

Versuche zur Totalsynthese von Cephalosporinderivaten, I

Darstellung von *trans*-3-Sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinonen

Rudolf Lattrell^{*)} und Gerhard Lohaus^{**)}

Farbwerke Hoechst AG, D-623 Frankfurt (Main) 80

Eingegangen am 12. Juli 1973

Sulfonyloxyacetylchloride **1** reagieren mit Thioimidsäureestern **2** in Gegenwart von Triäthylamin zu *trans*-3-Sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinonen **3**. Ein weiterer Weg zu dieser neuen Klasse von β -Lactamderivaten besteht in der Reaktion von Acyloxyacetylchloriden **8** mit Thioimidsäureestern **2**, Verseifung der gebildeten 3-Acyloxy-2-azetidinone **9** zu den 3-Hydroxyverbindungen **10** und deren Veresterung mit Sulfonsäurechloriden. Ungesättigte Reste an Schwefel und Stickstoff in den dargestellten β -Lactamen werden mit Ozon unter Bildung von Carbonylfunktionen oxidiert. Die Reaktion von Δ^2 -Thiazolinen und 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazinen mit Sulfonyloxyacetylchloriden zu bicyclischen β -Lactamderivaten wird beschrieben.

Studies on the Total Synthesis of Cephalosporin Derivatives, I. — Synthesis of *trans*-3-Sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinones

The reaction of sulfonyloxyacetyl chlorides **1** with thioformimidates **2** in the presence of triethylamine yields *trans*-3-sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinones **3**. These new β -lactam derivatives are also prepared by the reaction of acyloxyacetyl chlorides **8** with thioformimidates **2** to give 3-acyloxy-2-azetidinones **9**. Subsequent saponification affords 3-hydroxy compounds **10** which are esterified with sulfonyl chlorides. Ozone oxidation of unsaturated residues in these β -lactams leads to the corresponding carbonyl derivatives. The reaction of Δ^2 -thiazolines and 5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazines with sulfonyloxyacetyl chlorides to yield bicyclic β -lactam derivatives is also described.

Vor einiger Zeit berichteten wir über Umsetzungen von heterosubstituierten Olefinen mit Acyl- und Sulfonylisocyanaten¹⁾. Das Ziel, die Synthese heterosubstituierter β -Lactame, konnte jedoch nur in speziellen Fällen erreicht werden. Insbesondere gelang es auf diese Weise nicht, 2-Azetidinone mit Stickstoff-Funktionen in 3- und Schwefel-Funktionen in 4-Position darzustellen und damit einen Zugang zum Penicillin- bzw. Cephalosporinringsystem zu finden.

In der vorliegenden Arbeit wird über weitere Versuche zur Synthese funktionell substituierter β -Lactame sowie über Umsetzungen an diesen Verbindungen berichtet. Wir gingen davon aus, daß 2-Azetidinone mit einer Stickstoff-Funktion in 3- und einer Schwefel-Funktion in 4-Stellung eine zentrale Bedeutung bei Versuchen zur Synthese von Cephalosporinen zukommen sollte, unter der Voraussetzung, daß die Wasser-

^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

^{**)} Herrn Prof. Dr. W. Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ R. Lattrell, Liebigs Ann. Chem. **722**, 132, 142 (1969).

stoffatome in 3- und 4-Stellung *cis*-ständig angeordnet sind und daß der Schwefel sowie der Ringstickstoff Substituenten tragen, die auf Grund funktioneller Gruppen für eine Ringschlußreaktion geeignet sind.

Die nachfolgenden drei Mitteilungen behandeln die folgenden Problemkreise:

I) Die Synthese von *trans*-3-Sulfonyloxy-2-azetidinonen mit verschiedenen Substituenten in 1- und 4-Stellung und die Einführung von Carbonylfunktionen in diese Substituenten²⁾.

II) Der Austausch der Sulfonyloxygruppe gegen die Azidgruppe, deren Reduktion zur Aminogruppe und Acylierung der Aminogruppe³⁾.

III) Ringschlußversuche mit funktionell substituierten 2-Azetidinonen zu Cephemderivaten⁴⁾.

***trans*-3-Sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinone 3**

2-Azetidinoné, die als Ausgangsverbindungen für die Synthese von biologisch aktiven Cephemverbindungen geeignet sind, sollten *cis*-ständig zueinander eine Stickstoff-Funktion in 3-Stellung und eine Schwefel-Funktion in 4-Stellung tragen.

Die Staudingersche β -Lactamsynthese aus Schiffchen Basen und Ketenen, insbesondere in ihrer Variation nach Sheehan und Ryan⁵⁾, wonach Imine mit Säurehalogeniden in Gegenwart von Triäthylamin zur Reaktion gebracht werden, erwies sich von großem präparativen Wert für die Darstellung von verschieden substituierten β -Lactamen. So wurden 2-Azetidinone mit Schwefel-Funktionen in Stellung 4 von verschiedenen Arbeitskreisen sowohl nach Reaktion von offenkettigen Thioimidsäureestern als auch von Δ^2 -Thiazolinen und 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazinen erhalten. Hierbei zielten insbesondere der Einsatz von Phthalimidoacetylchlorid und von Azidoacetylchlorid auf eine direkte Einführung des Stickstoffatoms in 3-Stellung des Azetidinonringes⁶⁾. Die erhaltenen β -Lactame hatten jedoch immer *trans*-Konfiguration⁷⁾ und eine nachträgliche Konfigurationsumkehr erwies sich bisher als praktisch nicht durchführbar⁸⁾.

²⁾ Diese Mitteilung.

³⁾ II. Mitteilung: R. Lattrell und G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 901, nachstehend.

⁴⁾ III. Mitteilung: R. Lattrell und G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 921.

⁵⁾ J. C. Sheehan und J. J. Ryan, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1204, 4367 (1951).

⁶⁾ 4-Alkylthiosubstituierte 2-Azetidinone nach Staudinger:

^{6a)} Siehe Lit.²³⁾. — ^{6b)} A. D. Holley und R. W. Holley, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3172 (1951). — ^{6c)} R. Pfleger und A. Jäger, Chem. Ber. **90**, 2460 (1957). — ^{6d)} C. Metzger und R. Wegler, Chem. Ber. **101**, 1120 (1968). — ^{6e)} M. D. Bachi und M. Rothfield, J. C. S. Perkin I, **1972**, 2326.

4-Alkylthiosubstituierte 2-Azetidinone nach Sheehan:

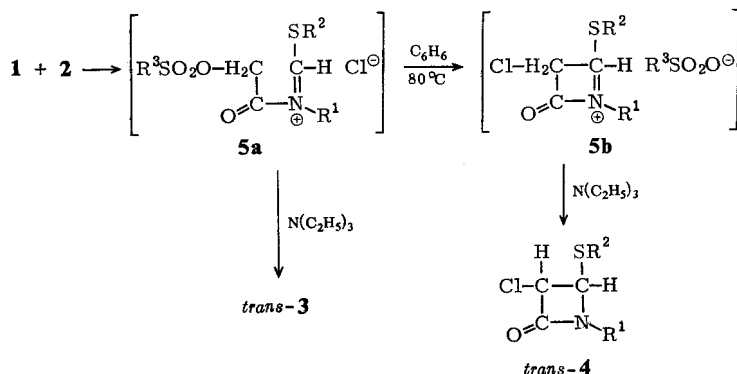
^{6f)} Siehe Lit.²³⁾. — ^{6g)} L. Paul, A. Draeger und G. Hilgetag, Chem. Ber. **99**, 1957 (1966). — ^{6h)} A. K. Bose, B. Dayal, H. P. S. Chawla und M. S. Manhas, Tetrahedron Lett. **1972**, 2823. — ⁶ⁱ⁾ M. D. Bachi und O. Goldberg, J. C. S. Chem. Commun. **1972**, 319. — ^{6j)} M. D. Bachi und O. Goldberg, J. C. S. Perkin I, **1972**, 2332.

⁷⁾ Zur Konfiguration von β -Lactamen siehe: ^{7a)} J. L. Luche, H. B. Kagan, R. Parthasarathy, G. Tsoucaris, C. de Rango und C. Zelwer, Tetrahedron **24**, 1275 (1968). — ^{7b)} K. D. Barrow und T. M. Spotswood, Tetrahedron Lett. **1965**, 3325. — ^{7c)} D. A. Nelson, Tetrahedron Lett. **1971**, 2543.

⁸⁾ Epimerisierung wurde bei β -Lactamen unter der Einwirkung von 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]non-5-en erreicht (A. K. Bose, C. S. Narayanan und M. S. Manhas, Chem. Commun. **1970**, 975), jedoch liegt hier, wie auch in der Penicillinreihe (J. R. Jackson und R. J. Stoodley, J. C. S. Perkin I, **1972**, 895) das Gleichgewicht stets auf Seiten der *trans*-Form). — Zusammenfassung: G. V. Kaiser und S. Kukolja in Cephalosporins and Penicillins (E. H. Flynn), S. 105, Academic Press, New York 1972.

9) ^{9a}) Über die Darstellung eines 3-Tosyloxy-2-azetidinons aus einer 3-Diazoaminoverbindung siehe *K. R. Henery-Logan* und *J. V. Rodricks*, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 3524, (1963). — ^{9b}) Über die Darstellung von 6-(Sulfonyloxy)penicillansäureestern aus den entsprechenden 6-Hydroxyverbindungen siehe *D. Hauser* und *H. P. Sigg*, *Helv. Chim. Acta* **50**, 1327 (1967).

werden. Denn dann sollte eine S_N2 -Substitution die Bildung von *cis*-3-Chlorverbindungen bewirken. Außerdem gelang es nicht, bei den *trans*-Sulfonyloxyverbindungen **3** unter den Reaktionsbedingungen der β -Lactambildung einen Austausch der Sulfonyloxygruppe gegen Chlor zu erreichen. Wir nehmen daher an, daß dieser Austausch auf einer reaktiven Vorstufe der β -Lactambildung, z. B. über **5a** $\rightarrow$ **5b** stattfindet¹⁰.



Die Reaktion kann hinsichtlich der Substituenten R^1 und R^2 weitgehend variabel gestaltet werden. Reproduzierbare Ausbeuten werden erhalten, wenn R^1 und R^2 Aryl-, Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste bedeuten. Dagegen ist die direkte Synthese von β -Lactamen mit Carbonyl- oder Esterfunktionen in den Seitenketten bis auf einige Ausnahmen (Esterfunktionen im Rest R^1 bei **3u**, **v**, **x**, **y**, **z**) mit der angegebenen Reaktionsfolge nicht praktikabel, da die Synthese der entsprechenden Thioimidsäureester Schwierigkeiten bereitet.

Der Thioimidsäureester **2i** (Tab. 9) reagiert nur in geringen Ausbeuten (unter 5%) zu β -Lactamen mit Malonesterfunktionen am Stickstoff. Reine Verbindungen wurden nicht isoliert. Desgleichen konnte bei der Umsetzung des leicht zugänglichen *N*-(Trityl)-thioformimidsäure-methylesters (**2q**) und des *N*-(Trityl)-thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylesters) (**2r**) mit Sulfonyloxyacetylchloriden keine β -Lactambildung erreicht werden. *N*-Trityl-2-azetidinone wären wegen der zu erwartenden leichten Abspaltbarkeit des Tritylrestes von besonderem präparativem Interesse gewesen.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die nach Reaktion (1) dargestellten *trans*-3-Sulfonyloxy-2-azetidinone **3**. Bei den Verbindungen **3** der Tabelle 1 werden bei konstantem $\text{R}^3 = p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$ die Reste R^1 und R^2 variiert, während Tabelle 2 die Verbindungen **3** mit $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ und $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ bei variablem R^3 enthält.

Die Bildung der β -Lactame **3** kann leicht an Hand der Infrarotbande bei 1750–1800 cm^{-1} verfolgt werden. Zur Isolierung der reinen Substanzen filtriert man die öligen Rohprodukte über Kieselgel mit Benzol. Kristalline Verbindungen erhält man nach Anreiben mit Methanol, ölige Verbindungen werden durch Rechromatographie gereinigt.

In den ^1H -NMR-Spektren zeigen die vicinalen β -Lactamprotonen von **3** je ein Dublett mit der für eine *trans*-Stellung charakteristischen Kopplungskonstanten von $J = 2$ Hz, während der Wert für *cis*-Verbindungen 4.5 Hz beträgt⁷.

¹⁰) Zum Mechanismus der β -Lactambildung siehe A. K. Bose, Y. H. Chiang und M. S. Manhas, Tetrahedron Lett. **1972**, 4091.

