

Synthese von benzanellierten Carbacephamen

2.Mitt. [1]

R. Schwenninger und K.-H. Ongania*

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

Synthesis of Benzanellated Carbacephames II

Summary. The treatment of 2-(oxo-1-azetidiny)-benzyltriphenylphosphonium salts **9** and **13b, c, d,** and **e** with base leads to carbacephemes **10** and **14b, c, d,** and **e** which can be reduced to the title compounds. The reaction of **14** with acids does not result in 3-oxocephames by cleavage of the enolether function. Instead, the 3-alkoxyquinolines **15b** and **c** have been obtained.

Keywords. Carbacephame; Carbacepheme, 2,2a-Dihydro-azeto[1,2-a]quinoline-1-one; 2-(2-Oxo-1-azetidiny)-benzyltriphenylphosphonium salt, 3-Alkoxyquinolines.

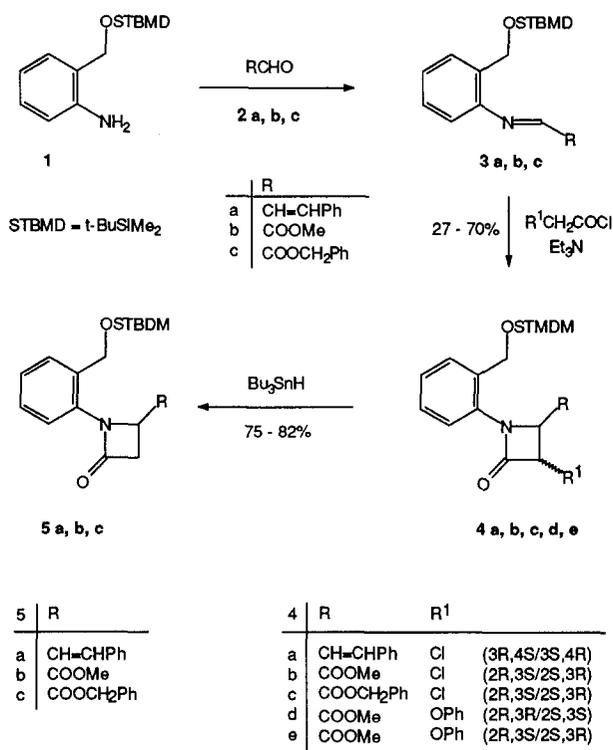
Einleitung

In einer unserer letzten Arbeiten [1] berichteten wir über den Aufbau der Bindung 3–4 im 2H-Azeto[1,2-a]chinolin-1-on durch Cyclisierung von 1-(2-Phenylsulfonylmethylphenyl)-2-azetidinonen. Die vorliegende Arbeit behandelt den Aufbau der Bindung 3–4 im Carbacepham-Grundgerüst durch intramolekulare aufbauende Olefinierung. Als d-Zentren dienen dabei Benzylidenphosphorane, zugänglich durch Basenbehandlung der entsprechenden 2-(2-Oxo-1-azetidiny)-benzyltriphenylphosphoniumsalze **9** und **13**. Das a-Zentrum wird durch den Substituenten in Position 4 des 2-Oxo-1-azetidinyl-Teiles in **9** bzw. **13** determiniert.

Ergebnisse und Diskussion

Darstellung der Startazetidinone 7 und 12b–e

Die Darstellung der Halogenmethylphenyl-2-azetidinone **7** und **12b–e** erfolgte nach bewährter Methode [2]. Das Anilin **1** reagiert mit den entsprechenden Aldehyden **2a–c** zu den N-Aryliminen **3a–c**, welche im Zuge einer Säurechlorid/Imin-Reaktion mit Chloracetylchlorid/Triethylamin die 3-Chlor-2-azetidinone **4a–c** und mit Phenoxyacetylchlorid/Triethylamin die 3-Phenoxy-2-azetidinone **4d, e** ergeben. Die Reaktion mit Chloracetylchlorid ist hoch stereoselektiv. Es wird jeweils nur ein racemisches Diastereomer erhalten. Der Umsatz von **3b** mit Phenoxyacetylchlorid dagegen führt zu einem 2/3-Gemisch der Diastereomeren **4d** (3*R*,4*S*/3*S*,4*R*) und **4e** (3*R*,4*R*/3*S*,4*S*). Die stereochemische Zuordnung erfolgt anhand der Kopplung der



Schema 1

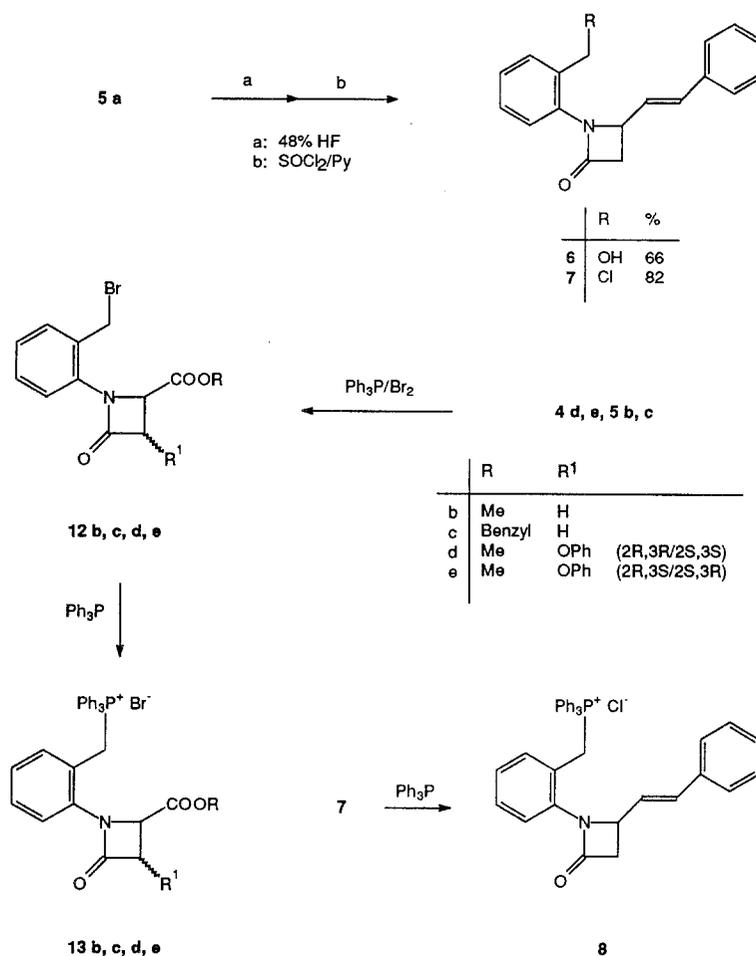
vicinalen Protonen H-3 und H-4 bzw. H-2 und H-3 im ¹H-NMR-Spektrum. **4a–c** werden mit Tri-*n*-butylzinnhydrid zu **5a–c** dehalogeniert.

