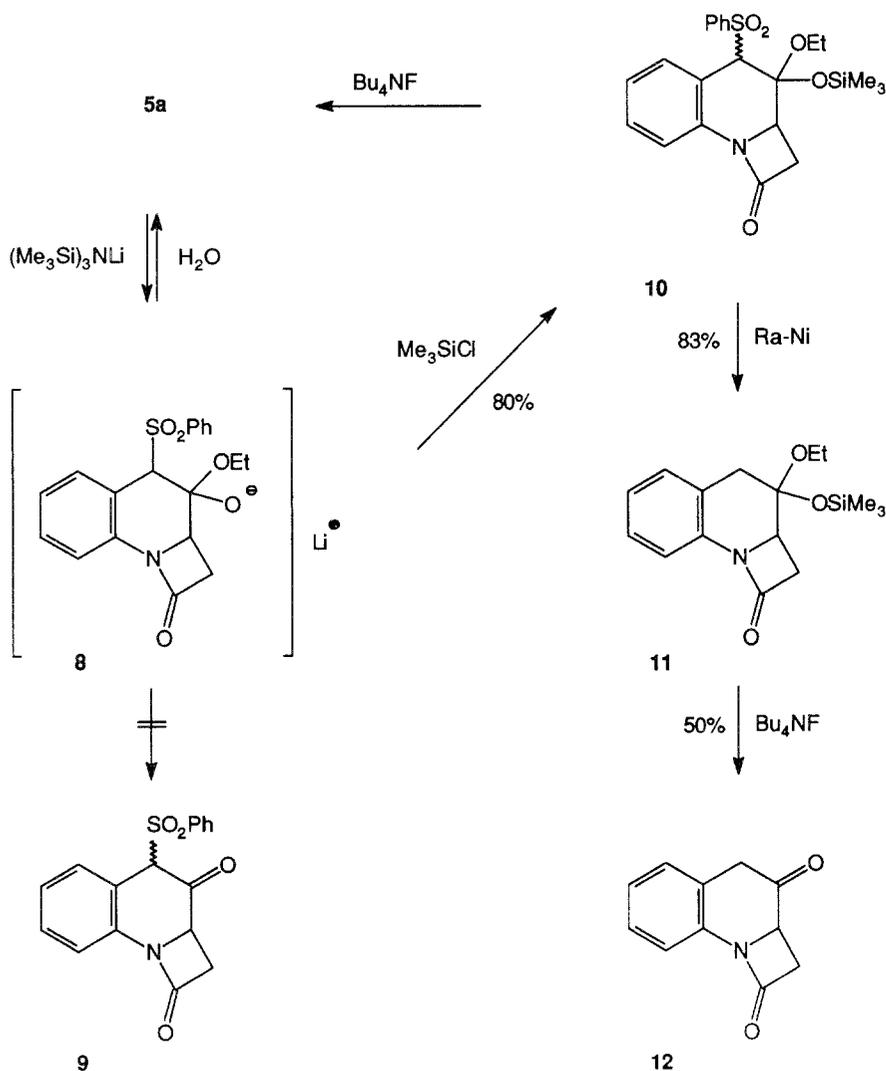


Schema 1

Die Transformation des Styrylrestes im 2-Azetidinon **5b** in einen Toluolsulfonyloxymethylrest erfolgt in zwei Schritten. Ozonolyse von **5b** und nachfolgende Reduktion des Ozonids mit Natriumborhydrid ergibt das 4-Hydroxymethyl-2-azetidinon **6**, welches mit Tosylchlorid/*DMAP* in **7** überführt wird.