Tabelle 1. Dargestellte *trans*-3-(*p*-Chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinone **3** ($R^3 = p\text{-Cl}-C_6H_4$)

3	R^1	R^2	% Ausb. ^{a)}	Schmp. [°C] (umkrist. aus ^{b)} ; bei Öl oder Harz (R_f -Wert ^{c)})	Thioformamid 12 ^{d)}
a	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	38	51 (I)	a
b	$CH_2=CHCH_2$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	31	40 (M)	b
c	$CH_2=C(Cl)CH_2$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	42	43–44 (I)	c
d	$CH_2=C(Cl)CH_2$	$CH_2=C(Cl)CH_2$	40	Öl (0.20)	c
e	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	$CH_2=C(Cl)CH_2$	38	Öl (0.19)	c
f	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	$CH_2=C(C_6H_5)CH_2$	24	Öl (0.23)	a
g	$CH_2=C(Cl)CH_2$	$CH_2=C(C_6H_5)CH_2$	20	87–88 ($\bar{A}/I = 1:1$)	c
h	$CH_2=C(C_6H_5)CH_2$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	56	Öl (0.24)	d
i	$(p\text{-CH}_3O-C_6H_5)_2CH$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	87	Harz (0.21)	m
j	$(p\text{-CH}_3O-C_6H_5)_2CH$	$CH=CCCH_2$	40	107 (M)	m
k	$C_6H_5CH_2$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	33	72–73 (M)	p
l	2,4-(CH_3O) $_2$ C_6H_3	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	47	85 (M)	n
m	$(C_6H_5)_2C=CH$	$CH_2=C(CH_3)CH_2$	32	95 (I)	l
n	$CH_2=CHCH_2$	$(C_6H_5)_2CH$	32	92 (I)	b
o	$CH_2=CHCH_2$	$p\text{-NO}_2-C_6H_4CH_2$	26	Öl (0.43)	b

Tabelle 1 (Fortsetzung)

3	R ¹	R ²	% Ausb. ^{a)}	Schmp. [°C] (umkrist. aus ^{b)} ; bei Öl oder Harz (<i>R_F</i> -Wert ^{c)})	Thioformamid 12 ^{d)}
p	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	53	150 (Ä)	a
q	CH ₂ =CHCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	64	146–147 (Ä)	b
r	CH ₂ =C(Cl)CH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	60	142–143 (M)	c
s	CH=CCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	40	166 (Ä/C = 1:1)	e
t	CH ₂ =C(C ₆ H ₅)CH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	55	150–151 (Ä)	d
u	(CH ₃) ₃ CO ₂ CCCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	19	157 (I)	f
v	(CH ₃) ₃ CO ₂ CCCH ₂ =CH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	32	152 (Ä/I = 1:1)	g
w	(C ₆ H ₅) ₂ C=CH	(C ₆ H ₅) ₃ C	31	151 (I)	l
x	(CH ₃) ₂ C=CH H ₃ CS CO ₂ CH ₃	(C ₆ H ₅) ₃ C	43	138–140 (M) ^{e)}	i
y	CH ₃ SCH ₂ –CH CO ₂ CH ₃	(C ₆ H ₅) ₃ C	36	135–137 (C/Ä = 4:1) ^{f)}	j
z	C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂ CH CO ₂ CH ₃	(C ₆ H ₅) ₃ C	37	128–129 (M) ^{g)}	k

a) Bezogen auf Thioformamide 12 (2 Stufen).

b) Abkürzungen: I = Disopropyläther, M = Methanol, Ä = Äthylacetat, C = Cyclohexan.

c) Fließmittel Cyclohexan/Äthylacetat (4:1) auf Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck).

d) Ausgangsverbindung für 2 in Reaktion (1), siehe Schema 3.

e) Diastereomerengemisch im Verhältnis 4:1.

f) Diastereomerengemisch im Verhältnis 2:1.

g) Diastereomerengemisch im Verhältnis 3:1.

Tabelle 2. Dargestellte *trans*-3-Sulfonyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinone **3**
(R¹ = C₆H₅, R² = CH₃)

3	R ³	Reaktion in CH ₂ Cl ₂ , 25°C % Ausbeute ^{a)}	Reaktion in C ₆ H ₆ , 80°C % Ausbeute ^{a)}	Schmp. ^{b)} [°C]
aa	CH ₃	70	45 ^{c)}	116–117
ab	<i>p</i> -CH ₃ –C ₆ H ₄	51	24 ^{d)}	107–108
ac	<i>p</i> -Cl–C ₆ H ₄	55	24 ^{e)}	111–112
ad	3,4-(Cl) ₂ C ₆ H ₃	40	— ^{f)}	101–102
ae	<i>p</i> -NO ₂ –C ₆ H ₄	43	— ^{f)}	120
af	ClCH ₂	28	— ^{f)}	124–125

^{a)} Bezogen auf Thioformanlid (**12o**) [Ausgangsverbindung für **2** in Reaktion (1), siehe Schema 3.

^{b)} Alle Verbindungen wurden aus Methanol umkristallisiert.

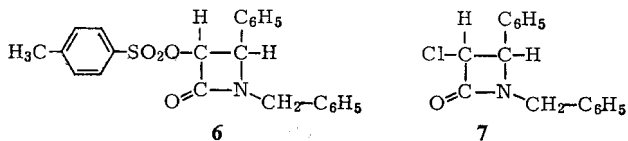
^{c)} Daneben 13 % *trans*-3-Chlor-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**4a**).

^{d)} Daneben 22 % **4a**.

^{e)} Daneben 20 % **4a**.

^{f)} Nicht ausgeführt.

Im Gegensatz zu den Thioimidsäureestern **2** reagieren Schiffische Basen der allgemeinen Konstitution R–N=CH–C₆H₅ (R = Aryl, Benzyl) mit Sulfonyloxyacetylchloriden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen zu *cis*- oder *trans*-3-Sulfonyloxy-2-azetidinonen oder zu Gemischen aus beiden. Dieses unterschiedliche Verhalten wird am Beispiel der Reaktion zwischen *N*-Benzylbenzylidenamin und Tosyloxyacetylchlorid verdeutlicht. Gibt man das Säurechlorid bei Raumtemperatur zu einer Lösung der Schiffischen Base und des Triäthylamins in Methylendichlorid, so erhält man in 59proz. Ausbeute das *cis*-Isomere von **6** (Schmp. 114°C), während unter sonst gleichen Bedingungen in siedendem Benzol in 54proz. Ausbeute ein bei ca. 94°C schmelzendes Gemisch der beiden Stereoisomeren resultiert. Arbeitet man schließlich in siedendem Benzol mit umgekehrter Zugabe, d. h. tropft man zur Lösung der Schiffischen Base und des Säurechlorids die Base Triäthylamin, so erhält man in etwa 25proz. Ausbeute die reine *trans*-Verbindung **6** (Schmp. 108°C) und daneben mit 44 % das *trans*-3-Chlor-2-azetidinon **7**.



Eine gleichsinnige sterische Kontrolle in Abhängigkeit von der Zugabefolge der Reaktionsteilnehmer wurde auch bei der Reaktion von Azidoacetylchlorid mit Schiffischen Basen analoger Konstitution beobachtet¹¹⁾.

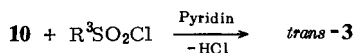
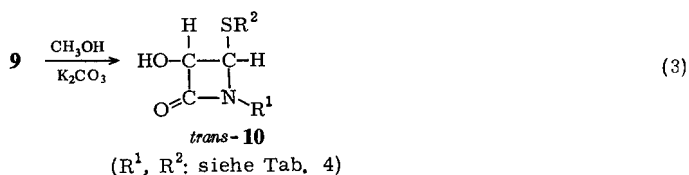
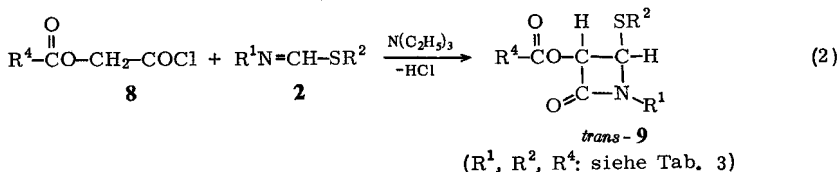
Synthese aus 3-Hydroxy-2-azetidinonen **10** und Sulfonsäurechloriden

Ein weiterer Weg zu *trans*-3-Sulfonyloxy-2-azetidinonen **3** führt über die entsprechenden 3-Hydroxy-2-azetidinone **10** und deren Reaktion mit Sulfonsäurechloriden

¹¹⁾ A. K. Bose, B. Anjaneyulu, S. K. Bhattacharya und M. S. Manhas, Tetrahedron **23**, 4769 (1967).

in Gegenwart von Basen [Schema 1, Reaktion (4)]. Die Hydroxyverbindungen **10** sind aus Thioimidsäureestern **2** und Acyloxyacetylchloriden **8** über 3-Acyloxy-4-alkylthio-2-azetidinone **9** und nachfolgender basenkatalysierter Umesterung zugänglich (Schema 1).

Schema 1. Alternative zur Darstellung der Verbindungen **3**



Wir fanden, daß Acyloxyacetylchloride **8** in Analogie zu Sulfonyloxyacetylchloriden mit Thioimidsäureestern/Triäthylamin unter β -Lactambildung reagieren. Nach Reaktion (2) bilden sich unter optimalen Reaktionsbedingungen, d. h. bei Zugabe des Säurechlorids zu einer Mischung von Schiff'scher Base und Triäthylamin in Methylendichlorid bei Raumtemperatur oder in siedendem Benzol — im letzteren Falle treten dabei *trans*-3-Chlorverbindungen **4** als Nebenprodukte nicht auf — ausschließlich die *trans*-Verbindungen **9**.

Auch hier ist eine breite Variation der Substituenten R¹, R² und R³ möglich (Tab. 3). In den ¹H-NMR-Spektren zeigen die Dubletts der β -Lactamprotonen die für eine *trans*-Stellung charakteristische Kopplungskonstante von ca. 2 Hz.

Tabelle 3. Dargestellte *trans*-3-Acyloxy-2-azetidinone **9**

9	R ¹	R ²	R ⁴	% Ausb.	Schmp. [°C] (umkrist. aus); bei Öl (R _F -Wert ^{a)})
a	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	46 (51 ^{b)})	102 (CH ₃ OH)
b	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	63	107 (CH ₃ OH)
c	C ₆ H ₅	CH ₃	ClCH ₂	56	Öl (0.20)
d	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CH ₃	45	Öl (0.14)
e	CH ₂ =C(Cl)CH ₂	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CH ₃	55	Öl (0.17)
f	CH ₂ =CHCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	CH ₃	32	138–139 (CH ₃ OH)

a) Fließmittel Cyclohexan/Äthylacetat (4:1) auf Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck).

b) Ausbeute in siedendem Benzol.

Die Acyloxyfunktionen in den Verbindungen **9** lassen sich durch basenkatalysierte Umesterung spalten. Unter diesen Bedingungen bleibt der β -Lactamring erhalten und es bilden sich glatt die *trans*-4-Alkylthio-3-hydroxy-2-azetidinone **10** [Schema 1, Reaktion (3); Tab. 4]¹²⁾.

Tabelle 4. Dargestellte *trans*-3-Hydroxy-2-azetidinone **10**

10	R ¹	R ²	% Ausb.	Schmp. [°C] (umkrist. aus); bei Öl (R _F -Wert ^{a)})	Ausgangs- verbindung 9
a	C ₆ H ₅	CH ₃	72	148–149 (CH ₃ OH) Öl (0.29) Öl (0.31) 54–56 (CH ₃ OH)	b
a	C ₆ H ₅	CH ₃	60		c
b	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	70		d
c	CH ₂ =C(Cl)CH ₂	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	65		e
d	CH ₂ =CHCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	85		f

^{a)} Fließmittel Cyclohexan/Äthylacetat (1:1) auf Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck).

In den ¹H-NMR-Spektren von **10** treten für die Hydroxygruppe meist breite, undeutlich strukturierte Signale im Bereich von $\delta = 3.5$ –5 ppm auf, die nach Zusatz von D₂O verschwinden. Das Proton an C-3 zeigt infolge Kopplung mit der OH-Gruppe ein breites Signal, während die Protonen an C-4 ein Dublett mit $J = 2$ Hz (*trans*) bilden.

Die *cis*-Verbindungen **9** und **10** können auf anderem Wege, und zwar durch Austausch der *trans*-Sulfonyloxygruppe in den Verbindungen **3** durch Sauerstoffnucleophile erhalten werden³⁾.

Die Hydroxygruppe in den β -Lactamen **10** ist der Veresterung mit den verschiedensten Sulfonsäurechloriden zugänglich^{9b)}. In Gegenwart von Basen bilden sich bei –20 bis 0°C glatt 3-Sulfonyloxy-2-azetidinone **3** (Tab. 5). Diese indirekte Synthese bietet insofern eine Ergänzung zur Darstellung von **3** nach Reaktion (1), als auch Verbindungen mit sehr reaktiven Sulfonyloxygruppen, z. B. die Cyanmethylverbindung **3ag**, zugänglich sind, die auf dem ersten Weg nicht erhalten wurden, weil die entsprechenden Sulfonyloxyacetylchloride nicht darstellbar waren.

Tabelle 5. Aus der 3-Hydroxyverbindung **10a** dargestellte 3-Sulfonyloxy-2-azetidinone **3**

3	R ¹	R ²	R ³	% Ausb.	Schmp. [°C]
aa	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	93	117 ^{a)}
af	C ₆ H ₅	CH ₃	ClCH ₂	48	124–125 ^{a)}
ag	C ₆ H ₅	CH ₃	CNCH ₂	39	121

^{a)} In allen Eigenschaften mit der Verbindung der Tabelle 2 identisch.

¹²⁾ β -Lactame mit 3-Hydroxy- und 3-Acyloxyfunktionen wurden durch Desaminierung der entsprechenden Aminoverbindungen (Lit. ^{9a,b)}) sowie durch Abbau von Penicillansäurederivaten mit Hg(OAc)₂ erhalten; R. J. Stoodley und N. R. Whitehouse, J. C. S. Perkin I, **1973**, 32. Über 6-Hydroxy- und 6-Acetoxyphenicillansäuren siehe auch Y. S. Lo und J. C. Sheehan, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 8253 (1972).