Die Abnahme der *TBDMS*-Schutzgruppe im 2-Azetidinon **5a** mit 48prozentiger Fluorwasserstoffsäure in Acetonitril [3] ergibt das 1-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-2-azetidion **6**, welches mit Thionylchlorid/Pyridin in das Chlormethylderivat **7** überführt wird. Die Deblockierung der Benzylalkoholfunktion in **5b–e** unter den üblichen Bedingungen, also mit HF oder Fluoridanionen, ergibt nicht die freie Alkoholfunktion, sondern führt zur Lactonisierung [4]. Als zielführende Alternative erwies sich der Einsatz von *in situ* dargestelltem Dibromtriphenylphosphoran [5, 6], welches die direkte Transformation des *t*-Butyldimethylsilyloxymethyl-Restes in eine Brommethyl-Funktion ermöglicht (Reaktion. **5b–e** → **12b–e**).

Darstellung der Phosphoniumsalze **9** und **13b–e**

7 reagiert mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumchlorid **8**. Die selektive Transformation von **8** in den Aldehyd **9** durch Ozonolyse und Reduktion des resultierenden Ozonides mit Dimethylsulfid gelingt nur in trifluoressigsaurer Lösung. Durch die Trifluoressigsäure wird einerseits der Triphenylphosphoniumrest stabilisiert, andererseits werden Nebenreaktionen unterbunden. Aufgrund der extremen Labilität der 1–4 – Bindung in **9** wird der Aldehyd für die Folgereaktionen nicht isoliert, sondern *in situ* eingesetzt.

Die Phosphoniumbromide **13d, e** können problemlos über die Brommethyl-phenyl-2-azetidinoine **12d, e** nach der üblichen Methode ³¹P-NMR-rein erhalten



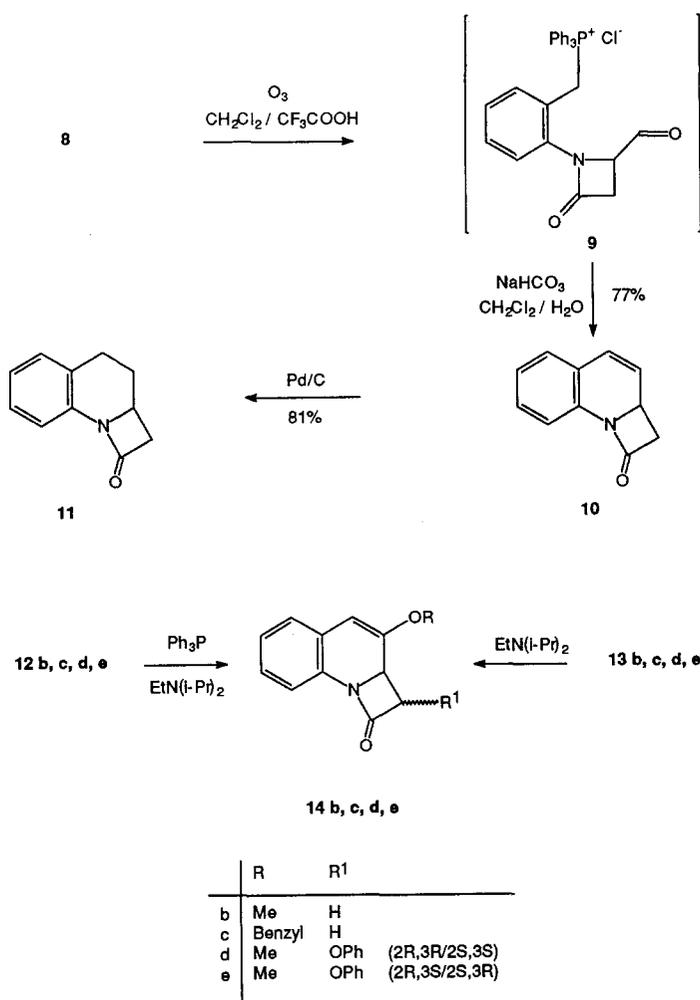
Schema 2

werden. Sie zeigen die für Phosphoniumsalze typische chemische Verschiebung von 23.2–23.63 ppm im ^{31}P -NMR-Spektrum. Der analoge Umsatz von **12b, c** mit Triphenylphosphin ergibt die Phosphoniumbromide **13b, c** nur als stark verunreinigte Rohprodukte. Sämtliche Reinigungsversuche waren erfolglos.

Cylierungsversuche mit den 2-(2-Oxo-1-azetidiny)-benzyltriphenylphosphoniumsalzen **9** und **13**

Wie bereits erwähnt, kann das 4-Formyl-2-azetidinon **9** aufgrund der Labilität der 1,4-Bindung nicht isoliert werden. Die mit Dimethylsulfid gequenchete Ozonolyse-Lösung wird daher direkt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 40 °C in einer intramolekularen Wittig-Reaktion in guter Ausbeute zum Carbacephem **10** umgesetzt. **10** ist lichtempfindlich und wird daher zum stabilen Carbacephem **11** reduziert.

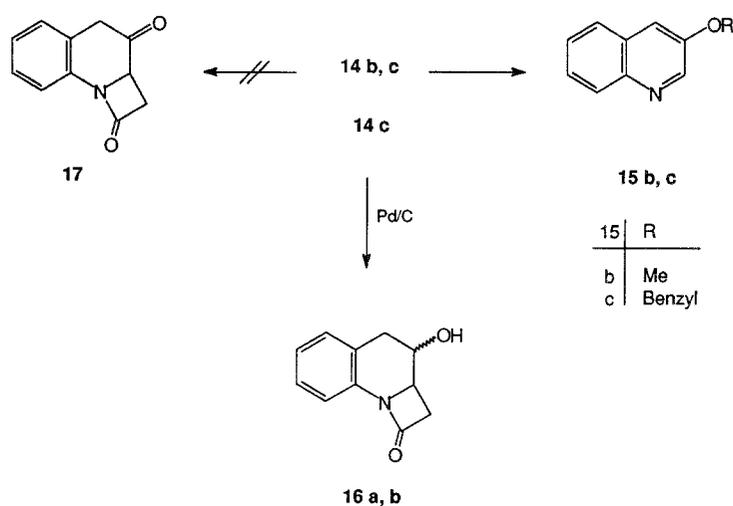
Die Phosphoniumsalze **13d, e** reagieren mit Diisopropylethylamin in THF zu den Carbacephemen **14d, e**. Da die Phosphoniumsalze **13b, c** nicht rein darstellbar sind, versuchten wir, die Carbacepheme **14b, c** direkt aus den 1-(2-Brommethyl-



Schema 3

phenyl)-2-azetidinonen **12b, c** in einem Eintopfverfahren zu synthetisieren. **12b, c** werden dabei mit Triphenylphosphin und Diisopropylethylamin in Acetonitril bei 81 °C zur Reaktion gebracht. Unter diesen Bedingungen reagieren die intermediär gebildeten Phosphoniumbromide **13b, c** sofort in guter Ausbeute zu den Carbacephemen **14b, c** weiter. **12d, e** reagieren unter analogen Bedingungen jedoch nur in mäßiger Ausbeute zu **14d, e**. Die stereochemische Zuordnung der Tricyclen **14d, e** erfolgte anhand der Kopplung der vicinalen Protonen H-2 und H-2a im ¹H-NMR-Spektrum. Im MS zeigen **14b–e** bei Elektronenstoß- und chemischer Ionisation stabile Molekülionen bzw. Quasimolekülionen ($M + 1$). In allen Fällen treten die erwarteten Primärfragmentationen M^+ -Keten bzw. M^+ -Phenoxyketen zu den entsprechenden 3-Alkoxychinolin-Radikalkationen ($m/z = 159$ bzw. 235) sowie $(M + 1)^+$ -Keten bzw. Phenoxyketen zu den 3-Alkoxychinolinium-Kationen ($m/z = 160$ bzw. 236) ein.