Cyclisierungsversuche mit den 1-(2-Phenylsulfonylmethyl-phenyl)-2-azetidinonen 5a und 7

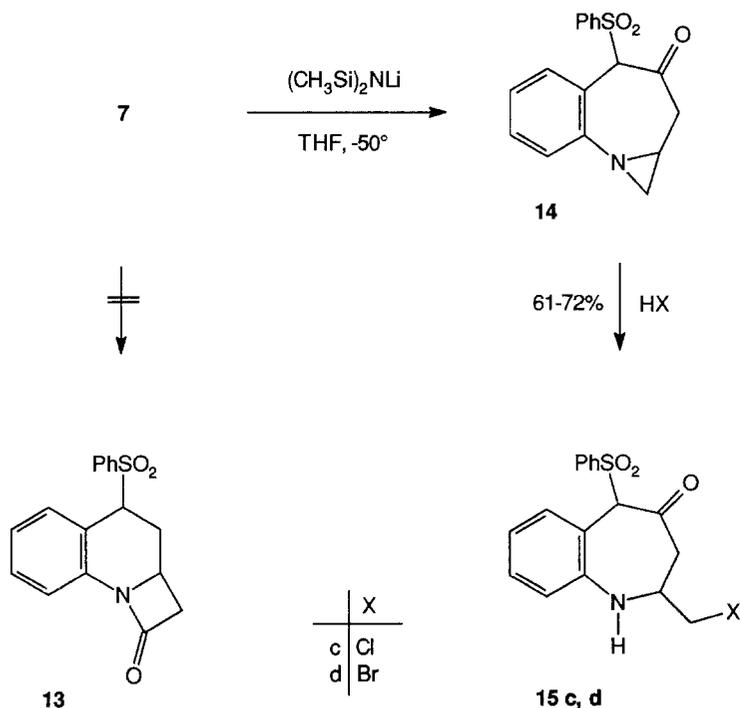
5a und **7** dienen als Modell-Synthone. Die mit Lithiumhexamethyldisilazan in *THF* bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ generierten α -Sulfonylcarbanionen sollten durch intramolekulare Acylierung (Reaktion **5a** \rightarrow **9**) bzw. Alkylierung (Reaktion **7** \rightarrow **13**) zu den entsprechenden benzanellierten Carbacephamen führen (Schema 2).



Schema 2

Die direkte intramolekulare Acylierung des α -Sulfonylcarbanions von **5a** ist jedoch nicht realisierbar. Das als Intermediat postulierte Halbketalanion **8** stabilisiert sich nicht zum Ketosulfon **9**, sondern geht bei protischer Aufarbeitung eine Retroreaktion zu **5a** ein. Um die C–C-Verknüpfung zu erreichen, muß **8** durch Silylierung als stabiles Silylketal **10** abgefangen werden. Von den vier möglichen Diastereomeren von **10** werden laut NMR-Untersuchungen nur die zwei „Ahn-Felkin“ [6] konformen, racemischen Diastereomeren im Verhältnis 1/1 gebildet. Die

Abspaltung des O-Trimethylsilylrestes in **10** induziert ebenfalls die Retroreaktion zu **5b**. Daher wird **10** mit Raney-Nickel zu **11** entschwefelt. Die anschließende Desilylierung ergibt dann das Carbacepham **12** (Schema 3).



Schema 3

7 reagiert nach erfolgter Metallierung des Phenylsulfonylmethylrestes nicht im Sinne einer 6-*exo-tert*-Reaktion [7] zum Phenylsulfonylcarbacepham **13**. Erhalten werden in Abhängigkeit der bei der Aufarbeitung verwendeten Halogenwasserstoffsäuren die 2-Halogenmethylbenzazepinone **15c,d**. Das Aziridin **14** wird dabei als Intermediat postuliert. Seine Bildung kann wie folgt erklärt werden: Das α -Sulfonylcarbanion als eher hartes Nucleophil reagiert mit dem härteren der beiden α -Zentren, dem Carbonylkohlenstoff des Azetidionringes. Dieser, nach Baldwin ebenfalls erlaubte, 7-*endo-trig*-Angriff [7] führt unter Öffnung der 1,2-Bindung des Azetidionringes zur Ringerweiterung. Die negative Ladung am Stickstoff stabilisiert sich unter nucleophiler Verdrängung des Tosyloxysterests zum Aziridin **14**. Bei der sauren, wäßrigen Aufarbeitung wird der Aziridinring zu **15** geöffnet. Durch milde, nicht-wäßrig-saure Aufarbeitung gelingt es, **14** als Rohprodukt zu isolieren und dessen nominelle Masse (313 Dalton) mittels CI-Massenspektrometrie zu ermitteln. Das Rohprodukt reagiert mit wäßriger Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure zu **15c,d**.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heizmikroskop der Firma Reichert, nicht korrigiert. NMR: Jeol JMN-PMX-60, Bruker WP 400, TMS δ /ppm. IR: Shimadzu IR-470. MS: MAT/44S (EI: 70 eV; CI: 170 eV; m/z , % rel. Int.). Sämtliche neue Verbindungen ergaben zufriedenstellende Elementaranalysen.