Herstellung der Ausgangsverbindungen

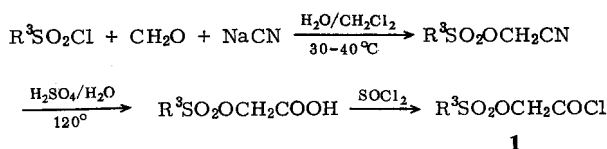
Sulfonyloxyacetylchloride **1**

Die Sulfonyloxyacetylchloride **1** sind aus Sulfonsäurechloriden, Formaldehyd und Natriumcyanid präparativ gut zugänglich¹³⁾. Die primär gebildeten Sulfonyloxyacetonitrile (Schema 2, Weg a) werden ohne Reinigung zu den Sulfonyloxyessigsäuren verseift, die in üblicher Weise mit Thionylchlorid in die Säurechloride **1** übergeführt werden.

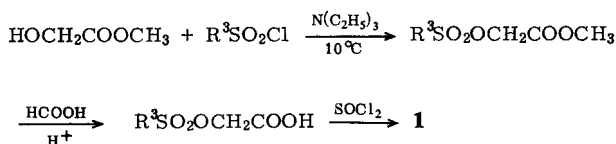
Ein anderer Weg besteht in der Veresterung von Glykolsäure-methylester mit Sulfonsäurechloriden, Umesterung des gebildeten Sulfonyloxyessigsäure-methylesters mit Ameisensäure zur freien Säure sowie deren Reaktion mit Thionylchlorid (Schema 2, Weg b).

Schema 2. Darstellung von Sulfonyloxyacetylchloriden **1** (R³ siehe Tab. 1 und 2)

Weg a:



Weg b:



Thioimidsäureester **2**

In den Thioimidsäureestern **2** resultiert der Rest R¹ aus den primären Aminen **11**, die zunächst nach verschiedenen Methoden in Thioformamide **12** übergeführt werden (Schema 3). Hierbei kann die Methode der Thioformylierung von Aminen mit Thioameisensäure-*O*-äthylester^{14, 15)} [Reaktion (5)] auch auf Amine mit funktionellen Gruppen, z. B. Aminosäureester oder Aminomalonester sowie auf Enamine angewendet werden. In speziellen Fällen gibt die Reaktion von Aminen mit Chloroform/NaSH¹⁶⁾ [Reaktion (6) mit Allylamin, 2-Methylallylamin und Benzhydrylaminen] oder von Amidinen¹⁷⁾ mit Schwefelwasserstoff¹⁸⁾ [Reaktion (7a) mit aromatischen Aminen; Reaktion (7b) mit 2-Chlorallylamin] gute Ausbeuten.

¹³⁾ J. Lichtenberger und C. Faure, Bull. Soc. Chim. Fr. **1948**, 995; Warner-Lambert Co. (Erf. H. M. Wuest), US-Pat. 3200138 (10. Aug. 1965) [C. A. **63**, P 11363 g (1965)].

¹⁴⁾ R. Mayer und J. Orgis, Z. Chem. **4**, 457 (1964).

¹⁵⁾ W. Walter und R. F. Becker, Liebigs Ann. Chem. **753**, 187 (1971).

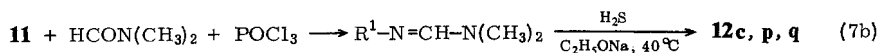
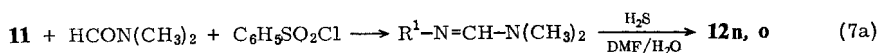
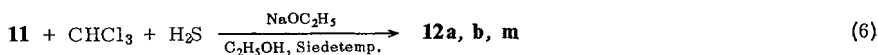
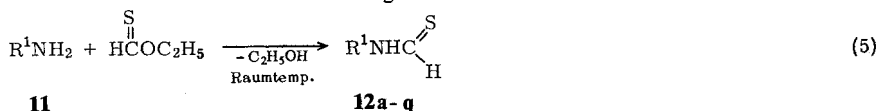
¹⁶⁾ W. Walter und G. Maerten, Liebigs Ann. Chem. **669**, 66 (1963).

¹⁷⁾ ^{17a)} Hoffmann-La Roche (Erf. N. Steiger), US-Pat. 3182053 (4. Mai 1965) [C. A. **63**, P 11441 c (1965)]. — ^{17b)} H. Bredereck, R. Gompper, W. Klemm und H. Rempfer, Chem. Ber. **92**, 837 (1959).

¹⁸⁾ Badische Anilin- u. Sodafabrik (Erf. H. Weidinger und H. Eilingsfeld), Belg. Pat. 631778 (18. Nov. 1963) [C. A. **61**, P 1804 a (1964)].

Von den untersuchten primären Enaminen ließ sich lediglich 2,2-Diphenylvinylamin zum *N*-(2,2-Diphenylvinyl)thioformamid (**12**l), der Ausgangskomponente für die Darstellung der β -Lactame **3m** und **3w**, umsetzen. β -Aminocrotonsäure-äthylester, α -Amino-dimethylacrylsäure-methylester und (Aminomethylen)malonsäure-dimethylester reagierten mit Thioameisensäure-äthylester nicht zu Thioformamiden definierter Struktur¹⁹.

Schema 3. Darstellung von Thioimidsäureestern **2**



R^1, R^2 : siehe Tabellen 1 und 2; **12h**: $\text{R}^1 = (\text{CH}_3\text{O}_2\text{C})\text{CH}$, **12o**: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, **12q**: $\text{R}^1 = (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$

Die Alkylierung der Thioformamide **12** am Schwefel wird mit den Alkylierungsmitteln R^2Hal in Gegenwart von Basen erreicht [Schema 3, Reaktion (8)]. Im IR-Spektrum verschwinden während der Reaktion die dem Thioformamid **12** zugehörigen Banden bei 3400 (NH) und 1450–1530 cm^{-1} (HCS), während die für den Thioimidsäureester **2** charakteristische scharfe Bande bei 1620 cm^{-1} (C=N) neu auftritt. Die gebildeten Thioimidsäureester stellen im allgemeinen zersetzliche, insbesondere im sauren Milieu instabile Flüssigkeiten dar, die ohne weitere Reinigung mit Säurechloriden zu den β -Lactamen **3** bzw. **9** umgesetzt werden. Eine gute Ausbeute an **2** ist in hohem Maße von der Wahl des Lösungsmittels und der Base abhängig. Die Alkylierung mit Alkyl-, Benzyl-, Benzhydrylbromiden oder Methyljodid wird vorzugsweise in Äther oder Aceton mit Kaliumcarbonat und Triäthylamin sowie in Toluol mit Natriumhydrid als Base ausgeführt, die Tritylierung mit Tritylchlorid gelingt in Tetrahydrofuran/Wasser unter der Einwirkung von Diäthylamin²⁰. Eine Alkylierung mit α -halogenierten Ketonen oder Estern gibt nur in sehr schlechten Ausbeuten die entsprechenden Thioimidsäureester.

Einführung von funktionellen Gruppen in *trans*-3-Sulfonyloxy-2-azetidinonen **3** durch Ozonoxidation von C=C-Gruppierungen

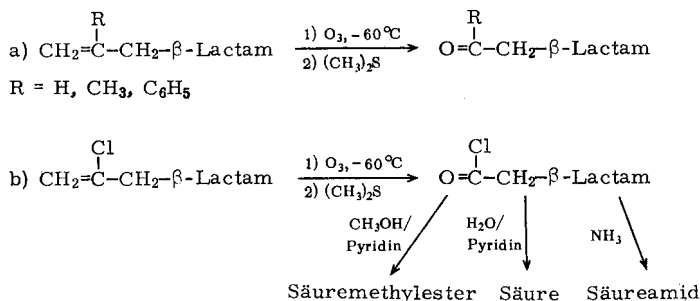
3-Sulfonyloxy-2-azetidinone **3** mit Keto- und Esterfunktionen in den Resten R^1 und R^2 werden für die Durchführung von Ringschlußreaktionen benötigt. Verbin-

¹⁹ Analoge, negative Ergebnisse bei der Thiobenzoylierung von α -Aminoacrylsäureester werden der verringerten Nucleophilie der Enaminogruppe zugeschrieben, vgl. Lit.^{6e}.

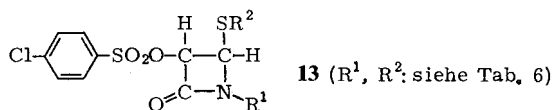
²⁰ J. C. Sheehan und K. R. Henery-Logan, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 2983 (1962).

dungen mit diesen Gruppen lassen sich jedoch, wie bereits ausgeführt wurde, nicht oder nur mit geringen Ausbeuten — mit der Ausnahme von Esterfunktionen im Rest R^1 — darstellen. Ihre Einführung gelingt jedoch in einfacher Weise und mit guten Ausbeuten durch nachträgliche oxidative Spaltung ungesättigter Seitenketten mit Ozon. Bei -60°C in Methylendichlorid/Methanol werden Vinyl-, Allyl- oder 2-Methylallylreste in Aldehyd- bzw. Ketogruppen, 2-Chlorallylreste in Esterfunktionen übergeführt (Schema 4). Durch Variation der Versuchsbedingungen, d. h. bei Ersatz von Methanol durch Wasser oder Ammoniak, können 2-Chlorallylgruppen auch in Säure- bzw. Säureamidfunktionen umgewandelt werden. Unter den Versuchsbedingungen wird der sulfidische Schwefel mit wesentlich geringerer Geschwindigkeit oxidiert, so daß die Bildung von Sulfoxiden als Nebenprodukte nicht oder nur in untergeordnetem Maße eintritt.

Schema 4. Ozonoxidation von $\text{C}=\text{C}$ -Gruppierungen



Nach dem Ende der Oxidation, das sich im allgemeinen durch Blaufärbung der Lösung durch überschüssiges Ozon zu erkennen gibt, werden die bei der Oxidation gebildeten Primärprodukte durch reduktive Nachbehandlung mit Dimethylsulfid²¹⁾ in die Verbindungen **13** übergeführt. Chlorallylgruppen werden durch das elektrophile Reagenz Ozon etwas langsamer als Allyl- und 2-Methylallylgruppen oxidiert²²⁾. Liegen beide Substituenten nebeneinander vor, so können bei unvollständiger Oxidation die teilweise oxidierten Verbindungen mit intakter Chlorallylgruppe (z. B. **13n**, Tab. 6) isoliert werden. Die bei der Oxidation von Chlorallylgruppen primär zu erwartenden Säurechloride (Schema 4) reagieren nach Zugabe von Pyridin mit der alkoholischen Lösungsmittelkomponente direkt zum Carbonsäureester und mit Wasser zur freien Säure; bei Gegenwart von Ammoniak bilden sich die Säureamide.



Die Tabelle 6 zeigt eine Anzahl von *trans*-3-(*p*-Chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinone **13**, die durch Ozonbehandlung der Ausgangsverbindungen **3** erhalten wurden.

²¹⁾ J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Ganther und M. Berger, Tetrahedron Lett. **1966**, 4273.

²²⁾ Vgl. analoge Beobachtungen von W. Pritzkow und G. Schöppe, J. Prakt. Chem. **311**, 689 (1969); K. Griesbaum und J. Brüggemann, Chem. Ber. **105**, 3638 (1972).

Tabelle 6. Durch Ozonoxidation dargestellte *trans*-3-(*p*-Chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinone **13**

13	R ¹	R ²	% Ausb.	(Schmp. [°C] (R ² -Wert ^{a)})	Ausgangs- verbindung 3	Dimethylacetal von 13 Schmp. [°C] (R ² -Wert ^{a)})
a	CH ₃ COCH ₂	CH ₃ COCH ₂	87	73 (0.19)	a	Öl (0.47)
b^{b)}	HCOCH ₂	CH ₃ COCH ₂	80	Öl (0.10)	b	Öl (0.40)
c	CH ₃ COCH ₂	C ₆ H ₅ COCH ₂	58	Öl (0.26)	f	Öl (0.48)
d	C ₆ H ₅ COCH ₂	CH ₃ COCH ₂	45	116 (0.25)	h	Öl (0.45)
e	(<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ COCH ₂	89	Harz (0.27)	i	102 (0.30)
f	2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃ COCH ₂	97	119 (0.29)	l	94 (0.35)
g	HCOCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	85	Harz (0.29)	q	135 (0.38)
h^{d)}	HCO	(C ₆ H ₅) ₃ C	75	153–156	w	— ^{e)}
i	CH ₃ O ₂ CCH ₂	CH ₃ COCH ₂	85	72 (0.31)	c	Öl (0.41)
j	HO ₂ CCH ₂	CH ₃ COCH ₂	71	Harz	c	— ^{e)}
k	H ₂ NCOCH ₂	CH ₃ COCH ₂	39	120–121 (0.05)	c	Öl (0.08)
l	CH ₃ O ₂ CCH ₂	CH ₃ O ₂ CCH ₂	68	88 (0.28)	d	—
m	CH ₃ COCH ₂	CH ₃ O ₂ CCH ₂	76	Öl (0.16)	e	Öl (0.34)
n^{e)}	CH ₃ COCH ₂	CH ₂ =C(Cl)CH ₂	50	102 (0.27)	e	— ^{e)}
o	CH ₃ O ₂ CCH ₂	C ₆ H ₅ COCH ₂	70	Öl (0.37)	g	Öl (0.45)
p	CH ₃ O ₂ CCH ₂	(C ₆ H ₅) ₃ C	90	Harz (0.38)	r	—

a) Fließmittel Cyclohexan/Äthylacetat (1:1) auf Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck).