Die Enolether-Teilstruktur in **14** als latente Funktionalität für eine Ketofunktion in Position 3 sollte den Zugang zum Ketocepham **17** ermöglichen. Leider waren alle Versuche, **14b** und **14c** selektiv zu **17** [1] zu dealkylieren, erfolglos. Alle Reaktionen



Schema 4

von **14b, c** mit Trifluoressigsäure, aber auch mit einer Reihe von *Lewis*-Säuren (Bortribromid, Bortrifluorid, Titan-tetrachlorid), führten zu den 3-Alkoxychinolinen **15b** und **15c**. Dieser unübliche Reaktionsverlauf erinnert an die in der Massenspektroskopie bei **14b–e** beobachteten Ketenspaltung. Wir nehmen an, daß durch die Trifluoressigsäure bzw. *Lewis*-Säuren primär die 1–9 – Bindung geöffnet wird und die daraus resultierenden Dihydrochinoliderivate anschließend zu **15b, c** rearomatisieren.

Die katalytische Hydrierung von **14c** ergibt erwartungsgemäß das Hydroxycepham **16**, welches laut ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie als 1/3-Gemisch zweier diastereomerer Racemate vorliegt. Das im Überschuß vorliegende Diastereomer (**16a**) von **16** kann durch MPLC rein isoliert werden. **16a** wird aus folgendem Grund vorläufig die 2*aR*, 3*S*/2*aS*,3*R*-Konfiguration zugeordnet: die aus einem soft-COSY-Experiment erhaltene Kopplungskonstante von $J = 5.7 \text{ Hz}$ der vicinalen Protonen H-2*a* und H-3 weist auf einen Diederwinkel von $40\text{--}50^\circ$ hin. Die daraus resultierende Konformation der Bindung 2*a*–3 ist laut Computer-Modelling (Sybyl) nur in der Energieminimum-Geometrie des 2*aR*,3*S*/2*aS*,3*R*-Diastereomeren wahrscheinlich.

Experimentelles

Schmelzpunkte: Kofler-Heizmikroskop der Firma Reichert, nicht korrigiert; NMR: Jeol JMN-PMX-60, Bruker AM 300, Varian Gemini 200, Varian Unity plus 500, TMS, δ (ppm); die Zuordnung wurde durch Anwendung gradientenunterstützter homo- und heteronuklearer Korrelationsspektroskopie erreicht; IR: Shimadzu IR-470, Galaxy Series FTIR 3000; MS: MAT/44S (EI: 70 eV; CI: 170 eV; m/z , % rel. Int.); sämtliche neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende Elementaranalysen.

Synthese der Imine **3a–c**

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

N-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxyphenyl)-zimtaldehydimin (**3a**): $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu-Si), 6.55–7.58 (m, 6H, ArH, $-\text{HC}=\text{CH}-$), 8.00 (dd, 1H, Imin).

N-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxyphenyl)-iminoessigsäuremethylester (**3b**): $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, *t*-Bu-Si), 3.90 (s, 3H, COOCH_3), 4.79 (s, 2H, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}$), 6.66–7.29 (m, 4H, ArH) 7.78 (s, 1H, Imin).

N-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxyphenyl)-iminoessigsäurebenzylester (**3c**): $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu-Si), 4.83 (s, 2H, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}$), 5.33 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 7.16–7.50 (m, 9H, ArH) 7.80 (s, 1H, Imin).

Synthese der 3-Chlor-2-azetidinone **4a–c**

Zu einem Gemisch aus 0.05 mol rohem Imin **3a–c** 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 Stunden zugetropft. Das Gemisch wird 1–2 Stunden (Reaktionskontrolle mittels DC und IR-Spektroskopie) bei 80 °C weitergerührt, innerhalb von 3 Stunden auf Raumtemp. abgekühlt und sodann mit 100 ml Wasser ausgerührt. Die Benzolphase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Benzol in Vak. entfernt. Aus dem schwarzbraunen Rückstand werden **4a–c** durch Mitteldruckchromatographie an Silicagel Merck P 60 in Ausbeuten von 43–76% als farblose Öle rein isoliert.

(3*R*,4*S*/3*S*,4*R*)-1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-3-chlor-4-styryl-2-azetidinon (**4a**): $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2\text{Si}$ (428.05); Ausbeute: 75.5%; $R_f = 0.63$ (CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6): $\delta = 0.1$ (s, 6H, SiMe_2), 0.9 (s, 9H, *t*-BuSi), 4.46–5.1 (dd, d, s, 4H, H-4, H-3, CH_2Ph , $J_{3,4} = 2$ Hz), 6.26 (dd, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$, $J_{\text{vic}} = 14$ Hz), 6.8 (d, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$, $J_{\text{vic}} = 14$ Hz), 7.0–7.6 (m, 9H, Aromaten); IR (CCl_4): 3080, 3020, 2940, 2880, 2860, 1775, 1640, 1470, 1450, 1335, 1245, 1125, 1025, 960 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 430 (8, $M + 3$), 428 (28, $M + 1$), 298 (33), 296 (100).

(2*R*,3*R*/2*S*,3*S*) 1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-3-chlor-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester (**4b**): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{Si}$ (383.94); Ausbeute: 65%; $R_f = 0.45$ (Ether/*n*-Hexan = 1.5/4); $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 6H, SiMe_3), 0.90 (s, 9H, *t*-BuSi), 3.36 (s, 3H, COOCH_3), 4.70 (d, 1H, H-2, $J_{2,3} = 6$ Hz), 4.73 (s, 2H, CH_2OSi), 4.90 (d, 1H, H-3, $J_{3,2} = 6$ Hz), 7.0–7.50 (m, 4H, Aromaten); IR (CHCl_3): 3080, 2957, 2930, 2858, 1782, 1749, 1460, 1381, 1257, 1068, 839, 751 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 386 (5.5, $M + 3$), 384 (12.9, $M + 1$), 254 (36), 253 (24), 252 (100), 218 (12), 184 (5.5), 182 (16.5), 133 (14), 106 (5).

(2*R*,3*R*/2*S*,3*S*) 1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-3-chlor-4-oxoazetidin-2-carbonsäurebenzylester (**4c**): $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNOSi}_4$ (460.05); Ausbeute: 43%; $R_f = 0.58$ (CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 6H, SiMe_3), 0.90 (s, 9H, *t*-BuSi), 4.10 (d, 1H, H-2, $J_{2,3} = 6$ Hz), 4.70 (s, 2H, CH_2OSi), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.20 (d, 1H, H-3, $J_{3,2} = 6$ Hz), 7.30 (m, 9H, Aromaten); IR (CHCl_3): 3150, 3000, 2950, 2910, 2880, 2840, 2750, 1785 (Lactam), 1745 (Ester), 1620, 1480, 1460, 1370, 1250 cm^{-1} ; MS (EI): 461 (2, $M + 2$), 459 (7, M^+), 402 (20), 180 (54), 162 (22), 132 (11), 106 (62), 91 (98), 77 (35), 75 (100), 57 (7).