Imine 3a, b

Equimolare Mengen an Arylamin **1** und Glyoxysäureethylester (**2a**) bzw. Zimtaldehyd (**2b**) werden in abs. Benzol gelöst (Verdünnung 0.4 molar) und bis zum quantitativen Umsatz (2–6h) unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Imin mittels ¹H-NMR-Spektroskopie identifiziert. **3a, b** werden ohne weitere Reinigung umgesetzt.

N-(2-Phenylsulfonylmethylphenyl)-iminoessigsäureethylester (**3a**)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, 3H, Et-O-), 4.27 (q, 4H, Et-O-), 4.59 (s, 2H, -CH₂-SO₂-Ph), 6.60–7.58 (m, 9H, ArH).

N-(2-Phenylsulfonylmethylphenyl)-zimtaldehydimin (**3b**)

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 4.45(d, 2H, CH₂-Ph, $J_{\text{gem}} = 17$ Hz), 6.60 (m, 2H, -HC=CH-), 7.17–7.73 (m, 10H, Aromaten, Imin).

3-Chlor-2-azetidinone 4a, b

Zu einem Gemisch aus 0,05 mol rohem Imin **3a, b** und 13.86 g (0.1 mol) Triethylamin in 100 ml abs. Benzol werden bei 80 °C unter Rühren 9.97 g (0.075 mol) frisch dest. Chloracetylchlorid, gelöst in 100 ml abs. Benzol innerhalb von 2 h zugetropft. Das Gemisch wird 1–2 h (Reaktionskontrolle mittels DC und IR-Spektroskopie) bei 80 °C weitergerührt, innerhalb von 3 h auf Raumtemp. abgekühlt und sodann mit 100 ml Wasser ausgerührt. Die Benzolphase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Benzol im Vak. entfernt. Aus dem schwarzbraunen Rückstand werden **4a** durch Mitteldruckchromatographie an Silicagel Merck P 60 und **4b** durch Kristallisation in Ausbeuten von 48–76% rein isoliert.

(2R,3S/2S,3R)-3-Chlor-1-(2-phenylsulfonylmethylphenyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäureethylester (**4a**)

Ausbeute: 48%; $R_f = 0.67$ (CH₂Cl₂/AcOEt 095/5); Smp.: 138° (Ethanol); C₁₉H₁₈ClNO₅S(407.89). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, 3H, Et-O), 4.12 (d, A-Teil eines AB-Systems, 1H, -CH₂-, $J_{\text{AB}} = 16$ Hz), 4.98 (d, 1H, H-2, $J_{2,3} = 6$ Hz), 5.01 (d, B-Teil des AB-Systems, 1H, -CH₂-, $J_{\text{AB}} = 16$ Hz), 5.07 (q, 2H, Et-O), 5.18 (d, 1H, H-3, $J_{3,2} = 6$ Hz), 6.85–7.80 (m, 9H, Aromaten). IR (CHCl₃): 2030, 1765, 1745, 1600, 1490, 1370, 1320, 1300, 1180, 1150, 1080, 910 cm⁻¹. MS (CI-Isobutan): 410 (31, $M + 3$), 408 (100, $M + 1$).