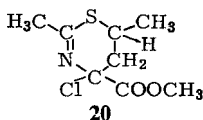
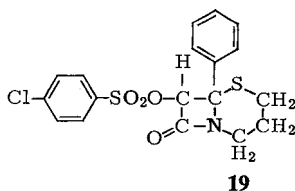
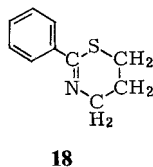
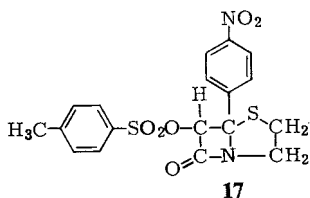
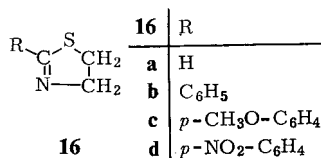
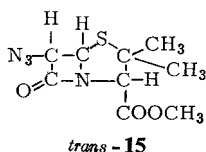
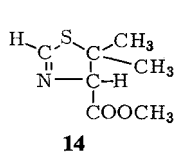
b) Bis(2,4-Dinitrophenylhydrazon): Schmp. 120–122°C.

c) Nicht dargestellt.

d) Die Formylgruppe in **13h** läßt sich leicht unter Bildung des am Stickstoff unsubstituierten β-Lactams **13q** [R¹ = H, R² = (C₆H₅)₃C] hydrolysieren.e) Nach unvollständiger Oxidation isoliert, daneben 25% **13m**.

Reaktion von Δ^2 -Thiazolinen und 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazinen mit Sulfonyl-oxyacetylchloriden 1

Δ^2 -Thiazoline und 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazine reagieren mit Phthalimidoacetylchlorid und Azidoacetylchlorid zu β -Lactamderivaten, die das Cephem- bzw. Penam-ringgerüst enthalten²³⁾. Enthält die Azomethinkomponente am Kohlenstoff der C=N-Bindung Wasserstoff, so werden *trans*-Verbindungen gebildet, z. B. aus racem. 5,5-Dimethyl- Δ^2 -thiazolin-4-carbonsäure-methylester (**14**) und Azidoacetylchlorid die *trans*-Verbindung **15** (Ausbeute 8%), die in 6-*epi*-Penicillin-V-methylester übergeführt werden konnte^{23e)}. Penicilline mit *trans*-Konfiguration sind jedoch biologisch inaktiv²⁴⁾.



Von den von uns untersuchten Δ^2 -Thiazolinen **16a—d** bildet lediglich die *p*-Nitrophenylverbindung **16d** mit Tosyloxyacetylchlorid in 10proz. Ausbeute das bicyclische β -Lactam **17**, während D-5,5-Dimethyl- Δ^2 -thiazolin-4-carbonsäure-methylester²⁵⁾

23) 23a) J. C. Sheehan und E. J. Corey, Org. Reactions **9**, 388 (1958). — 23b) S. M. Deshpande und A. K. Mukerjee, J. Chem. Soc. C **1966**, 1241. — 23c) A. K. Bose und B. Anjaneyulu, Chem. Ind. (London) **1966**, 903. — 23d) L. Paul, P. Polczynski und G. Hilgetag, Chem. Ber. **100**, 2761 (1967). — 23e) A. K. Bose, G. Spiegelman und M. S. Manhas, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 4506 (1968). — 23f) A. K. Bose, V. Sudarsanam, B. Anjaneyulu und M. S. Manhas, Tetrahedron **25**, 1191 (1969). — 23g) A. K. Bose, G. Spiegelman und M. S. Manhas, J. Chem. Soc. C **1971**, 2468.

24) D. A. Johnson und D. Mania, Tetrahedron Lett. **1969**, 267.

25) M. R. Bell, J. A. Carlson und R. Oesterlin, J. Org. Chem. **37**, 2733 (1972).

(14) nicht in der gewünschten Weise umgesetzt werden konnte. Die Bildung eines zu 15 analogen *trans*-Sulfonyloxy- β -lactams wäre von Interesse gewesen, da hier durch Reaktion mit Natriumazid³⁾ ein Zugang in die Penicillinreihe mit natürlicher *cis*-Konfiguration möglich gewesen wäre.

5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazine reagieren bei Vorliegen eines Arylsubstituenten in 2-Stellung in guter Ausbeute zu bicyclischen β -Lactamderivaten, so z. B. die 2-Phenylverbindung 18 mit (*p*-Chlorphenylsulfonyloxy)acetylchlorid zu 19 (Ausbeute 68%). Bei der analogen Reaktion der 2-Methylverbindung 20²⁶⁾ wurde β -Lactambildung nur in Spuren beobachtet, reine Verbindungen konnten nicht isoliert werden.

Wir danken den Herren Dr. F. Cavagna und Dr. H. Rehling für die Aufnahme und die Hilfe bei der Interpretation der ¹H-NMR-Spektren sowie den Herren A. Ernst und H. Pawlowski für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf der Kofler-Heizbank bestimmt und sind korrigiert. — Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel (0.02–0.5 mm) der Fa. Woelm, das mit 10% Wasser deaktiviert wurde, verwendet. Die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄, der Fa. Merck mit den angegebenen Fließmitteln ausgeführt, die Flecken wurden mit Jod sichtbar gemacht. — Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 157, aufgenommen, die ¹H-NMR-Spektren mit dem Gerät Varian T 60 oder HA 100 gemessen (Tetramethylsilan als innerer Standard). — Abkürzungen: DMF = Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid.

trans-3-Sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinone

Darstellung aus Thioimidsäureestern 2 und Sulfonyloxyacetylchloriden 1

β -Lactambildung in Methylendichlorid bei Raumtemperatur

Allgemeine Vorschrift: Zur Mischung von 0.5 mol rohem Thioimidsäureester 2 und 0.75 mol (105 ml) Triäthylamin in 1 Liter Methylendichlorid wird unter Rühren bei Raumtemp. innerhalb 2 h eine Lösung von 0.6 mol Sulfonyloxyacetylchlorid 1 in 1 Liter Methylendichlorid getropft. Man rührt 2 mal mit Wasser aus, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und erhält dunkle Öle, aus denen die reinen β -Lactame 3 wie folgt erhalten werden:

- Man löst die Öle in Methanol und beläßt einige Tage bei -20°C . Die Tritylthioverbindungen 3p, q, r (Tab. 1) sowie die Verbindungen 3aa–af (Tab. 2) kristallisieren direkt aus.
- Man filtriert einmal über Kieselgel mit Benzol, wobei die β -Lactame 3 in den ersten Eluaten erscheinen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. löst man das erhaltene Öl in Methanol und läßt bei -20°C stehen. Man erhält so die übrigen kristallinen Verbindungen der Tabelle 1. Zur Analyse wird aus den dort genannten Lösungsmitteln umkristallisiert.
- Die Reindarstellung der öligen β -Lactame 3d, e, f, h, i, o erfolgt durch Säulenchromatographie mit Cyclohexan/Äthylacetat (4:1).

Die im folgenden aufgeführten *trans*-Verbindungen 3 wurden durch IR- und ¹H-NMR-Spektren sowie durch Analysen (Tab. 7) charakterisiert; die Ausbeuten, Schmelzpunkte oder *R_F*-Werte sind in den Tabellen 1 und 2 angegeben.

3a: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-methyl-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon

²⁶⁾ Wir danken Herrn Dr. H. W. Schnabel, Farbwerke Hoechst AG, für die Überlassung der Verbindung.

- 3b:** 1-Allyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3c: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-chlor-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3d: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-chlor-2-propenyl)-4-(2-chlor-2-propenylthio)-2-azetidinon
3e: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2-chlor-2-propenylthio)-1-(2-methyl-2-propenyl)-2-azetidinon
3f: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-methyl-2-propenyl)-4-(2-phenyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3g: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-chlor-2-propenyl)-4-(2-phenyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3h: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-1-(2-phenyl-2-propenyl)-2-azetidinon
3i: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(4,4'-dimethoxybenzhydryl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3j: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(4,4'-dimethoxybenzhydryl)-4-(2-propenylthio)-2-azetidinon
3k: 1-Benzyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3l: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3m: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-diphenylvinyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon
3n: 1-Allyl-4-benzhydrylthio-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinon
3o: 1-Allyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-(4-nitrobenzylthio)-2-azetidinon
3p: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-methyl-2-propenyl)-4-tritylthio-2-azetidinon
3q: 1-Allyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-tritylthio-2-azetidinon
3r: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-chlor-2-propenyl)-4-tritylthio-2-azetidinon
3s: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-propenyl)-4-tritylthio-2-azetidinon
3t: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2-phenyl-2-propenyl)-4-tritylthio-2-azetidinon
3u: 1-tert.-Butoxycarbonylmethyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-tritylthio-2-azetidinon
3v: 1-(2-tert.-Butoxycarbonyl-2-propenyl)-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-tritylthio-2-azetidinon
3w: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-diphenylvinyl)-4-tritylthio-2-azetidinon
3x: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-[1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-(methylthio)propyl]-4-tritylthio-2-azetidinon
3y: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-[1-methoxycarbonyl-2-(methylthio)äthyl]-4-tritylthio-2-azetidinon
3z: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-[1-methoxycarbonyl-2-(benzyloxy)äthyl]-4-tritylthio-2-azetidinon
3aa: 3-Mesyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon
3ab: 4-Methylthio-1-phenyl-3-tosyloxy-2-azetidinon
3ac: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon
3ad: 3-(3,4-Dichlorphenylsulfonyloxy)-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon
3ae: 4-Methylthio-3-(4-nitrophenylsulfonyloxy)-1-phenyl-2-azetidinon
3af: 3-Chlormethylsulfonyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon

Tabelle 7. Analysendaten der trans-3-Sulfonyloxy-4-alkylthio-2-azetidinone **3a–c, g, k–n, p–z** und **3aa–af**

3	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse				
		C	H	Cl	N	S
a	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₄ S ₂ (401.9)	Ber. 50.80	5.02	8.82	3.49	15.95
		Gef. 50.8	4.7	9.1	3.4	15.9
b	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂ (387.9)	Ber. 49.54	4.68	9.14	3.61	16.53
		Gef. 49.2	4.6	9.1	3.9	16.4
c	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ NO ₄ S ₂ (422.4)	Ber. 45.50	4.06	16.79	3.32	15.18
		Gef. 45.8	3.9	17.1	3.0	15.0
g	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂ (484.4)	Ber. 52.07	3.95	14.64	2.89	13.24
		Gef. 51.9	4.1	14.7	2.8	13.4
k	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₄ S ₂ (438.0)	Ber. 54.85	4.60	8.10	3.20	14.64
		Gef. 54.6	4.5	8.2	3.4	14.3
l	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₆ S ₂ (484.1)	Ber. 52.11	4.58	7.33	2.90	13.25
		Gef. 52.0	4.6	7.5	3.0	13.1
m	C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₄ S ₂ (526.1)	Ber. 61.65	4.60	6.74	2.66	12.19
		Gef. 61.5	4.7	7.0	2.6	12.2
n	C ₂₅ H ₂₂ ClNO ₄ S ₂ (500.0)	Ber. 60.05	4.43	7.09	2.80	12.83
		Gef. 60.0	4.4	7.0	2.7	12.9
p	C ₃₂ H ₂₈ ClNO ₄ S ₂ (590.2)	Ber. 65.13	4.78	6.01	2.37	10.87
		Gef. 64.7	4.8	6.1	2.4	10.6
q	C ₃₁ H ₂₆ ClNO ₄ S ₂ (576.1)	Ber. 64.63	4.55	6.15	2.43	11.13
		Gef. 64.6	4.6	6.5	2.6	11.1
r	C ₃₁ H ₂₅ Cl ₂ NO ₄ S ₂ (610.6)	Ber. 60.98	4.13	11.61	2.30	10.50
		Gef. 61.5	4.2	11.3	2.5	10.3
s	C ₃₁ H ₂₄ ClNO ₄ S ₂ (574.1)	Ber. 64.85	4.21	6.18	2.44	11.17
		Gef. 64.8	4.3	6.2	2.4	11.0
t	C ₃₇ H ₃₀ ClNO ₄ S ₂ (652.2)	Ber. 68.14	4.64	5.43	2.15	9.83
		Gef. 68.0	4.7	5.5	2.1	9.5
u	C ₃₄ H ₃₂ ClNO ₆ S ₂ (650.2)	Ber. 62.81	4.96	5.45	2.16	9.86
		Gef. 62.9	5.2	5.6	2.2	9.8
v	C ₃₆ H ₃₄ ClNO ₆ S ₂ (676.3)	Ber. 63.94	5.07	5.24	2.07	9.48
		Gef. 64.0	5.4	5.1	2.1	9.3
w	C ₄₂ H ₃₂ ClNO ₄ S ₂ (714.3)	Ber. 70.62	4.52	4.96	1.96	8.98
		Gef. 70.6	4.6	4.9	1.9	8.7
x	C ₃₅ H ₃₄ ClNO ₆ S ₃ (696.3)	Ber. 60.37	4.92	5.09	2.01	13.82
		Gef. 60.2	4.9	5.0	2.0	13.5
y	C ₃₃ H ₃₀ ClNO ₆ S ₃ (668.3)	Ber. 59.31	4.53	5.30	2.10	14.40
		Gef. 59.5	4.6	6.0	1.8	14.0
z	C ₃₉ H ₃₄ ClNO ₇ S ₂ (728.4)	Ber. 64.31	4.70	4.87	1.93	8.81
		Gef. 64.5	5.0	5.0	1.8	9.0
aa	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ S ₂ (287.4)	Ber. 45.98	4.56	—	4.87	22.32
		Gef. 45.9	4.5	—	5.1	22.1
ab	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ S ₂ (363.5)	Ber. 56.18	4.71	—	3.85	17.65
		Gef. 55.9	4.6	—	3.8	17.2
ac	C ₁₆ H ₁₄ ClNO ₄ S ₂ (383.9)	Ber. 50.06	3.68	9.24	3.65	16.70
		Gef. 49.7	3.5	9.6	3.6	16.8
ad	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄ S ₂ (418.3)	Ber. 45.94	3.13	16.95	3.35	15.33
		Gef. 46.2	3.3	17.3	3.7	15.1
ae	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₂ (394.4)	Ber. 48.72	3.58	—	7.10	16.26
		Gef. 48.9	3.3	—	7.4	16.0
af	C ₁₁ H ₁₂ ClNO ₄ S ₂ (321.8)	Ber. 41.05	3.76	11.02	4.35	19.93
		Gef. 40.6	3.5	11.4	4.5	19.6