Synthese der 3-Phenoxy-2-azetidinone **4d, e**

Zu einem Gemisch aus 8.0 g (0.026 mol) rohem Imin **3b** und 5.0 g (0.05 mol) Triethylamin in 300 ml abs. Methylenchlorid werden bei 20 °C unter Rühren 5.76 g (0.034 mol) frisch dest. Phenoxyacetylchlorid, gelöst in 80 ml abs. Methylenchlorid, innerhalb von 2 Stunden zugetropft. Das Gemisch wird 12 Stunden (Reaktionskontrolle mittels DC und IR-Spektroskopie) bei 20 °C weitergerührt und sodann mit 100 ml Wasser ausgerührt. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet

und das Methylenchlorid im Vak. entfernt. Aus dem gelbbraunen Rückstand wird das Gemisch der Diastereomeren **4d** und **4e** durch Filtration über Silicagel Merck P 60 erhalten. Rohausbeute: 9.85 g (85.95%) gelbes Öl. Die racemischen Diastereomere werden durch Mitteldruckchromatographie (Silicagel Merck P 60, mobile Phase: Ether/Petrolether 40–60 °C = 2/3) rein isoliert.

(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*) 1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-3-phenoxy-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester (**4d**): C₂₄H₃₁NO₅Si (441.59); Ausbeute: 4.6 g (40.14%); R_f = 0.78; Smp.: 64 °C (Ethanol); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 6H, SiMe₃), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.80 (dd, 2H, CH₂OSi, J_{gem} = 14 Hz), 4.85 (d, 1H, H-2, J_{2,3} = 1.5 Hz), 5.39 (d, 1H, H-3, J_{2,3} = 1.5 Hz), 7.0–7.50 (m, 9H, Aromaten); ¹³C-NMR (50.3 MHz): δ = –5.28 (CH₃Si), 18.33 (quart. C aus *t*-Bu), 25.92 (Me₃ aus *t*-Bu), 52.86 (CH₃O), 52.91 (C-2), 61.96 (CH₂OSi), 83.15 (C-3), 115.87–136.21 (Aromaten), 156.99 (quart. C aus OPh) 162.46 (C-4), 169.07 (C=O Ester); IR (KBr): 3098, 3050, 2953, 2930, 2850, 1778, 1748, 1591, 1492, 1391, 1346, 1256, 1223, 1095, 1070, 839, 775, 754, 690 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 442 (M + 1).

(2*R*,3*R*/2*S*,3*S*) 1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-3-phenoxy-4-oxoazetidin-2-carbonsäuremethylester (**4e**): C₂₄H₃₁NO₅Si (441.1); Ausbeute: 3.1 g farbloses Öl (27.05%); R_f = 0.61; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 6H, SiMe₂), 0.91 (s, 9H, *t*-BuSi), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (dd, 2H, CH₂OSi, J_{gem} = 14 Hz), 5.11 (d, 1H, H-2, J_{2,3} = 5.4 Hz), 5.55 (d, 1H, H-3, J_{2,3} = 5.4 Hz), 7.04–7.50 (m, 9H, Aromaten); ¹³C-NMR (50.3 MHz): δ = –5.17 (CH₃Si), 18.29 (quart. C aus *t*-Bu), 25.91 (Me₃ aus *t*-Bu), 52.49 (CH₃O), 52.53 (C-2), 62.54 (CH₂OSi), 81.26 (C-3), 116.05–135.70 (Aromaten), 157.23 (quart. C aus OPh) 163.06 (C-4), 167.86 (C=O Ester); IR (CHCl₃): 3025, 2955, 2932, 2858, 1773, 1765 (Schulter), 1593, 1493, 1458, 1382, 1362, 1101 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 442 (M + 1).

Dehalogenierung der 3-Chlorazetidinone **4a–c** zu **5a–c**

20 mmol **4a–c** werden in 100 ml abs. Benzol gelöst, mit 7.9 ml (30 mmol) Tributylzinnhydrid und 100 mg α,α'-Azoisobutyronitril versetzt und unter Stickstoffatmosphäre 3–5 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Reaktionskontrolle mittels DC und IR-Spektroskopie). Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand werden **5a–c** durch MPLC (Kieselgel Merck P 60) rein isoliert.

1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-4styryl-2-azetidinon (**5a**): C₂₄H₃₁NO₂Si (393.61); Ausbeute: 7.26 g (72.3% d.Th.); Smp: 80 °C (*n*-Peptan); R_f = 0.53 (Ether/Petrolether 60–80° = 1/1); ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 6H, Me₂Si), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 2.93 (dd, A-Teil eines ABX-Systems, 1H, H-3, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 3 Hz), 3.23 (dd, B-Teil, 1H, H-3, J_{AB} = 14 Hz, J_{BX} = 6 Hz), 4.73 (m, M-Teil, 1H, H-4), 4.86 (s, 2H, CH₂OSi), 6.23 (dd, 1H, CH=CHPh, ³J_E = 16 Hz, ³J = 6 Hz), 6.6 (d, 1H, CH=CHPh), 7.0–7.6 (m, 9H, Aromaten); IR (CHCl₃): 2950, 2980, 2895, 1770, 1500, 1460, 1360, 1260, 1190, 1130, 1080, 960 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 394 (53, M + 1), 262 (100).

1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-4-oxazetidin-2-carbonsäuremethylester (**5b**): C₁₈H₂₇NO₄Si (349.51); hellgelbes Öl; Ausbeute: 66.7%; R_f = 0.38; (CH₂Cl₂/AcOEt = 50/1); ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 6H, Me₂Si), 0.90 (s, 9H, *t*-BuSi), 3.06 (dd, A-Teil eines ABX-Systems, 1H, H-3, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 3 Hz), 3.46 (dd, B-Teil, 1H, H-3, J_{AB} = 14 Hz, J_{BX} = 5 Hz), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.56–4.86 (m, 3H, CH₂OSi, X-Teil, H-2), 7.10–7.56 (m, 4H, Aromaten); IR (CHCl₃): 3011, 2957, 2930, 2858, 1757, 1740 (Schulter), 1494, 1460, 1375, 1255, 1089, 839 cm⁻¹; MS (I-Isobutan): 350 (59, M + 1), 218 (100).

1-(2-*t*-Butyldimethylsilyloxymethylphenyl)-4-oxoazetidin-2-carbonsäurebenzylester (**5c**): C₂₄H₃₁NO₄Si (425.60); hellgelbes Öl; Ausbeute: 4.86 g (68.4% b.Th.); R_f = 0.58 (Ether/PE 4/3); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s; 6H, SiMe₂), 0.90 (s, 9H, *t*-BuSi), 3.15 (dd, A-Teil eines

ABM-Systems, 1H, H-3, $J_{AB} = 14.8$ Hz, $J_{AM} = 2.7$ Hz), 3.33 (dd, B-Teil, 1H, H-3, $J_{AB} = 14.8$ Hz, $J_{BM} = 5.8$ Hz), 4.69–4.86 (m, 3H, CH₂OSi, M-Teil, H-2), 5.12 (d, 2H, OCH₂Ph, $J_{gem} = 4.3$ Hz), 7.17–7.47 (m, 9H, Aromaten); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.33$ (Me₂Si), 18.29 (quart. C aus *t*-Bu), 25.91 (Me₃ aus *t*-Bu), 41.47 (C-3), 52.89 (C-2), 62.15 (CH₂OSi), 67.34 (OCH₂Ph), 123.46–135.75 (Aromaten), 163.67 (C-4), 169.99 (C=O Ester); IR (CHCl₃): 2950, 2910, 2850, 1760, 1740 (Schulter), 1620, 1490, 1460, 1370, 1250, 1180, 1060, 930 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 426 (113.53, M + 1), 368 (5.4), 294 (100), 260 (3.2), 133 (7.4), 91 (6.4).