(3R,4S/3S,4R)-3-Chlor-1-(2-phenylsulfonylmethylphenyl)-4-styryl-2-azetidinon (**4b**)

Ausbeute: 70%; Smp.: 190° (Acetonitril); C₂₄H₃₀ClNO₃S(437.95). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 4.2 (d, M-Teil eines MN-Systems, 1H, -CH₂S, $J_{\text{MN}} = 16$ Hz), 4.7 (dd, A-Teil eines ABX-Systems, 1H, H-4, $J_{\text{AB}} = 2$ Hz, $J_{\text{AX}} = 9$ Hz), 4.8 (d, B-Teil des AB-Systems, 1H, H-3, $J_{\text{BA}} = 2$ Hz), 5.3 (d, N-Teil des MN-Systems, 1H, -CH₂S, $J_{\text{NM}} = 16$ Hz), 6.2 (dd, 1H, PhCH=CH, $J_{\text{vic}} = 14$ Hz, $J_{\text{XA}} = 9$ Hz), 6.8 (d, 1H, PhCH=CH, $J_{\text{vic}} = 14$ Hz), 7.0–7.8 (m, 14H, Aromaten). IR (CHCl₃): 3000, 1755, 1635, 1490, 1440, 1370, 1310, 1140, 1080, 960 cm⁻¹. MS (CI-Isobutan): 440 (42.9, $M + 3$) + 438 (100, $M + 1$).

Dehalogenierung der 3-Chlorazetidinone 4a, b zu 5a, b

20 mmol **4a, b** werden in 100 ml abs. Benzol gelöst, mit 7,9 ml (30 mmol) Tri-*n*-butylzinnhydrid und 100 mg α,α' -Azoisobutyronitril versetzt und unter Stickstoffatmosphäre 3–5 h rückflußerhitzt. (Reak-

tionskontrolle mittels DC und IR-Spektroskopie). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand wird **5b** durch MPLC (Kieselgel Merck P 60) rein isoliert. **5a** kristallisiert durch Digerieren des Rückstandes mit *n*-Pentan und wird aus Methanol umkristallisiert.

1-(2-Phenylsulfonylmethyl-phenyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäureethylester (5a)

Ausbeute: 6.1 g (81.7%); Smp.: 124° (Methanol); C₁₉H₁₉NO₅S (373.40). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, 3H, EtO), 3.23 (Signalmitte des AB-Teils eines ABX-Systems, 2H, H-3, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 6 Hz), 3.48 (d, M-Teil eines MN-Systems, 1H, CH₂S, J_{MN} = 13 Hz), 4.15 (q, 2H, EtO), 4.50 (X-Teil eines ABX-Systems, 1H, H-2), 4.84 (d, N-Teil eines MN-Systems, 1H, CH₂S, J_{NM} = 13 Hz), 6.82–7.80 (m, 9H, Aromaten). IR (KBr): 3020, 3000, 1760, 1730, 1490, 1375, 1360, 1325, 1300, 1290, 1150, 1085, 730 cm⁻¹. MS (CI-Isobutan): 374 (100, M + 1), 232 (9.5, M + 1-Keten).

1-(2-Phenylsulfonylmethyl-phenyl)-4-styryl-2-azetidinon (5b)

Ausbeute: 8.61 g (74.9%); Smp.: 137 °C (Methanol); R_f = 0.50 (CH₂Cl₂/AcOEt 10/0.5); C₂₄H₂₁NO₃S (403.50). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (dd, B-Teil eines ABX-Systems, 1H, H-3, J_{AB} = 15 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz), 3.31 (dd, A-Teil eines ABX-System, 1H, H-3, J_{AX} = 5.3 Hz), 4.74 (X-Teil des ABX-Systems, 1H, H-4), 4.88 (dd, 2H, CH₂S, J_{gem} = 14.5 Hz), 6.41 (dd, 1H, CH=CH=CHPh, ³J_E = 16 Hz, ³J = 8.9 Hz), 6.75 (d, 1H, CH=CHPh), 6.94–7.72 (m, 14H, Aromaten). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.86 (C-3), 54.53 (C-4), 60.07 (CH₂Ph), 121.18–138.40 (Aromaten), 163.61 (C-2). IR (CHCl₃): 2990, 1740, 1640, 1595, 1485, 1440, 1360, 1310, 1285, 1240, 1130, 1070, 950 cm⁻¹. MS (EI): 403 (2, M⁺), 375 (1), 307 (0.9), 262 (8), 130 (100), 115 (37), 106 (32), 77 (28), 51 (61), 44 (31), 42 (20), 39 (35). MS (CI-Isobutan): 404 (100, M + 1), 264 (26.5), 187 (15.6), 143 (15), 131 (20), 73 (34).