β -Lactambildung in siedendem Benzol

Verbindung 3aa und trans-3-Chlor-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (4a): Zur siedenden Lösung von 15 g (0.1 mol) *N*-(Phenyl)thioformimidsäure-methylester und 27 ml (0.2 mol) Triäthylamin in 300 ml Benzol wird eine Lösung von 19 g (0.11 mol) Mesyloxyacetylchlorid in 150 ml Benzol während 1 h getropft. Man wäscht 2 mal mit Wasser, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und chromatographiert (Säule) den Rückstand mit Cyclohexan/Äthylacetat (4:1). Man eluiert zunächst 3 g (13 %) **4a** vom Schmp. 86–87°C (aus Methanol). — DC: $R_F = 0.32$ (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.0$ (s; 3H, CH_3), 4.80 und 4.95 (je d, $J = 2.5$ Hz; 1 Lactam-H), 7.0–7.6 ppm (m; 5 Aromaten-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ (227.7) Ber. C 52.74 H 4.43 Cl 15.57 N 6.15 S 14.08
Gef. C 52.9 H 4.3 Cl 15.6 N 6.0 S 14.0

Weiteres Eluieren der Säule liefert 13 g (45 %) **3aa** mit Schmp. 117°C (aus CH_3OH), die identisch mit der oben in Methylendichlorid als Lösungsmittel erhaltenen Verbindung ist. — DC: $R_F = 0.06$ (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1).

Verbindung 3ab und Verbindung 4a: Aus *N*-(Phenyl)thioformimidsäure-methylester und Tosyloxyacetylchlorid in siedendem Benzol analog voranstehendem Beispiel erhält man nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1) in 22proz. Ausbeute **4a** vom Schmp. 86°C, identisch mit der voranstehend beschriebenen Verbindung. — Danach eluiert man **3ab** vom Schmp. 107–108°C in 24proz. Ausbeute. **3ab** ist identisch mit der oben in Methylendichlorid erhaltenen Verbindung.

Mit 4-Chlorphenylsulfonyloxyacetylchlorid erhält man unter genau den gleichen Bedingungen 20 % **4a** neben 24 % **3ac**.

Alternative zur Darstellung der Verbindung 4a: Wie voranstehend werden 0.1 mol *N*-(Phenyl)thioformimidsäure-methylester und 0.15 mol Chloracetylchlorid in siedendem Benzol zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhält man 7.5 g (33 %) **4a** vom Schmp. 85–87°C (aus CH_3OH).

Reaktion von N-Benzylidenbenzylamin und Tosyloxyacetylchlorid

Methode a: cis-1-Benzyl-4-phenyl-3-tosyloxy-2-azetidinon (6). — Zu einem Gemisch aus 19.5 g (0.1 mol) *N*-Benzylbenzylidenamin und 21 ml (0.15 mol) Triäthylamin in 300 ml Methylendichlorid werden 27 g (0.11 mol) Tosyloxyacetylchlorid in 150 ml Methylendichlorid während 1 h bei Raumtemp. getropft. Nach Waschen mit Wasser wird der Rückstand der organischen Phase mit Cyclohexan/Äthylacetat (4:1) chromatographiert (Säule). Man eluiert 24 g (59 %) *cis*-**6** vom Schmp. 117–118°C (aus Methanol). — DC: $R_F = 0.09$ (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1). — IR (KBr): 1780 cm^{-1} (β -Lactam-CO). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s; 3H, CH_3), 3.8 und 4.7 (AB, $J = 15$ Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.60 (d, $J = 4.5$ Hz; 1 Lactam-H), 5.60 (d, $J = 4.5$ Hz; 1 Lactam-H), 6.9–7.6 ppm (m; 14 Aromaten-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ (407.5) Ber. C 67.79 H 5.19 N 3.44 S 7.87
Gef. C 67.4 H 5.1 N 3.4 S 8.0

Methode b: cis- und trans-6. — Analog voranstehendem Beispiel, jedoch in siedendem Benzol als Lösungsmittel ausgeführt, erhält man in 54proz. Ausbeute ein Kristallinat vom Schmp. 94–95°C, das nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Gemisch von *cis*- und *trans*-**6** im Verhältnis ca. 1:1 darstellt.

Methode c: trans-6 und trans-1-Benzyl-3-chlor-4-phenyl-2-azetidinon (7). — Zur siedenden Lösung von 19.5 g (0.1 mol) *N*-Benzylbenzylidenamin und 27 g (0.11 mol) Tosyloxyacetylchlorid in 300 ml Benzol werden 21 ml (0.15 mol) Triäthylamin in 150 ml Benzol während 1 h getropft. Es wird wie voranstehend aufgearbeitet und chromatographiert. Man eluiert

zunächst 12 g (44 %) **7** vom Schmp. 48°C (aus Diisopropyläther/n-Pentan = 2:1). — DC: R_F = 0.20 (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.8 und 4.85 (AB, J = 15 Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.40 (d, J = 2 Hz; 1 Lactam-H), 4.55 (d, J = 2 Hz; 1 Lactam-H), 7.0–7.5 ppm (m; 10 Aromaten-H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ (271.8) Ber. C 70.72 H 5.19 Cl 13.05 N 5.15

Gef. C 70.9 H 5.2 Cl 13.3 N 5.1

Weiteres Eluieren liefert 10 g (25 %) *trans*-**6** vom Schmp. 108°C (aus CH_3OH). — DC: R_F = 0.11 (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.40 (s; 3H, CH_3), 3.75 und 4.80 (AB, J = 15 Hz; 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.46 (d, J = 2 Hz; 1 Lactam-H), 5.00 (d, J = 2 Hz; 1 Lactam-H), 6.9–7.8 ppm (m, 14 Aromaten-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ (407.5) Ber. C 67.79 H 5.19 N 3.44 S 7.87

Gef. C 68.1 H 5.2 N 3.3 S 8.0

Alternative zur Darstellung der 3-Chlorverbindung 7: Nach Methode c aus *N*-Benzylbenzylidenamin und Chloracetylchlorid in siedendem Benzol wird **7** in 87proz. Ausbeute erhalten; Schmp. 48°C.

Synthese aus 3-Hydroxy-2-azetidinonen **10** und Sulfonsäurechloriden

Acyloxyacetylchloride 8 für die Darstellung der trans-3-Acyloxy-2-azetidinone 9

Acetoxyacetylchlorid. — Dargestellt nach Lit.²⁷⁾; Sdp. 57–60°C/19 Torr.

Chloracetoxyacetylchlorid. — In Analogie zu Lit.²⁷⁾ aus Glykolsäure, Dichloracetylchlorid und SOCl_2 dargestellt. Sdp. 90–93°C/13 Torr; Ausb. 35%.

Benzoyloxyacetylchlorid. — Aus Benzoylglykolsäure²⁸⁾ und Thionylchlorid dargestellt; flüssig.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 9: Zur gerührten Mischung von 0.1 mol Thioimidsäureester **2** und 0.2 mol Triäthylamin in 300 ml Methylendichlorid werden während 60 min bei Raumtemperatur 0.12 mol Säurechlorid **8**, gelöst in 200 ml Methylendichlorid, getropft. Nach Anwendung der Aufarbeitungs- und Reinigungsmethoden, wie sie für die Sulfonyloxy- β -lactame **3** beschrieben wurden, erhält man die Verbindungen **9** in kristalliner Form oder als dünnschichtchromatographisch einheitliche Öle. — In siedendem Benzol als Lösungsmittel wird in analoger Weise gearbeitet.

Dargestellt wurden folgende Verbindungen (Ausbeuten, Schmelzpunkte oder R_F -Werte sind in Tabelle 3 angegeben.):

trans-3-Benzoyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**9a**). — IR (CH_2Cl_2): 1780 (Lactam-CO), 1750 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (313.4) Ber. C 65.16 H 4.82 N 4.47 S 10.23

Gef. C 65.2 H 4.8 N 4.5 S 10.2

trans-3-Acetoxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**9b**). — IR (CH_2Cl_2): 1780, Schulter bei 1760 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (251.3) Ber. C 57.35 H 5.21 N 5.58 S 12.76

Gef. C 57.6 H 5.2 N 5.7 S 12.5

trans-3-Chloracetoxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**9c**). — IR (CH_2Cl_2): 1780, Schulter bei 1760 cm^{-1} (CO).

trans-3-Acetoxy-1-(2-methyl-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon (**9d**). — IR (CH_2Cl_2): 1780, Schulter bei 1760 cm^{-1} (CO).

²⁷⁾ F. Benington und R. D. Morin, J. Org. Chem. **26**, 194 (1961).

²⁸⁾ F. H. Clarke, J. Org. Chem. **27**, 3251 (1962).

trans-3-Acetoxy-1-(2-chlor-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon (**9e**). — IR (CH_2Cl_2): 1780, Schulter bei 1760 cm^{-1} (CO).

trans-3-Acetoxy-1-allyl-4-tritylthio-2-azetidinon (**9f**). — IR (CH_2Cl_2): 1770, Schulter bei 1740 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ (443.6) Ber. C 73.11 H 5.68 N 3.16 S 7.23

Gef. C 73.2 H 5.8 N 3.2 S 7.5

trans-3-Hydroxy-2-azetidinone **10**

trans-3-Hydroxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**10a**). — Zur Lösung von 25 g (0.1 mol) **9b** in 1 Liter Methanol werden 1.5 g Kaliumcarbonat, gelöst in 20 ml Wasser, gegeben und 20 h bei Raumtemp. belassen. Man arbeitet mit Wasser und Methylendichlorid auf und kristallisiert den Rückstand der organischen Phase aus Methanol um; Ausb. 14.6 g (70%) vom Schmp. $148-149^\circ\text{C}$. — Ausgehend von der Chloracetoxyverbindung **9c** wird **10a** in 60proz. Ausbeute erhalten. — IR (CH_2Cl_2): 3400 (OH) , 1780 cm^{-1} (β -Lactam-CO). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.0$ (s; 3H, CH_3), $4.2-5.1$ (breit; 3H, OH und 2 Lactam-H), $7.1-7.7$ ppm (m; 5 Aromaten-H). Nach Zusatz von D_2O treten die Signale für die β -Lactamprotonen als Dublett ($J = 2.5\text{ Hz}$) bei $\delta = 4.93$ und 5.05 ppm auf.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (209.3) Ber. C 57.39 H 5.30 N 6.70 S 15.32

Gef. C 57.4 H 5.2 N 6.3 S 15.2

Analog werden dargestellt (Ausbeuten, Schmelzpunkte oder R_F -Werte sind in Tabelle 4 angegeben):

trans-3-Hydroxy-1-(2-methyl-2-propenyl)-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon (**10b**). — IR (CH_2Cl_2): 1760 cm^{-1} (CO).

trans-1-(2-Chlor-2-propenyl)-3-hydroxy-4-(2-methyl-2-propenylthio)-2-azetidinon (**10c**). — IR (CH_2Cl_2): 1760 cm^{-1} (CO).

trans-1-Allyl-3-hydroxy-4-tritylthio-2-azetidinon (**10d**). — IR (KBr): 3280 (OH) , 1750 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.4-3.65$ (m; 2H, CH_2N), 4.0 (breit; 1H, OH), 4.25 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$; 1H, SCH), 4.67 (breit; 1H, CHOH), $4.9-5.6$ (m; 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.0 bis 7.5 ppm (15 Aromaten-H). Nach Zusatz von D_2O verschwindet das Signal bei $\delta = 4.0\text{ ppm}$, das Signal bei $\delta = 4.67\text{ ppm}$ wird zu einem Dublett mit $J = 1.5\text{ Hz}$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (401.5) Ber. C 74.78 H 5.77 N 3.49 S 7.99

Gef. C 74.3 H 6.0 N 3.5 S 8.3

3-Sulfonyloxy-2-azetidinone **3** aus 3-Hydroxyverbindungen **10**

trans-3-Mesyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**3aa**). — Zur Lösung von 2.1 g (10 mmol) **10a** und 1.6 ml (20 mmol) Pyridin in 20 ml Methylendichlorid von -20°C werden 1.7 g (15 mmol) Methansulfonsäurechlorid, gelöst in 10 ml Methylendichlorid, getropft. Man rührt noch 1 h bei $+5^\circ\text{C}$, arbeitet mit wäßr. H_2SO_4 und Wasser auf und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.66 g (93%); Schmp. 116°C , identisch mit der Verbindung der Tabelle 2.

trans-3-Chlormethylsulfonyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**3af**). — Wie voranstehend durch Reaktion von **10a** mit Chlormethansulfonsäurechlorid erhalten. Ausb. 48%; Schmp. 124°C , identisch mit der Verbindung der Tabelle 2.