1-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-4-styryl-2-azetidinon (6)

7.10 g (18.0 mmol) **5a** werden in 120 ml Acetonitril gelöst, mit 1.6 g 45% HF (36 mmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 300 ml Methylenchlorid, extrahiert mit Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wird der verbleibende Rückstand durch MPLC (SiO₂, Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 5/2, $R_f = 0.65$) gereinigt und **6** aus Benzol/*n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 3.33 g (66.2%); Smp: 108 °C (Benzol/*n*-Hexan); C₁₈H₁₇NO₂ (279.34); ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.86$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-3, $J_{MN} = 14$ Hz, $J_{MX} = 3$ Hz), 3.33 (dd, N-Teil, 1H, H-3, $J_{NX} = 6$ Hz), 4.33 (s, breit, 1H, HO), 4.60 (dd, 2H, HOCH₂Ph, $J_{gem} = 14$ Hz, nach Deuterierung von HO s), 4.65 (m, X-Teil, 1H, H-4, $^3J = 8$ Hz), 6.16 (dd, 1H, CH=CHPh, $^3J = 8$ Hz, $J_E = 14$ Hz), 6.63 (d, 1H, CH=CHPh, $J_E = 14$ Hz), 6.68–7.5 (m, 9H, Aromaten); IR (CHCl₃): 3470, 3040, 3000, 1765, 1670, 1620, 1600, 1510, 1475, 1390, 1210, 1155, 1025, 980 cm⁻¹; MS (EI): 279 (0.9, M), 144 (7.50), 130 (100), 115 (33), 91 (15), 78 (48), 77 (36).

1-(2-Chlormethyl-phenyl)-4-styryl-2-azetidinon (7)

Zu einer Lösung von 3.20 g (11.4 mmol) **6** und 1.80 g abs. Pyridin in 130 ml absolutem Benzol werden bei Raumtemperatur 2.71 g (2 mequ) Thionylchlorid in 50 ml absolutem Benzol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden am Rückfluß gekocht, anschließend mit Wasser, 2 N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das rohe **7** aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2.79 g (82.2%); Smp.: 66 °C (60proz. Ethanol); $R_f = 0.78$ (CH₂Cl₂/AcOEt = 10/1); C₁₈H₁₆ClNO (297.79); ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.93$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-3, $J_{MN} = 14$ Hz, $J_{MX} = 3$ Hz), 3.43 (dd, N-Teil, 1H, H-3, $J_{NX} = 5$ Hz), 4.6–5.1 (m, X-Teil, 1H, H-4, $^3J = 8$ Hz), 4.8 (dd, 2H, CH₂Cl, $J_{gem} = 14$ Hz), 6.2 (dd, 1H, CH=CHPh, $^3J = 8$ Hz, $J_E = 16$ Hz), 6.66 (d, 1H, CH=CHPh), 7.07–7.6 (m, 9H, Aromaten); IR (CHCl₃): 3000, 1765, 1660, 1600, 1500, 1465, 1380, 1140, 970 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 300 (8, M + 3), 298 (18, M + 1), 262 (100, M + 1 – HCl).

2-(2-Oxo-4-styryl-1-azetidiny)-benzyltriphenyl-phosphoniumchlorid (8)

1.00 g (3.36 mmol) **7** werden mit 0.88 g (3.36 mmol) Triphenylphosphin in 2 ml abs. Benzol unter Stickstoffatmosphäre und unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Im Verlauf von 2 Stunden fällt ein farblos kristalliner Niederschlag an. Zu diesem Zeitpunkt wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml abs. Benzol verdünnt und 10 Stunden weitergekocht. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird **8** abfiltriert und aus Methylenchlorid/Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 1.6 g (85.1%); C₃₆H₃₁ClNPO (560.08); Smp: 212–213 °C (CH₂Cl₂/AcOEt); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.57$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-3, $J_{MX} = 2.6$ Hz, $J_{MN} = 15.5$ Hz), 2.99 (dd, N-Teil, 1H, H-3, $J_{NX} = 5.7$ Hz), 4.46 (m, X-Teil, 1H, H-4, $^3J = 8.9$ Hz), 5.61 (dd, 1H, CCH=CHPh, $^3J = 8.9$ Hz, $J_E = 15.8$ Hz), 5.64 (ddd, 2H, CH₂P, $J_{gem} = 15$ Hz, $J_{HP} = 15$ Hz), 6.66 (d, 1H, CH=CHPh, $J_E = 15.8$ Hz), 6.83–7.69 (m, 24H, Aromaten); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 29.02$ (d, CH₂P, $J_{PC} = 48.7$ Hz), 41.73 (C-3), 54.02 (C-4), 17.52–137.85 (Olefin, Aromaten), 164.49 (C-2, Carbonyl);

^{31}P -NMR (121 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.83$ (s, charakteristische Verschiebung für Phosphoniumsalze); IR (KBr): 1745, 1630, 1590, 1490, 1430, 1360, 1130, 1110, 990, 710, 650 cm^{-1}

2,2a-Dihydro-azeto [1,2-a] chinolin-1-on (10)

0.90 g (1.6 mmol) **8** werden in 80 ml abs. Methylenchlorid gelöst, mit 8 ml Trifluoressigsäure (65 mequ) versetzt und auf -30°C gekühlt. Innerhalb von 2 min wird die Lösung mit Ozon (O_2 -Druck: 1.0 bar, Spannung: 7 KV) gesättigt. Nach 3 min Reaktionszeit quencht man mit 8 ml Dimethylsulfid (68 mequ) und läßt das Reaktionsgemisch sich langsam auf 0°C erwärmen. Nach negativem KI-Stärke-Test wird die Reaktionsmischung in 140 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung gegossen und unter Licht- und Sauerstoffausschluß 2 Stunden bei 40°C heftig gerührt. Anschließend trennt man die Phasen, schüttelt mit Wasser aus, trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das triphenylphosphinoxidhaltige Rohprodukt wird durch MPLC (SiO_2 , Laufmittel: Ether/Petrolether = 3/1, $R_f = 0.53$) gereinigt. Erhalten werden 0.21 g (76.7%) **10**, welches aus Ether/Petrolether umkristallisiert wird.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$ (171.20); Smp.: 57°C (Ether/Petrolether); $R_f = 0.53$ (Ether/PE = 3/1); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.15$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-2, $J_{\text{MX}} = 2.7$, $J_{\text{MN}} = 15.1$ Hz), 3.45 (dd, N-Teil, 1H, $J_{\text{NX}} = 4.9$ Hz), 4.56 (m, X-Teil, 1H, H-2a), 5.88 (dd, 1H, H-4, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{3,2a} = 1.8$ Hz), 6.35 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3} = 10.0$ Hz, $J_{4,2a} = 2.2$ Hz), 6.97–7.03 (m, 2H, Aromaten), 7.10–7.15 (m, 2H, Aromat); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 47.63$ (C-2a), 48.30 (C-2), 119.83–128.58 (C-3, C-4, Aromaten), 168.60 (C-1, Carbonyl); IR (CHCl_3): 3000, 2900, 1745, 1620, 1600, 1490, 1460, 1400, 1360, 1210, 1190, 1140, 1090, 1080, 1000, 960, 900 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 172 (100, M + 1), 144 (24.5), 130 (41.7), 113 (30.9), 107 (23.8), 95 (26.4); UV (Acetonitril): λ_1 (max) = 196 nm ($\epsilon = 41875\text{ l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$), λ_2 (max) = 208 nm ($\epsilon = 33785\text{ l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$), λ_3 (max) = 252 nm ($\epsilon = 17930\text{ l mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$).