1-(2-Benzolsulfonylmethyl-phenyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon (6)

Eine Lösung von 2.0 g (4.95 mmol) **5b** in 60 ml eines 1/1 Gemisches aus abs. Methanol und abs. Methylenchlorid wird bei –55 °C Innentemperatur mit Ozon gesättigt. Die tiefblaue Lösung wird 30 min. bei –55 °C belassen. Anschließend wird das überschüssige Ozon mit Stickstoff ausgetrieben und das resultierende Ozonid bei –30 °C mit 0.6 g Natriumborhydrid zu **6** und Benzylalkohol reduziert. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur gebracht, mit 2N Salzsäure auf pH = 3–4 angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Bicarbonat neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum kristallisiert **6** durch Digerieren des öligen Rückstandes mit *n*-Hexan. **6** wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 1.5 g (91%); Smp.: 92 °C (Methanol); C₁₇H₁₇NO₄S (331.38). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 3.13 (qq, MN-Teil eines MNX-Systems, 2H, H-3, J_{MN} = 14 Hz, J_{MX} = 6 Hz, J_{NX} = 3 Hz), 3.63 (s, 1H, OH), 3.73 (Signalmitte eines m, 3H, CH₂OH, H-4, nach D-Austausch dd, J_{gem} = 11 Hz, ³J_{AB} = 1.65 Hz, ³J_{BX} = 3.8 Hz), 4.83 (Signalmitte dd, 2H, CH₂Ph, J_{gem} = 14 Hz), 6.83–7.83 (m, 9H, Aromaten). IR (CHCl₃): 3480, 3000, 2920, 1740, 1600, 1490, 1450, 1360, 1300, 1140, 1100, 1080, 950 cm⁻¹. MS (CI-Isobutan): 332 (M + 1).

Toluolsulfonsäure 1-(2-benzolsulfonylmethyl-phenyl)-4-oxoazetidin-2-ylmethylester (7)

Eine Lösung von 6.0 g (18 mmol) **6** in 100 ml abs. Dichlormethan wird nacheinander mit 4.5 g (23 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid und 2.9 g (23 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und anschließend 24 h gekocht. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch mit 2N HCl, 10 proz. Bicarbonatlsg. und NaCl-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im. Vak. wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Erhalten werden 7.3 g (82.9%) **7**. Smp.: 132–133 °C (Ethanol); C₂₄H₂₃NO₆S₂ (485.57). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (s, 3H,

Me), 2.8 (dd, A-Teil eines ABX-Systems, 1H, H-3, $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{AX} = 3$ Hz), 3.13 (dd, B-Teil, 1H, H-3, $J_{BX} = 6$ Hz), 4.35 (s, 2H, CH₂O), 4.4 (m, X-Teil, 1H, H-2), 4.6 (Signalmitte dd, 2H, CH₂SO₂Ph, $J_{gem} = 14$ Hz), 6.73–7.80 (m, 13H, Aromaten). IR (CHCl₃): 3010, 2880, 1750, 1600, 1495, 1465, 1370, 1320, 1175, 1145, 1085, 995 cm⁻¹. MS (CI-Isobutan): 486 (69.6, *M* + 1), 444 (3.9), 344 (10.98), 314 (22.5), 203 (24.5), 182 (24.5), 143 (25.5), 123 (100).