3-Cyanmethylsulfonyloxy-4-methylthio-1-phenyl-2-azetidinon (**3ag**). — Wie voranstehend aus **10a** und Cyanmethansulfonsäurechlorid²⁹⁾ jedoch mit 1 stdg. Reaktionszeit bei -20°C er-

²⁹⁾ Imperial Chem. Ind. (Erf. M. P. Sammes), D. O. S. 1919600 (8. Jan. 1970) [C. A. 72 P 90 110 z (1970)].

halten. Das nach Aufarbeiten erhaltene rohe Produkt wird mit Cyclohexan/Äthylacetat (2:1) chromatographiert (Säule). Ausb. 39%; Schmp. 121–122°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1760 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.10 (s; 3H, CH_3), 4.50 (ABc; 2H, CH_2), 5.22 und 5.65 (je d, J = 2 Hz; 2 Lactam-H), 7.2–7.65 ppm (m; 5 Aromaten-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (312.4) Ber. C 46.14 H 3.87 N 8.97 S 20.53

Gef. C 46.2 H 4.0 N 9.0 S 20.4

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Sulfonyloxyacetylchloride 1

(4-Chlorphenylsulfonyloxy)essigsäurechlorid. — In Analogie zu Lit.¹³⁾ werden bei 15 bis 20°C zur Lösung von 845 g (13 mol) Kaliumcyanid in 1.6 Liter Wasser unter Rühren und Kühlen 1300 g Formalin (30proz., 13 mol) während 30 min gegeben. Sodann werden unter kräftigem Rühren 2110 g (10 mol) 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid (Casella, Farbwerke Mainkur) eingetragen. Die Mischung wird 2 h gerührt und dabei die Temp. durch Kühlung bei 30–35°C gehalten. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird das Kältebad entfernt, 2 Liter Methyldichlorid zugegeben und noch 2 h gerührt. Vom Ungelösten wird abgesaugt, die organische Phase abgetrennt und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Der ölige Rückstand, (4-Chlorphenylsulfonyloxy)acetonitril, wird zur Verseifung in ein Gemisch von 4 Liter Wasser und 3.7 Liter konz. H_2SO_4 eingetragen und die Lösung 30 min bei 125°C gehalten. Anschließend wird auf 0°C gekühlt, die Kristalle werden abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Das getrocknete Produkt wird zur Entfernung von Verunreinigungen 2 mal mit Methyldichlorid digeriert. Man erhält 1500 g (60%, bezogen auf 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid) farblose, kristalline (4-Chlorphenylsulfonyloxy)essigsäure vom Schmp. 163°C. — Das Säurechlorid wird aus der Säure und Thionylchlorid dargestellt. Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 73°C.

In analoger Weise wurden die folgenden Säuren und Säurechloride dargestellt:

Säure	% Ausb. ^{a)}	Schmp. [°C]	Säurechlorid Schmp. [°C]
4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$	65	136	67
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$	40	113	flüssig
4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$	30	145	90–92
3,4-(Cl) $_2\text{C}_6\text{H}_3-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$	80	123	70

^{a)} Bezogen auf die entsprechenden Sulfonsäurechloride.

Chlormethylsulfonyloxyessigsäurechlorid. — Zu einem Gemisch von 27 g (0.3 mol) Glykolsäure-methylester und 42 ml (0.3 mol) Triäthylamin in 50 ml Dimethoxyäthan werden 30 g (0.2 mol) Chlormethansulfonsäurechlorid³⁰⁾ getropft. Die Temp. wird während des Zutropfens und danach noch 1 h bei 15°C gehalten. Man gibt 200 g Eis und 10 ml konz. H_2SO_4 zu und extrahiert 3 mal mit je 100 ml Methyldichlorid. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 30 g (0.15 mol, 75%) Chlormethylsulfonyloxyessigsäure-methylester. Zur Umesterung wird nach Zugabe von 15 ml Ameisensäure und 0.1 ml konz. H_2SO_4 solange bei 85°C Badtemp. erhitzt, bis kein Ameisensäure-methylester mehr abdestilliert (7 h). Die flüchtigen Bestandteile werden i. Vak. entfernt, der Rückstand, der die rohe Chlormethylsulfonyloxyessigsäure enthält, wird mit 60 g Thionylchlorid versetzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Entfernen von überschüssigem Thionylchlorid i. Vak. bleiben 25 g (0.12 mol, 80%) Säurechlorid als dunkles Öl zurück.

³⁰⁾ W. V. Farrar, J. Chem. Soc. C 1960, 3058.

Thioimidsäureester 2

Amine 11

2,4-Dimethoxyanilin. — Produkt der Farbwerke Hoechst.

2-Methylallylamin. — Erhalten in 20proz. Ausbeute aus 1 Liter 2-Methylallylchlorid und 20 Liter konz. Ammoniak im Autoklaven während 15 min bei 65°C. Sdp. 78°C³¹⁾.

2-Chlorallylamin. — Aus 1 Liter 1,2,3-Trichlorpropan und 9 Liter konz. Ammoniak im Autoklaven bei 100°C (Reaktionszeit 3 h) in 60proz. Ausbeute erhalten. Sdp. 106—108°C³²⁾.

Diphenylvinylamin. — Aus 10 g Diphenylacetaldehyd und 50 ml konz. Ammoniak in Methanol in 84proz. Ausbeute erhalten. Schmp. 114—119°C (Lit.³³⁾ Schmp. 116—125°C).

Glycin-tert.-butylester. — Erhalten in 42proz. Ausbeute durch katalytische Reduktion des Azidoessigsäure-tert.-butylesters³⁴⁾ mit H₂ (Pd/Kohle) Sdp. 52°C/10 Torr.

O-Benzyl-DL-serin-methylester-hydrochlorid. — Dargestellt aus *O-Benzyl-DL-serin*³⁵⁾ durch Veresterung mit Methanol/Thionylchlorid³⁶⁾.

4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin. — 514 g (2 mol) 4,4'-Dimethoxybenzophenonoxim werden in 2,5 Liter Äthanol nach Zugabe von 100 g feuchtem Raney-Ni bei 80°C und 100 at mit H₂ hydriert. Nach 1 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Man filtriert und destilliert. Ausb. 405 g (83 %); Sdp. 150—160°C/0.01 Torr.

2-Phenylallylamin. — 104 g (0.5 mol) α -(Brommethyl)styrol³⁷⁾ (Sdp. 70—75°C/2 Torr, laut GC 80proz.) und 92.5 g (0.5 mol) Phthalimidkalium werden in 400 ml DMF 3.5 h bei 90°C gerührt. Es wird Wasser zugegeben mit Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase i. Vak. eingeeengt. Der Kristallbrei wird mit Methanol versetzt, die Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Man erhält 61 g (0.23 mol) *N*-(2-Phenylallyl)phthalimid vom Schmp. 122°C. Zur Hydrazinolyse werden diese in 250 ml Methanol nach Zugabe von 17 g 80proz. Hydrazin-hydrat 2 h gekocht, dann wird ein Gemisch von 40 ml Wasser und 40 ml konz. HCl zugegeben und weitere 30 min am Sieden gehalten. Das gebildete Phthalhydrazid wird abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit verdünnter überschüssiger Natronlauge behandelt und die wäßrige Phase 3 mal mit Methylendichlorid extrahiert. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ wird die organische Phase destilliert, man erhält 22.6 g (0.17 mol, 74 %) Amin vom Sdp. 51—53°C/0.4 Torr.

2-Propinylamin. — Dargestellt in Analogie zu voranstehendem Beispiel aus 2-Propinylbromid über die Phthalimidverbindung und deren Hydrazinolyse. Sdp. 82—84°C (Lit.³⁸⁾ Sdp. 84°C).

3-Amino-2-methylenpropionsäure-tert.-butylester

1) *3,3-Dibromisobuttersäure-tert.-butylester.* — 150 g 3,3-Dibromisobuttersäure³⁹⁾ und 500 ml Isobutylen werden in 150 ml Benzol unter Zusatz von 10 ml konz. H₂SO₄ 3 Tage im Glasautoklaven gerührt. Sodann wird der Ansatz mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt.

³¹⁾ M. Tamele, C. J. Ott, K. E. Marple und G. Hearne, Ind. Eng. Chem. **33**, 115 (1941).

³²⁾ Badische Anilin- und Sodafabrik (Erf. F. Becke und G. Hummel), D.B.P. 801 330 (4. Jan. 1951) [C. A. **45**, P 3408 d (1951)].

³³⁾ D. Y. Curtin, J. A. Kampmeier und B. R. O'Connor, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 863 (1965).

³⁴⁾ A. T. Moore und H. N. Rydon, Org. Syn. **45**, 47 (1965).

³⁵⁾ W. Grassmann, E. Wünsch, P. Deufel und A. Zwick, Chem. Ber. **91**, 538 (1958).

³⁶⁾ K. Inouye und H. Otsuka, Bull. Chem. Soc. Jap. **34**, 1 (1961).

³⁷⁾ S. F. Reed, J. Org. Chem. **30**, 3258 (1965).

³⁸⁾ M. Gaudemar, Ann. Chim. (Paris) **13** [1], 179 (1956).

³⁹⁾ A. E. Ferris, J. Org. Chem. **20**, 780 (1955).

Nach Eindampfen der organischen Phase wird in n-Pentan aufgenommen. Der ausgefallene Niederschlag wird mit n-Pentan gewaschen. Man erhält 12 g (68%) farblose Kristalle vom Schmp. 50°C.

2) 2-(Brommethyl)acrylsäure-tert.-butylester. — 181 g (0.6 mol) des nach 1) erhaltenen Esters und 123 ml (0.7 mol) *N*-Äthyl-diisopropylamin werden in 300 ml Benzol 6.5 h bei 45°C gerührt. Die durch ausgefallenes *N*-Äthyl-diisopropylamin-hydrobromid entstandene Suspension wird einmal mit überschüssiger kalter 2 N H₂SO₄ — aus der Waschlösung wird *N*-Äthyl-diisopropylamin zurückgewonnen — dann mit Wasser und zuletzt mit wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wird destilliert. Ausb. 110 g (0.5 mol, 83%); Sdp. 82–85°C/11 Torr, Reinheit 99.2proz.

3) 30 ml (0.17 mol) 2-(Brommethyl)acrylsäure-tert.-butylester werden zu 500 ml flüssigem Ammoniak von –60°C gegeben. Man hält 2 h unter Rückfluß, gießt auf ein Gemisch von 1 kg Eis und 50 ml Methylendichlorid, trennt und extrahiert die wäßrige Phase noch 3 mal mit je 40 ml Methylendichlorid. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wird die Lösung direkt zur Darstellung des Thioformamids **12g** eingesetzt. Gehalt an β-Aminosäureester gemäß GC: 79%; daneben 19% höhersiedende Anteile. Beim Versuch der Isolierung durch Destillation i. Hochvak. tritt Verharzung ein.

3-Methylthio-DL-valin-methylester-hydrochlorid. — 96 g (0.5 mol) *N*-Acetyl-DL-penicillinamin⁴⁰⁾ werden in 250 ml Wasser suspendiert und mit 16proz. wäßriger NaOH auf pH 8 gestellt. Unter gleichzeitigem Zutropfen von 85 g (0.6 mol) Methyljodid und 16proz. NaOH wird bei pH 8 methyliert⁴¹⁾. Danach wird noch 30 min gerührt und sodann durch Zugabe von 110 ml halbkonz. HCl angesäuert. Dabei fällt das *N*-Acetyl-3-(methylthio)valin als farblose Kristalle aus. Ausb. 92 g (90%) vom Schmp. 198–199°C (Lit.⁴²⁾ Schmp. 196–197°C). — Zur Verseifung wird in 1.2 Liter 1.5 N HCl 17 h gekocht, das Wasser i. Vak. entfernt und der kristalline Rückstand mit wenig kaltem Äther digeriert. Man erhält in 89proz. Ausbeute 3-Methylthio-DL-valin-hydrochlorid als farblose Kristalle. — Zur Darstellung des Methylester-hydrochlorids werden 42 g 3-Methylthio-DL-valin-hydrochlorid in einem Gemisch aus 700 ml Methanol, 30 ml Thionylchlorid und 400 g HCl-Gas 17 h unter Rückfluß erhitzt. Flüchtige Bestandteile werden i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand wird ohne weitere Reinigung zum Thioformamid **12i** umgesetzt.

S-Methyl-L(+)-cystein-methylester-hydrochlorid. — L(+)-Cystein wird in Analogie zu voranstehendem Beispiel mit Methyljodid methyliert, die *S*-Methylverbindung fällt aus der angesäuerten Lösung nach Zugabe von Äthanol aus. Man erhält in 57proz. Ausbeute farblose Kristalle vom Schmp. ca. 245°C. — Der ölige Methylester wird wie voranstehend dargestellt.

Thioformamide **12**

Methode a^{14,15)}

Allgemeine Vorschrift: Zur Lösung von 90 g (1 mol) Thioameisensäure-äthylester in 200 ml Methylendichlorid werden bei 5–10°C 1 mol Amin **11** getropft. Man läßt 5 h bei Raumtemp. stehen, wäscht mit 1 N H₂SO₄, dann zweimal mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Man erhält so die Verbindungen **12a–h** (Tab. 8). — Zur Darstellung der Thioform-

⁴⁰⁾ H. T. Clarke, J. R. Johnson und Sir R. Robinson, The Chemistry of Penicillin, S. 465, Princeton Univ. Press, Princeton 1949.

⁴¹⁾ I. L. Knunyants und M. G. Linkova, Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Otdel. Khim. Nauk. **1955**, 62 [C. A. **50**, 1593 b (1956)].