2,2a,3,4-Tetrahydro-azeto [1,2-a] chinolin-1-on (11)

0.17 g (0.99 mmol) **10** werden in 50 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und 15 Stunden unter Atmosphärendruck hydriert. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Katalysator über Celit abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand wird selektiv über Kieselgel (Laufmittel: Ether/Petrolether 4/1, $R_f = 0.39$) filtriert und aus Ether/n-Hexan umkristallisiert. Erhalten werden 0.14 g (81.6%) **11**.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ (173.22); Smp.: 107°C (Ether/n-Hexan); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (m, 1H, H-3), 2.29 (m, 1H, H-3), 2.81 (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-2, $J_{\text{MX}} = 2.6$ Hz), 2.87 (m, 2H, H-4), 3.27 (dd, N-Teil, 1H, H-2, $J_{\text{NX}} = 4.9$ Hz, $J_{\text{MN}} = 15.4$ Hz), 3.72 (m, X-Teil, 1H, H-2a), 6.94–7.47 (m, 4H, Aromaten); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.18$ (C-3), 26.23 (C-4), 43.89 (C-2), 47.76 (C-2a), 118.34 (aromat. C-H), 123.27 (aromat. C-H), 124.39 (aromat. quart. C), 127.11 (aromat. C-H), 129.02 (aromat. C-H), 134.23 (aromat. quart. C), 164.89 (C-1, Carbonyl); IR (CHCl_3): 3000, 2900, 1740, 1600, 1490, 1450, 1380, 1360, 1210, 1150, 1090 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 174 (100, M + 1), 131 (10.4).

Reaktion **4d**, **e**, **5b**, **c** \rightarrow **12b–e**

Zu einer gekühlten (Eis/Kochsalz) Lösung aus 1.56 g (6.0 mmol) Triphenylphosphin in 6 ml abs. Methylenchlorid tropft man unter Stickstoffatmosphäre 0.96 g (6.0 mmol) Br_2 , gelöst in 2 ml abs. Methylenchlorid, zu. Unmittelbar fällt ein farblos kristalliner Niederschlag an. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 30 min bei Raumtemperatur. Anschließend werden 4.7 mmol **4d**, **e** bzw. **5b**, **c**, gelöst in 5 ml abs. Methylenchlorid, unter Rühren zugetropft. Die resultierende homogene Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die Methylenchloridphase wird getrocknet und anschließend das Methylenchlorid im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand wird **12b–e** durch MPLC (SiO_2 , Merck P60) isoliert.

1-(2-Brommethylphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäuremethylester (**12b**): $C_{12}H_{12}BrNO_3$ (298.13); Ausbeute: 89% (farbloses Öl); $R_f = 0.70$ ($CH_2Cl_2/AcOEt = 9/1$); 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.13$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-3, $J_{MX} = 3.0$ Hz), 3.46 (dd, N-Teil, 1H, H-3, $J_{NX} = 6.0$ Hz, $J_{MN} = 15$ Hz), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (s, 2H, CH_2Br), 4.73 (m, X-Teil, 1H, H-2), 7.23–7.50 (m, 4H, Aromaten); IR ($CHCl_3$): 2910, 1760, 1745 (Schulter), 1485, 1450, 1365, 1175, 1070, 1010 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 300 (90, M + 3), 298 (100, M + 1).

1-(2-Brommethylphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäurebenzylester (**12c**): $C_{18}H_{16}BrNO_3$ (374.24); Ausbeute: 90%; Smp.: 83°C (Ether/n-Hexan); $R_f = 0.72$ ($CH_2Cl_2/AcOEt = 10/1$); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.21$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-3, $J_{MX} = 2.7$ Hz), 3.41 (dd, N-Teil, 1H, H-3, $J_{NX} = 5.8$ Hz, $J_{MN} = 15$ Hz), 4.62 (d, 2H, CH_2Br , $J_{gem} = 2.2$ Hz), 4.75 (m, X-Teil, 1H, H-2), 5.16 (d, 2H, OCH_2 , $J_{gem} = 4.1$ Hz) 7.19–7.39 (m, 9H, Aromaten); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 30.88$ (CH_2Br), 41.31 (C-3), 53.28 (C-2), 67.50 (CH_2O), 124.60–135.05 (Aromaten), 163.98 (C-4, Carbonyl), 169.64 (Carbonyl); IR ($CHCl_3$): 2900, 1760, 1490, 1450, 1360, 1180, 1070, 1000 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 376 (7.7, M + 3), 374 (7.8, M + 1), 297 (19.1), 296 (93.3), 107 (44.9), 73 (100).

(2R,3S/2S,3R)-1-(2-Brommethylphenyl)-3-phenoxy-4-oxo-azetidin-2-carbonsäuremethylester (**12d**): $C_{18}H_{16}BrNO_4$ (390.23); Ausbeute: 84% (farbloses Öl); $R_f = 0.68$ ($CH_2Cl_2/AcOEt = 10/0.2$); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.79$ (s, 3H, OCH_3), 4.69 (dd, 2H, CH_2Br , $J_{gem} = 11$ Hz), 4.97 (d, 1H, H-2, $J_{2,3} = 1.8$ Hz), 5.49 (d, 1H, H-3, $J_{3,2} = 1.8$ Hz), 7.10–7.48 (m, 9H, Aromaten); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 30.38$ (CH_2Br), 52.97 (OCH_3), 62.08 (C-2), 82.94 (C-3), 116.02–131.63 (aromat. CH), 133.03 (aromat. CCH_2Br), 133.89 (aromat. CN), 157.01 (aromat. CO), 162.84 (C=O Ester), 168.59 (C-4); IR ($CHCl_3$): 3021, 2978, 1777, 1745, 1600, 1495, 1378, 1220, 1045, 929 cm^{-1} ; MS (EI): 391 (0.5, M + 2), 389 (0.5, M), 310 (2), 222 (3.1), 194 (5.6), 178 (100), 147 (23.3), 132 (12.7), 130 (14.6), 108 (14.9), 91 (16.2), 77 (34.2), 76 (11.3), 65 (11.4), 51 (14.8), 39 (13.5).