4-Benzolsulfonyl-3-ethoxy-3-trimethylsilyloxy-2,2a,3,4-tetrahydro-azeto[1,2-a]chinolin-1-on (**10**)

Zu einer Lösung von 2 g (5.3 mmol) **5a** in 50 ml abs. THF wird bei –50 °C unter Rühren und Schutzgas (Argon oder Stickstoff) eine Lösung von 1.7 g (110 mmol) Lithiumhexamethyl-disilazan in 20 ml abs. THF zugetropft. Noch während des Zutropfens verfärbt sich das Reaktionsgemisch von farblos über orange nach dunkelgrün. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei –50 °C weitergerührt. Anschließend werden 1.3 ml (110 mmol) Trimethylchlorsilan zugegeben und weitere 2 h bei –50 °C gerührt. Das jetzt wieder farblose Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gebracht, mit 50 ml Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid abrotiert und das verbleibende rohe **8** aus Ethanol umkristallisiert. Erhalten werden 1.88 g (79.9%) **8**. Smp.: 184 °C (Ethanol); $R_f = 0.38$ (CH₂Cl₂/AcOEt 0.99/1); C₂₂H₂₇NO₅Si (445.60). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.3$ (s, 9H, CH₃Si), 0.91 (t, 3H, CH₃CH₂O), 3.12 (dd, MN-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-2, $J_{MN} = 14.2$ Hz, $J_{MX} = 5.4$ Hz), 3.22 (qq, 1H, –CH₂O), 3.46 (dd, N-Teil, 1H, H-2, $J_{NX} = 2.7$ Hz), 3.58 (qq, 1H, –CH₂O), 4.72 (s, 1H, H-4), 4.88 (m, X-Teil, 1H, H-2a), 6.88–7.8 (m, 9H, Aromaten). IR (KBr): 2980, 2940, 1750, 1600, 1580, 1495, 1640, 1380, 1350, 1320, 1290, 1255, 1200, 1160, 1085, 1055, 1005, 985, 930, 850 cm⁻¹. MS (CI-Ammoniak): 463 (100, *M* + 18), 323 (33), 304 (13), 279 (13.3), 259 (13.3), 232 (33.5), 160 (22.6), 143 (42.2), 118 (47.5), 102 (26.3), 86 (14.5), 69 (46.4).

3-Ethoxy-3-trimethylsilyloxy-2,2a,3,4-tetrahydro-azeto[1,2-a]chinolin-1-on (**11**)

Eine Suspension aus 1.5 g (3.6 mmol) **10** und 15 g Raney-Nickel in 80 ml Ethanol abs. wird 3 h Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Raney-Nickel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der farblose Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Erhalten werden 0.29 g (83.6%) **11** als farbloses Öl. Sdp.: 135 °C (Ofentemperatur)/0.04 mbar; $R_f = 0.72$ (CH₂Cl₂/AcOEt = 99/1); C₁₆H₂₆NO₃Si (305.46). IR (CHCl₃): 2080, 1750, 1600, 1580, 1485, 1460, 1370, 1350, 1320, 1255, 1155, 1135, 1120, 1070, 965, 910, 840 cm⁻¹. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.19$ (s, 9H, CH₃Si), 0.95 (t, 3H, CH₃CH₂O), 2.66–3.68 [m, (2H, H-2), (2H, –CH₂O), (2H, H-4)], 3.80 (m, 1H, H-2a), 6.80–7.48 (m, 4H, Aromaten). MS (CI, Isobutan): 306 (100, *M* + 1).

2a,4-Dihydro-2H-azeto[1,2-a]chinolin-1,3-dion (**12**)

0.40 g (1.3 mmol) **11** und 1.0 g (3.3 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat werden in einer Mischung aus 10 ml THF und 1 ml Wasser gelöst. Das Gemisch wird 20 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend drei mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das rohe **12** wird durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Merck P 60, mobile Phase: CH₂Cl₂/AcOEt = 7/3, $R_f = 0.55$). Erhalten werden 0.12 g (50.5%) **12** als farbloses Öl. C₁₁H₉NO₂ (187.20). IR (CHCl₃): 3010, 2980, 1755, 1600, 1580, 1490, 1450, 1365, 1330, 1290, 1145, 1090, 1040, 990 cm⁻¹. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.24$ (d, 2H, H-2), 3.41 (d, A-Teil eines AB-Systems, 1H, H-4, $J_{gem} = 18$ Hz), 3.86 (d, B-Teil, 1H, H-4), 4.21 (m, 1H, H-2a), 6.88–7.42 (m, 4H, Aromaten). MS (CI, Isobutan): 188 (100, *M* + 1), 146 (28.8, *M* + 1-Keten).