⁴²⁾ R. Marshall, M. Winitz, S. M. Birnbaum und J. P. Greenstein, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 4538 (1957).

amide **12i**, **j**, **k** (Tab. 8) aus Aminosäure-hydrochloriden werden 0.5 mol Aminhydrochlorid in 500 ml Methylenchlorid gelöst, bei 5°C 1 mol Triäthylamin, sodann 0.7 mol Thioameisensäure-äthylester zugegeben und weiter wie voranstehend verfahren. — Die Thioformamide **12** sind dünnschichtchromatographisch einheitlich und werden ohne weitere Reinigung in die Thioimidsäureester **2** übergeführt. — IR (CH₂Cl₂): 3350 (NH), 1430, 1500 cm⁻¹ (HC=S).

Tabelle 8. Nach Methode a dargestellte Thioformamide **12**

	Name	% Ausb.	Sdp. [°C/Torr] (Schmp. [°C])	R _F - Wert ^{c)}
12a	<i>N</i> -(2-Methyl-2-propenyl)thioformamid	80 ^{a)}	95—97/0.1	0.34
12b	<i>N</i> -Allylthioformamid	79 ^{a)}	85—86/0.1	0.37
12c	<i>N</i> -(2-Chlor-2-propenyl)thioformamid	82 ^{a)}	97—102/0.1	0.37
12d	<i>N</i> -(2-Phenyl-2-propenyl)thioformamid	95 ^{b)}	Öl	0.42
12e	<i>N</i> -(2-Propenyl)thioformamid	86 ^{b)}	Öl	0.38
12f	2-(Thioformylamino)essigsäure-tert.-butylester	91 ^{b)}	Öl	0.55
12g	2-Methylen-3-(thioformyl-amino)propionsäure-tert.-butylester	72 ^{b)}	Öl	0.43
12h	2-(Thioformylamino)malonsäure-dimethylester	94 ^{b)}	(71—72)	0.34
12i	3-Methyl-3-methylthio-2-(thioformylamino)buttersäure-methylester	74 ^{b)}	(64—66)	0.44
12j	3-Methylthio-2-(thioformyl-amino)propionsäure-methylester	66 ^{b)}	Öl	0.40
12k	3-Benzoyloxy-2-(thioformyl-amino)propionsäure-methylester	90 ^{b)}	Öl	0.45

a) Destilliertes Produkt.

b) Rohprodukt.

c) Fließmittel Cyclohexan/Äthylacetat (1:1).

N-(2,2-Diphenylvinyl)thioformamid (**12i**). — 107 g (0.55 mol) 2,2-Diphenylvinylamin und 72 g (0.8 mol) Thioameisensäure-äthylester in 250 ml DMF und 30 ml Triäthylamin werden über Nacht stehengelassen. Man arbeitet mit Benzol, verd. H₂SO₄ und Wasser auf. Der krist. Rückstand der organischen Phase wird aus Diisopropyläther umkristallisiert. Man erhält 60 g vom Schmp. 133—134°C, weitere 20 g werden durch Säulenchromatographie der Mutterlauge (Fließmittel Cyclohexan/Äthylacetat = 10:1) erhalten; Ausb. 62%. — DC: R_F = 0.25 (Cyclohexan/Äthylacetat = 4:1). — IR (KBr): 3300 (NH) 1640 (C=C), 1480, 1430 cm⁻¹ (HC=S). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.0—7.4 (m; 10 Aromaten-H), 8.0 (d, *J* = 10 Hz; 1 H, CH), 8.3—8.9 (breit; 1 H, NH), 9.0 ppm (d, *J* = 6 Hz; 1 H, HCS).

C₁₅H₁₃NS (239.3) Ber. C 75.28 H 5.48 N 5.85 S 13.40

Gef. C 75.5 H 5.4 N 5.9 S 13.5

Methode b¹⁶⁾

N-(4,4'-Dimethoxybenzhydryl)thioformamid (**12m**). — In eine Lösung von 95 g (4.1 mol) Natrium in 1400 ml absol. Äthanol werden 150 g (4.4 mol) Schwefelwasserstoff eingeleitet. Man gibt 242 g (1 mol) 4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin und 170 ml Chloroform zu und kocht

48 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 5°C saugt man vom anorganischen Salz ab, verdünnt das Filtrat mit 2 Liter Chloroform und wäscht einmal mit 2 N HCl und zweimal mit Wasser. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand in siedendem Äthylacetat gelöst und doppelt soviel Diisopropyläther zugegeben. Man erhält 198 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 97°C sowie weitere 19 g nach Einengen der Mutterlauge. Ausb. 217 g (76%). — IR (CH₂Cl₂): 3350 (NH), 1520 cm⁻¹ (HCS).

C₁₆H₁₇NO₂S (287.4) Ber. C 66.87 H 5.96 N 4.88 S 11.16
Gef. C 66.6 H 6.0 N 4.7 S 11.1

Die Thioformamide **12a** und **12b** werden nach dieser Methode in 64- bzw. 40proz. Ausbeute erhalten.

Methode c

N-(2,4-Dimethoxyphenyl)thioformamid (**12n**). — Zur Darstellung des Amidinsalzes^{17a)} werden 190 g (1 mol) 2,4-Dimethoxyanilin-hydrochlorid und 317 g (0.18 mol) Benzolsulfonsäurechlorid in 600 ml DMF 1 h bei 80°C gerührt. Zur erkalteten Lösung werden 2.5 Liter Aceton gegeben, die ausgefallenen Kristalle nach 24 h abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Schmp. 145°C. Das Salz wird in einem Gemisch aus 1.8 Liter Wasser und 250 ml DMF gelöst, 140 ml Triäthylamin zugegeben und während 2 h ein kräftiger Schwefelwasserstoffstrom eingeleitet¹⁸⁾. Es fallen 146 g (74%) **12n** als gelbliche Kristalle vom Schmp. 97°C (aus Diisopropyläther) aus. — IR (CH₂Cl₂): 3320 (NH), 1530 cm⁻¹ (HCS).

C₉H₁₁NO₂S (197.3) Ber. C 54.80 H 5.82 N 7.10 S 16.26
Gef. C 55.1 H 5.6 N 7.4 S 16.2

N-(Phenyl)thioformamid (**12o**). — Es wurde analog voranstehender Vorschrift aus Anilin-hydrochlorid dargestellt. Schmp. 137°C.

N-(2-Chlor-2-propenyl)thioformamid (**12c**). — Zur Darstellung des Amidins^{17b)} werden zu einem Gemisch aus 146 g (2 mol) DMF und 250 ml *n*-Pentan 153 g (1 mol) Phosphoroxychlorid in 250 ml *n*-Pentan getropft, sodann 91 g (1 mol) 2-Chlorallylamin, gelöst in 400 ml *n*-Pentan, während 1.5 h. Dabei steigt die Temp. bis maximal 33°C. Nach weiteren 2 h wird das abgeschiedene Öl in eiskalte wäßrige NaOH (250 g NaOH, 1 kg Eis) eingerührt und das Gemisch 4mal mit Benzol extrahiert. Man destilliert und erhält 117 g (80%) *N*2-(2-Chlor-2-propenyl)-*N*1,*N*1-dimethylformamidin vom Sdp. 78–80°C/10 Torr, 99.7proz. nach GC. — Unter Rühren werden in eine mit Schwefelwasserstoff gesättigte Lösung von 19 g (0.82 mol) Natrium in 900 ml Äthanol unter gleichzeitigem Einleiten eines starken Schwefelwasserstoffstromes 117 g (0.8 mol) Amidin, gelöst in 600 ml Äthanol, getropft. Ohne Kühlung steigt die Temp. bis 35°C. Man rührt noch 2 h bei 35°C und schüttelt mit Eis (1.5 kg), konz. HCl (100 ml) und Benzol aus. Durch Destillation der organischen Phase werden 73 g (68%) gelbliches Öl vom Sdp. 97–102°C/0.1 Torr erhalten; Reinheit nach GC: 92.5proz. — IR (CH₂Cl₂): 3350 (NH), 1640 (C=C), 1520, 1430 cm⁻¹ (HCS).

N-Benzylthioformamid (**12p**). — In Analogie zu voranstehendem Beispiel werden aus 2 mol Benzylamin über das Amidin^{17b)} und dessen Reaktion mit Schwefelwasserstoff (Reaktionstemp. 50°C) 160 g (53%) farblose Kristalle vom Schmp. 64–65°C (Lit.¹⁶⁾ Schmp. 63–64°C) erhalten.

N-Tritylthioformamid (**12q**). — *N*1,*N*1-Dimethyl-*N*2-tritylformamidin wird aus 36 g (0.5 mol) DMF in 80 ml absol. Äther, 38.5 g (0.25 mol) Phosphoroxychlorid in 80 ml Äther und 57 g (0.22 mol) Tritylamin⁴³⁾ in 170 ml Äther wie voranstehend dargestellt. Nach Zugabe des Tritylamins wird 7 h bei 30°C gerührt und 20 h bei Raumtemp. belassen. Vom Äther wird

⁴³⁾ L. Mandell, J. U. Piper und Ch. E. Pesterfield, J. Org. Chem. **28**, 574 (1963).

dekantiert, das Harz in CH_2Cl_2 gelöst und in eiskalte Natriumcarbonat-Lösung (106 g Na_2CO_3) eingerührt. Man wäscht mit Wasser, entfernt das Lösungsmittel und erhält 66 g (96%) krist. rohes Amidin. — Man löst das rohe Amidin in 500 ml DMF, leitet so lange einen kräftigen Schwefelwasserstoffstrom ein, bis keine Absorption mehr stattfindet (ca. 1 h) und gießt die Lösung auf Eis. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 50 g (75%); Schmp. 170°C . — IR (CH_2Cl_2): 3340 (NH) , $1520\text{ cm}^{-1}\text{ (HCS)}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NS}$ (303.4) Ber. C 79.17 H 5.65 N 4.61 S 10.57
Gef. C 78.9 H 5.7 N 4.7 S 10.5

Thioimidsäureester 2

Im folgenden werden verschiedene Arbeitsweisen für die Darstellung der Ester **2** angegeben. Die Methoden a und b sind etwa gleichwertig, jedoch werden besonders bei der Darstellung von **2a–h** (Tab. 9) nach Methode b etwas bessere Ausbeuten erhalten. Thioformimidsäuretritylester können nur nach Methode c hergestellt werden.

Methode a, mit K_2CO_3 oder $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ als Base

Allgemeine Vorschrift: Zu einem Gemisch aus 1 mol Thioformamid **12**, 1.3 mol (180 ml) Triäthylamin und 50 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 900 ml Äther werden 1.3 mol Alkylierungsmittel (Tab. 9) auf einmal gegeben. Man rührt 20 h, wobei in den ersten 30 min durch gelegentliches Kühlen die Reaktionstemp. zwischen 30 und 35°C gehalten wird. Vom anorganischen Salz wird abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der rohe Thioimidsäureester wird ohne weitere Reinigung nach Lösen in Methylendichlorid zu den β -Lactamen **3** umgesetzt. Nach dieser Methode werden die Thioimidsäureester **2a–h** erhalten. — Zur Darstellung der Thioimidsäureester **2i–o** wird Aceton als Lösungsmittel benutzt und sonst wie voranstehend verfahren. Die Reaktion zu **2p** ist in Aceton mit Kaliumcarbonat als Base bereits nach 3 h vollständig.

***N*-(Trityl)thioformimidsäure-methylester (2q).** — 15.2 g (0.05 mol) *N*-Tritylthioformamid, 14 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 14.2 g (0.1 mol) Methyljodid in 50 ml Methylendichlorid und 10 ml DMF werden 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., wäscht den kristallinen Rückstand bis zur neutralen Reaktion mehrmals mit Wasser und löst in siedendem CHCl_3 . Nach Zugabe der doppelten Menge Diisopropyläther werden 12 g (76%) farblose Kristalle vom Schmp. 171°C erhalten. — IR (CH_2Cl_2): $1610\text{ cm}^{-1}\text{ (C=N)}$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.52\text{ (s; 3H, CH}_3\text{)}$, $7.25\text{ (s; 15 Aromaten-H)}$, 7.80 ppm (1H, CH) .

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NS}$ (317.5) Ber. C 79.46 H 6.03 N 4.41 S 10.10
Gef. C 79.0 H 6.0 N 4.4 S 9.8

***N*-(Trityl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester) (2r).** — Er wird analog voranstehender Vorschrift durch Alkylierung mit 2-Methylallylbromid als Harz erhalten. Ausb. 80%.