(2R,3S/3R,3S)-1-(2-Brommethylphenyl)-3-phenoxy-4-oxo-azetidin-2-carbonsäuremethylester (**12e**): $C_{18}H_{16}BrNO_4$ (390.23); Ausbeute: 81% (farbloses Öl); $R_f = 0.63$ ($CH_2Cl_2/AcOEt = 10/0.2$); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.74$ (s, 3H, OCH_3), 4.66 (dd, 2H, CH_2Br , $J_{gem} = 11$ Hz), 5.1 (d, 1H, H-2, $J_{2,3} = 5.2$ Hz), 5.68 (d, 1H, H-3, $J_{3,2} = 5.2$ Hz), 7.08–7.55 (m, 9H, Aromaten); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 31.10$ (CH_2Br), 52.69 (OCH_3), 62.46 (C-2), 81.06 (C-3), 116.14–131.27 (aromat. CH), 133.30 (aromat. CCH_2Br), 134.47 (aromat. CN), 157.18 (aromat. CO), 163.37 (C=O Ester), 168.02 (C-4); IR ($CHCl_3$) = 3034, 3011, 2957, 1773, 1770 (Schulter), 1593, 1493, 1375, 1237, 1110 cm^{-1} ; MS (EI): 391 (1, M + 2), 389 (1, M), 310 (2), 304 (2.9), 302 (3), 270 (2.6), 268 (2.6), 222 (5.3), 210 (2.9), 208 (2.9), 194 (7.5), 178 (100), 147 (24), 132 (10), 130 (17.8), 108 (15.4), 91 (20.5), 77 (40), 76 (13.7), 65 (16), 51 (18), 39 (18.6).

2,2a-Dihydro-azeto [1,2-a] chinolin-1-one **14b–e**

a) **12b, c** \rightarrow **14b, c**:

1.6 mmol **12**, 462 mg (1.8 mmol, 1.1 mequ) Triphenylphosphin, 413 mg (3.2 mmol, 2 mequ) Di-Isopropylethylamin werden in 40 ml abs. Acetonitril, unter Licht- und Sauerstoffausschluß, 40 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand nimmt man in 25 ml Methylenchlorid auf, schüttelt mit 2 N HCl und Wasser aus und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das rohe **14b, c** durch MPLC (SiO_2 , Merck P60) rein isoliert.

2,2a-Dihydro-3-methoxy-azeto [1,2-a] chinolin-1-on (**14b**): $C_{12}H_{11}NO_2$ (201.22); Ausbeute: 75%; Smp.: 114° (Ethanol/Wasser); $R_f = 0.65$ ($CH_2Cl_2/AcOEt = 10/0.2$); 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.36$ (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-2, $J_{MX} = 2.4$ Hz), 3.51 (dd, N-Teil, 1H, H-2, $J_{MX} = 4.6$ Hz, $J_{MN} = 15.4$ Hz), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (m, X-Teil, 1H, H-2a), 5.54 (s, 1H, H-4, $J_{2a,4} = 1.4$ Hz), 6.90–7.28 (m, 4H, Aromaten); ^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 46.20$ (C-2), 47.90

(C-2a), 55.20 (CH₃), 96.40 (C-4), 120.00–130.00 (Aromaten), 154.40 (C-3), 167.80 (C-1); IR (CHCl₃): 3073, 3057, 3021, 2976, 1761, 1637, 1601, 1570, 1491, 841, 751 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 202 (100, M + 1), 160 (30, M + 1 – Keten); MS (EI): 201 (28.1, M⁺), 159 (100, M⁺ – Ke-ten), 130 (7), 116 (64.8), 103 (5), 89 (17.5), 77 (7), 63 (11), 43 (11), 39 (9.7).

3-Benzoyloxy-2,2a-dihydro-azeto [1,2-a] chinolin-1-on (**14c**): C₁₈H₁₅NO₂ (277.33); Ausbeute: 65.3%; Smp.: 124 °C (Ether/n-Hexan); R_f = 0.35 (Ether/Petrolether = 1/2); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.42 (dd, M-Teil eines MNX-Systems, 1H, H-2, J_{MX} = 2.4 Hz), 3.54 (dd, N-Teil, 1H, H-2, J_{MX} = 4.8 Hz, J_{MN} = 15.5 Hz), 4.59 (m, X-Teil, 1H, H-2a), 4.97 (s, 2H, CH₂O), 5.66 (s, 1H, H-4), 6.98–7.38 (m, 9H, Aromaten); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 46.41 (C-2), 47.98 (C-2a), 69.97 (OCH₂), 97.68 (C-4), 120.06–133.70 (Aromaten), 154.40 (C-3), 167.77 (C-1); IR (CHCl₃): 2995, 1750, 1625, 1600, 1560, 1490, 1460, 1375, 1360, 1280, 1180, 1140, 1100, 1000 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 278 (100, M + 1), 236 (51.9), 188 (37.0), 107 (6.4), 92 (3.8), 73 (7.2); MS (EI): 277 (7.0, M), 235 (8.5), 186 (7.3), 130 (17.6), 91 (100), 77 (5.8), 65 (15), 51 (5.6); UV (Acetonitril): λ₁ = 240 nm (ε = 41349 l mol⁻¹ cm⁻¹), λ₂ = 286 nm (ε = 12170 l mol⁻¹ cm⁻¹).

b) **12d,e** → **13d,e** → **14d,e**:

5 mmol **12d,e** werden in 50 ml Benzol abs. gelöst, mit 1.31 g (5 mmol) Triphenylphosphin versetzt und 6 Stunden unter Sauerstoffausschluß zum Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene ³¹P-NMR-reine Triphenylphosphoniumbromid **13d,e** wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

2-[(3R,4S/3S,4R)-2-Oxo-4-carbomethoxy-3-phenoxy-1-azetidiny]-benzyltriphenylphosphoniumchlorid (**13d**): C₃₆H₃₁BrNO₄P (652.52); Ausbeute: 3.13 g (96%); Smp.: 181–182 °C; ³¹P-NMR (121.50 MHz, CH₂Cl₂): δ = 23.8; IR (KBr): 3041, 3005, 2984, 2949, 2854, 2797, 1786, 1743, 1595, 1493, 1439, 1375, 1331, 1236, 1111, 756 cm⁻¹.

2-[(3R,4R/3S,4S)-2-Oxo-4-carbomethoxy-3-phenoxy-1-azetidiny]-benzyltriphenylphosphoniumchlorid (**13e**): C₃₆H₃₁BrNO₄P (652.52); Ausbeute: 3.07 g (94%); Smp.: 184–185 °C; ³¹P-NMR (121.50 MHz, CH₂Cl₂): δ = 23.2; IR (KBr): 3057, 3011, 2953, 1780, 1747, 1589, 1494, 1437, 1234, 1111, 750, 700, 500 cm⁻¹.

1.0 g (2.56 mmol) **13d,e** werden in 80 ml abs. THF suspendiert, mit 362 mg (2.8 mmol) Diisopropylethylamin versetzt und unter Licht- und Sauerstoffausschluß 70 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand nimmt man in Methylenchlorid auf, schüttelt mit 2 N HCl und Wasser aus und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird **14d,e** durch MPLC (SiO₂, Merck P60) rein isoliert.

(2R,2aS/2S,2aR)-2,2a-Dihydro-3-methoxy-2-phenoxy-azeto[1,2-a]chinolin-1-on (**14d**): C₁₈H₁₅NO₃ (293.32); Ausbeute: 420 mg (56%); Smp.: 122 °C (Ethanol); R_f = 0.71 (CH₂Cl₂/AcOEt = 10/0.2); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (s, 3H, CH₃), 4.65 (d, 1H, H-2a, J_{2a,2} = 1.7 Hz), 5.4 (d, 1H, H-2, J_{2,3a} = 1.7 Hz), 5.66 (s, 1H, H-4), 7.0–7.4 (m, 9H, Aromaten); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.46 (CH₃), 57.99 (C-2a), 85.84 (C-2), 97.39 (C-4), 115.85 (aromat. C–H), 119.98 (aromat. C–H), 122.5 (aromat. C–H), 125.92 (aromat. C–H), 126.17 (aromat. C–H), 126.31 (aromat. C–H), 127.05 (C-4a), 129.14 (C-8a), 129.56 (aromat. C–H), 157.48 (aromat. C–O), 166.22 (C-1); IR (KBr): 3041, 3000, 2949, 2854, 2797, 1768, 1743, 1595, 1493, 1439, 1375, 1331, 1236, 1111, 1030, 756 cm⁻¹; MS (CI-Isobutan): 294 (100, M + 1), 160 (75, M + 1-Keten); MS (EI): 293 (5.2, M), 159 (100, M-Keten), 116 (71.7), 89 (24.4), 77 (9.1), 63 (14), 51 (9.5), 43 (27.3), 39 (15.7).