Reaktion 7 → 15

1.0 g (1.2 mmol) **7** werden in 20 ml abs. THF gelöst und unter N₂-Atmosphäre auf –50 °C abgekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung von 0.72 g (4.3 mmol) Lithiumhexamethyldisilazan in 10 ml abs. THF

langsam zugetropft. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gebracht und in eine gesättigte wäßrige NH_4X -Lösung ($\text{X} = \text{Cl} \rightarrow \mathbf{15c}$, $\text{X} = \text{Br} \rightarrow \mathbf{15d}$) eingegossen. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2N Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das verbleibende rohe **15** durch MPLC (SiO_2 , Merck P 60, mobile Phase $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 95/5$) rein isoliert und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

5-Benzolsulfonyl-2-chlormethyl-1, 2, 3, 5-tetrahydro-benzof[b]azepin-4-on (15c)

Ausbeute: 0.45 g (61.6%); $R_f = 0.85$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 95/5$); $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$ (349.83). IR (KBr): 3450, 3333, 2891, 1718, 1600, 1485, 1447, 1320, 1308, 1290, 1245, 1142, 1081, 763, 750, 726, 612, 566, 534 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.80$ (AB-Teil eines ABX-Systems, 2H, H-3), 3.73 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2H, CH_2Cl), 4.19 (X-Teil, 1H, H-2), 5.64 (s, 1H, H-5), 5.73 (s, breit, 1H, NH), 6.64–7.84 (m, 9H, Aromaten). MS (EI): 349 (14, M^+), 300 (17), 210 (26), 208 (83), 180 (38), 172 (25), 145 (19), 144 (53), 130 (100), 117 (14), 103 (12), 91 (10), 78 (13), 77 (48).

5-Benzolsulfonyl-2-bromomethyl-1, 2, 3, 5-tetrahydro-benzof[b]azepin-4-on (15d)

Ausbeute: 0.58 g (70.7%); $R_f = 0.78$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 95/5$); $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3\text{S}$ (394.28). IR (KBr): 3421, 3332, 3055, 2890, 1719, 1600, 1484, 1447, 1320, 1309, 1290, 1252, 1224, 1141, 1081, 761, 725, 687, 602, 565, 532 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.85$ (AB-Teil, 2H, H-4), 3.62 (MN-Teil, 2H, CH_2Br), 4.17 (X-Teil, 1H, H-2), 5.64 (s, 1H, H-5), 5.7 (s, breit, 1H, NH), 6.64–7.82 (m, 9H, Aromaten). MS (EI): 395 (11, $M + 2$), 393 (10, M^+), 313 (13), 300 (19), 254 (66), 252 (70), 173 (16), 172 (75), 145 (98), 130 (100), 129 (27), 117 (22).

Dank

Wir danken der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- [1] Santer G., Ongania K. H., Hofer K., Gieren A. (1988) *Z. Naturforsch.* **43b**: 758
- [2] Joyeau R., Kobaiter R., Sadet J., Wakselman M. (1989) *Tetrahedron Lett.* **30**: 337 und dort zit. Lit.
- [3] Bachi M. D., Klein J. (1983) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*: 1925
- [4] Hegedus L. S., McGuire M. A., Schultze L. M., Yijun C., Anderson O. P. (1984) *J. Am. Chem. Soc.* **106**: 2680
- [5] Mühlbacher M., Ongania K. H. (1982) *Z. Naturforsch.* **37b**: 1352
- [6] Cram D. J., Wilson D. R. (1963) *J. Am. Chem. Soc.* **85**: 1245; Cherest M., Felkin H., Prudent N. (1968) *Tetrahedron Lett.* **18**: 2199
- [7] Baldwin J. E. (1976) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*: 734

Eingegangen 26. Februar 1993. Angenommen 30. März 1993