(2R,2aR/2S,2aS)-2,2a-Dihydro-3-methoxy-2-phenoxy-azeto [1,2-a] chinolin-1-on (**14e**): C₁₈H₁₅NO₃ (293.32); Ausbeute: 404 mg (53.8%); Smp.: 125 °C (Ethanol); R_f = 0.66 (CH₂Cl₂/AcOEt = 10/0.2);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65$ (s, 3H, CH_3), 4.86 (d; 1H, H-2a, $J_{2a,2} = 4$ Hz), 5.71 (s, 1H, H-5), 5.85 (d, 1H, H-2, $J_{2,2a} = 4$ Hz), 7.04–7.34 (m, 9H, Aromaten); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.70$ (CH_3), 55.20 (C-2a), 88.4 (C-2), 98.5 (C-4), 117.0 (aromat. C–H), 121.7 (aromat. C–H), 123.4 (aromat. C–H), 126.6 (aromat. C–H), 126.7 (aromat. C–H), 127.0 (aromat. C–H), 127.1 (C-4a), 129.6 (aromat. C–H), 129.8 (C-8a), 156.6 (aromat. C–O), 168.5 (C-1); IR (KBr): 2935, 2890, 1777, 1770 (Schulter), 1623, 1487, 1390, 1240, 1226, 100, 1080, 800, 740 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 294 (100, M + 1), 160 (80, M + 1 – Keten); MS (EI): 293 (18, M), 159 (100, M-Keten), 116 (63), 105 (13.7), 89 (5), 77 (8.3), 51 (3), 43 (20), 39 (9).

Reaktion 14 → 15:

0.32 mmol **14** werden in Trifluoressigsäure gelöst und unter Licht und Sauerstoffausschluß 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 15 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und anschließend mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und **15b, c** durch MPLC (Silikagel Merck P 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 10/1) rein isoliert.

3-Methoxychinolin (**15b**): $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ (159.19); Ausbeute: 45 mg (88.4%); gelbes Öl; $R_f = 0.33$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78$ (s, 3H, OCH_3), 7.20–7.59 (m, 4H, Aromaten), 7.93 (d, 1H, Aromat), 8.55 (d, 1H, Aromat); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.24$ (CH_3), 113.18–152.97 (Aromaten); IR (CHCl_3): 2997, 1265, 1242, 1053, 1030, 1010, 819 cm^{-1} ; MS (EI): 159 (100, M), 144 (2), 128 (3), 116 (92), 101 (5), 89 (43), 75 (5.5), 63 (16.5), 43 (5.5).

3-Benzoyloxychinolin (**15c**): $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ (235.29); Ausbeute: 69 mg (90.5%); Smp.: 62° (Ethanol/Wasser); $R_f = 0.43$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.16$ (s, 2H, CH_2Ph), 7.24–7.70 (m, 9H, Aromaten), 8.04 (d, 1H, Aromat), 8.75 (d, 1H, Aromat); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 70.34$ (CH_2Ph), 113.73–152.15 (Aromaten); IR (CHCl_3): 3100, 2995, 1500, 1490, 1450, 1420, (CH_2Ph), 113.73–152.15 (Aromaten); IR (CHCl_3): 3100, 2995, 1500, 1490, 1450, 1420, 1370, 1340, 1270, 1180, 1140, 100 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 236 (100, M + 1), 146 (16.5). MS (EI): 235 (10.8, M^+), 91 (100), 65 (14.5), 39 (10.5).

Reaktion 14c → 16:

90 mg (0.32 mmol) **14c** werden in 30 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 100 mg 10% Pd/C versetzt und 15 Stunden bei Atmosphärendruck hydriert. Nach beendeter Reaktion (DC – Kontrolle) wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird selektiv über Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Essigsäureethylester 5/3) filtriert. Erhalten werden 48 mg (79.3%) Diastereomeregemisch, Verhältnis **16a/16b** = 3/1 laut $^1\text{H-NMR}$; Gradienten-MPLC (Silikagel P60; Methylenechlorid/Essigester = 5/3–1/1) ergibt 25 mg reines **16a** und 10 mg mit **16a** verunreinigtes **16b**.

(2aR,3S/2aS,3R)/(2aR,3R/2aS,3S)-3-Hydroxy-2,2a,3,4-tetrahydro-azeto[1,2-a]chinolin-1-on (**16a**): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (189.22); Smp: 165° (Benzol/*n*-Hexan); $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt} = 5/3$); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, breit, 1H, OH), 2.96 (A-Teil eines ABX-Systems, 1H, H_A -4, $J_{A,B} = 17$ Hz, $J_{A,X} = 3.5$ Hz), 3.10 (M-Teil eines MNY-Systems, 1H, H_M -2a, $J_{M,N} = 15$ Hz, $J_{M,Y} = 7$ Hz), 3.12 (B-Teil, 1H, H_B -4, $J_{B,X} = 3.4$ Hz), 3.28 (N-Teil, 1H, H_N -2a, $J_{M,Y} = 3$ Hz), 3.86 (X-Teil, 1H, H-2a, $J_{2a,3} = 5.7$ Hz), 4.32 (X-Teil, 1H, H-3, $J_{3,2a} = 5.7$ Hz), 6.9–7.4 (m, 4H, Aromaten); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.37$ (C-6), 127.52 (C-7), 130.46 (C-5), 134.22 (C-8a), 165.87 (C-1); IR (CHCl_3): 3400, 3000, 2910, 1740, 1495, 1450, 1388, 1210, 1140, 1090, 1060 cm^{-1} ; MS (CI-Isobutan): 190 (100, M + 1), 148 (40.6), 130 (16.5); MS (EI): 189 (44), 147 (23), 130 (15), 118 (100).

Dank

Wir danken Dr. *R. Konrat* und Mag. *W. Mühlecker* für die NMR-Spektren und *St. Bertl* und *W. Rottler* für erste exploratorische Versuche zur Cyclisierung von 3-substituierten β -Lactamen.

Literatur

- [1] Santer G., Ongania K. H. (1994) *Monatsh. Chem.* **125**: 71
- [2] Mühlbacher M., Ongania K. H. (1982) *Z. Naturforsch.* **43b**: 758
- [3] Ongania K. H. (1985) *Naturforsch.* **40b**: 115
- [4] Schwenninger R. (1991) Diplomarbeit, Universität Innsbruck
- [5] Bueno G. (1981) *Synthesis* **1981**: 872
- [6] Aizpurua J., Cossio F., Palomo C. (1986) *J. Org. Chem.* **51**: 4941

Received June 14, 1994. Accepted July 18, 1994