Methode b, mit Natriumhydrid als Base

***N*-(2-Methyl-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-chlor-2-propenylester) (2e).** — 57.5 g (0.5 mol) **12a** werden zu einer gerührten Suspension von 28 g Natriumhydrid (0.56 mol, 50proz. Mineralölsuspension) in 1.2 Liter absol. Toluol gegeben. Man rührt 30 min und fügt 230 g eines Gemisches aus 2,3-Dichlor-1-propen/3-Brom-2-chlor-1-propen [Tab. 9, Fußnote^a]; Gehalt 34% = 78 g (0.5 mol) Bromverbindung], verdünnt mit 600 ml Toluol, hinzu. Durch gelegentliches schwaches Kühlen wird die Reaktionstemp. bei 30°C gehalten. Nach 2 h zeigt das IR-Spektrum kein Ausgangsmaterial, sondern lediglich eine starke Bande

Tabelle 9. Nach Methode a dargestellte Thioimidsäureester 2

	Name	Ausgangs- verbindung	Alkylierungs- mittel
2a	<i>N</i> -(2-Methyl-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12a	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2b	<i>N</i> -Allyl-thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12b	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2c	<i>N</i> -(2-Chlor-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12c	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2d	<i>N</i> -(2-Chlor-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-chlor-2-propenylester)	12c	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{Br}^{\text{a)}$
2e	<i>N</i> -(2-Methyl-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-chlor-2-propenylester)	12a	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{Br}^{\text{a)}$
2f	<i>N</i> -(2-Methyl-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-phenyl-2-propenylester)	12a	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{Br}$
2g	<i>N</i> -(2-Chlor-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-phenyl-2-propenylester)	12c	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{Br}$
2h	<i>N</i> -(2-Phenyl-2-propenyl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12d	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2i	<i>N</i> -[Bis(methoxycarbonyl)-methyl]thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12h	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2j	<i>N</i> -(2,2-Diphenylvinyl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12l	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2k	<i>N</i> -(2,4-Dimethoxyphenyl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12n	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2l	<i>N</i> -(Benzyl)thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12p	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2m	<i>N</i> -(4,4'-Dimethoxybenzhydryl)-thioformimidsäure-(2-methyl-2-propenylester)	12m	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$
2n	<i>N</i> -(4,4'-Dimethoxybenzhydryl)-thioformimidsäure-(2-propinylester)	12m	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$
2o	<i>N</i> -(Allyl)thioformimidsäure-benzhydrylester	12b	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHBr}$
2p	<i>N</i> -(Phenyl)thioformimidsäure-methylester	12o	CH_3J

a) 3-Brom-2-chlor-1-propen. — 222 g (2 mol) 2,3-Dichlor-1-propen und 600 g (5 mol) Kaliumbromid in 1.2 Liter DMSO werden 4.5 h bei 55°C gerührt. Man gießt in 4 Liter Eis/Wasser und trennt das abgeschiedene Öl ab. Man erhält 190 g, die nach GC ein Gemisch aus 50% Ausgangsverbindung und 34% Bromverbindung darstellen. Zur Alkylierung wird das rohe Gemisch verwendet.

bei 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$) an. Die Mischung wird von überschüssigem NaH dekantiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand, der noch NaBr enthält, wird in 1.5 Liter Methylenchlorid gelöst und sofort zum β -Lactam **3e** umgesetzt.

In analoger Weise werden die übrigen Thioimidsäureester der Tabelle 9 mit den dort angegebenen Alkylierungsmitteln dargestellt.

N-(Allyl)thioformimidsäure-(4-nitrobenzylester) (**2s**). — Er wird analog voranstehender Vorschrift aus *N*-(Allyl)thioformamid und 4-Nitrobenzylchlorid in Toluol mit Natriumhydrid als Base dargestellt; Reaktionszeit 20 h bei Raumtemp.

Methode c, mit Diäthylamin als Base

Allgemeine Vorschrift für die Alkylierung mit Tritylchlorid: Zur Lösung von 0.5 mol Thioformamid **12** und 73 ml (0.7 mol) Diäthylamin in 800 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Wasser werden 153 g (0.55 mol) Tritylchlorid innerhalb 30 min portionsweise zugegeben. Durch schwaches Kühlen wird anfangs dafür gesorgt, daß die Reaktionstemp. 28°C nicht übersteigt. Man rührt noch 17 h ohne zu kühlen, extrahiert die Lösung 3 mal mit je 250 ml Methylenchlorid, trocknet (Na_2SO_4) und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Die rohen Thioformimidsäure-tritylester **2t**–**ac** werden nach Lösen in Methylenchlorid zu den β -Lactamen **3p**–**z** umgesetzt. Die folgenden Verbindungen wurden durch ihre IR-Spektren [$\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 1600 cm^{-1} (CN)] charakterisiert:

2t: *N*-(2-Methyl-2-propenyl)thioformimidsäure-tritylester

2u: *N*-(Allyl)thioformimidsäure-tritylester

2v: *N*-(2-Chlor-2-propenyl)thioformimidsäure-tritylester

2w: *N*-(2-Propinyl)thioformimidsäure-tritylester

2x: *N*-(2-Phenyl-2-propenyl)thioformimidsäure-tritylester

2y: *N*-(2-tert.-Butoxycarbonyl-2-propenyl)thioformimidsäure-tritylester

2z: *N*-(2,2-Diphenylvinyl)thioformimidsäure-tritylester

2aa: *N*-[1-Methoxycarbonyl-2-methyl-2-(methylthio)propyl]thioformimidsäure-tritylester

2ab: *N*-[1-Methoxycarbonyl-2-(methylthio)äthyl]thioformimidsäure-tritylester

2ac: *N*-[2-Benzoyloxy-1-(methoxycarbonyl)äthyl]thioformimidsäure-tritylester

Einführung von funktionellen Gruppen durch Ozonoxidation

a) Oxidation von Allyl-, 2-Methylallyl- und 2-Phenylallylgruppen

trans-1-Acetylthio-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinon (**13a**). — In eine auf -60°C gekühlte Lösung von 60 g (0.15 mol) **3a** in 450 ml Methylenchlorid und 100 ml Methanol wird ein Ozon/Sauerstoffstrom (1.25 mmol O_3/min) geleitet. Nach 4 h ist die Ozonabsorption bei einer Aufnahme von 290 mmol O_3 beendet. Man fügt 70 ml Dimethylsulfid hinzu, erwärmt auf 20°C , läßt 4 h stehen, wäscht dann 2 mal mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand der organischen Phase wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 53 g (87%); Schmp. 73°C . — $\text{IR}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 1800 (β -Lactam-CO), 1740 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 2.22$ (s; 3 H, CH_3), 2.30 (s; 3 H, CH_3), 3.50 (s; 2 H, CH_2S), 3.95 und 4.35 (AB, $J = 18\text{ Hz}$; 2 H, CH_2N), 4.86 (d, $J = 2\text{ Hz}$; 1 Lactam-H), 5.25 (d, $J = 2\text{ Hz}$; 1 Lactam-H), 7.4 – 8.1 ppm (AA'BB'; 4 Aromaten-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6\text{S}_2$ (405.9) Ber. C 44.39 H 3.97 Cl 8.74 N 3.45 S 15.80

Gef. C 44.1 H 3.8 Cl 8.9 N 3.5 S 15.5

Darstellung des Bis(dimethylacetals): trans-3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-dimethoxypropyl)-4-(2,2-dimethoxypropylthio)-2-azetidinon. — 0.1 mol **13a** in 300 ml Methanol und 70 ml

Orthoameisensäure-trimethylester läßt man unter Zusatz von 3 g *p*-Toluolsulfonsäure 48 h bei Raumtemperatur stehen. Nach Aufarbeiten mit Wasser und Methylendichlorid erhält man das ölige Bis(dimethylacetal) in quantitativer Ausbeute.

Wie voranstehend werden folgende *trans*-Verbindungen einschließlich ihrer Acetale dargestellt (Ausbeuten und R_F -Werte sind in Tabelle 6 und Analysedaten in Tabelle 10 angegeben.):

13b: 4-Acetonylthio-1-formylmethyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinon

Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon⁴⁴⁾ von **13b**: Gelbe Kristalle, Schmp. 120–122°C.

3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-dimethoxyäthyl)-4-(2,2-dimethoxypropylthio)-2-azetidinon

13c: 1-Acetonyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-phenacylthio-2-azetidinon. — Gereinigt durch Chromatographie mit Cyclohexan/Äthylacetat (1:1).

3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2,2-dimethoxy-2-phenyläthylthio)-1-(2,2-dimethoxypropyl)-2-azetidinon

13d: 4-Acetonylthio-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-1-phenacyl-2-azetidinon. — Reinigung analog **13c**.

3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-dimethoxy-2-phenyläthyl)-4-(2,2-dimethoxypropylthio)-2-azetidinon. — Zur vollständigen Acetalisierung ist eine Reaktionszeit von 80 h bei 50°C erforderlich.

13e: 4-Acetonylthio-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-1-(4,4'-dimethoxybenzhydryl)-2-azetidinon
3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(4,4'-dimethoxybenzhydryl)-4-(2,2-dimethoxypropylthio)-2-azetidinon

13f: 4-Acetonylthio-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-azetidinon
3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-(2,2-dimethoxypropylthio)-2-azetidinon

13g: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-formylmethyl-4-tritylthio-2-azetidinon
3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-dimethoxyäthyl)-4-tritylthio-2-azetidinon

b) Oxidation einer Vinylgruppe

trans-3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-formyl-4-tritylthio-2-azetidinon (**13h**). — 6.4 g (9 mmol) **3w** in 80 ml Methylendichlorid und 15 ml Methanol werden bei –60°C mit Ozon (0.6 mmol O₃/min) behandelt. Nach Aufnahme von 9.2 mmol Ozon ist die Lösung schwach blau. Man fügt 10 ml Dimethylsulfid zu und rührt 17 h bei Raumtemp. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 3.8 g; Schmp. 153–156°C (Zers.). — IR (KBr): 1820 (Lactam-CO), 1670 cm⁻¹ (HCO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.70 (d, *J* = 1.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.34 (d, *J* = 1.5 Hz; 1 Lactam-H), 7.1–7.8 (m; 19 Aromaten-H), 8.20 ppm (s; 1 H, HCO).

C₂₉H₂₂ClNO₅S₂ (564.1) Ber. C 61.75 H 3.93 Cl 6.29 N 2.48 S 11.37

Gef. C 61.5 H 3.9 Cl 6.5 N 2.7 S 11.1

Verseifung von 13h: *trans*-3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-tritylthio-2-azetidinon (**13q**). — 3.3 g **13h** werden in einem Gemisch aus 45 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Wasser nach Zusatz von 1 g *p*-Toluolsulfonsäure 20 h bei 55°C gehalten. Man arbeitet mit Methylendichlorid/Wasser auf, löst den öligen Rückstand der organischen Phase in 5 ml Toluol und beläßt 2 Tage bei –20°C. Man erhält 1.1 g (36%) farblose Kristalle vom Schmp. 170–171°C. — IR (KBr): 3340 (NH), 1810 cm⁻¹ (Lactam-CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.40 (breit; 1 H, NH; verschwindet mit D₂O), 4.56 (d, *J* = 1.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.13 (breit; 1 H, 1 Lactam-H), 7.1–7.9 ppm (m; 19 Aromaten-H).

C₂₈H₂₂ClNO₄S₂ (536.1) Ber. C 62.74 H 4.14 Cl 6.61 N 2.61 S 11.96

Gef. C 62.9 H 4.3 Cl 6.8 N 2.6 S 1.21

⁴⁴⁾ Dargestellt nach R. L. Shriner, R. C. Fuson und D. Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds, 5. Aufl., S. 253, Wiley, New York 1965.

Tabelle 10. Analysedaten der Verbindungen **13d**, **13f**, **13i** sowie des Dinitrophenylhydrazons von **13b** und des Dimethylacetals von **13e**

Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse					
		C	H	Cl	N	S	
13d	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₆ S ₂ (468.0)	Ber. 51.33 Gef. 51.4	3.88 3.7	7.58 7.9	3.00 2.8	13.70 13.4	
13f	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₇ S ₂ (486.0)	Ber. 49.43 Gef. 49.5	4.15 4.2	7.30 7.4	2.88 3.0	13.20 12.9	
13i	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₈ S ₂ (437.9)	Ber. 41.15 Gef. 41.5	3.68 3.9	8.10 8.3	3.20 2.9	14.64 14.6	
2,4-Dinitrophenyl- hydrazon von 13b	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₉ O ₁₂ S ₂ (752.1)	Ber. 41.52 Gef. 41.6	2.95 3.2	4.71 5.0	16.76 16.6	8.53 8.8	
Dimethylacetal von 13e	C ₂₉ H ₃₂ ClNO ₈ S ₂ (622.2)	Ber. 55.99 Gef. 56.2	5.18 5.4	5.70 5.8	2.25 2.3	10.31 10.0	

c) Oxidation der 2-Chlorallylgruppe

In Gegenwart von Methanol: *trans*-4-Acetylthio-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-1-methoxycarbonylmethyl-2-azetidinon (**13i**). — Eine Lösung von 85 g (0.2 mol) **3c** in 450 ml Methylen-dichlorid und 100 ml Methanol wird bei -60°C mit einem Ozon/Sauerstoffstrom (1.25 mmol O₃/min) behandelt. Nach 14 h sind 0.6 mol (50% Überschuß) Ozon aufgenommen. Man fügt 100 ml Dimethylsulfid und 75 ml absol. Pyridin zu und läßt 17 h bei Raumtemp. stehen. Nach Aufarbeitung mit verd. H₂SO₄ sowie Wasser wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das ölige Rohprodukt mit Cyclohexan/Äthylacetat (1:1) über Kieselgel filtriert. Man erhält ein Öl, das nach Zugabe von Methanol kristallisiert. Ausb. 72 g (85%); Schmp. 72°C . — IR (CH₂Cl₂): 1800 (Lactam-CO), 1750 mit Schulter bei 1730 cm^{-1} (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.26 (s; 3 H, CH₃), 3.55 (s; 2 H, CH₂S), 3.76 (s; 3 H, OOCCH₃), 3.86 und 4.28 (AB, J = 18 Hz; 2 H, CH₂N), 4.95 (d, J = 2 Hz; 1 Lactam-H), 5.30 (d, J = 2 Hz; 1 Lactam-H), 7.5–8.1 ppm (AA'BB'; 4 Aromaten-H).

C₁₅H₁₆ClNO₇S₂ (421.9) Ber. C 42.71 H 3.82 Cl 8.40 N 3.32 S 15.20
Gef. C 42.6 H 3.8 Cl 8.6 N 3.4 S 15.2

Acetalisierung: *trans*-3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2,2-dimethoxypropylthio)-1-methoxycarbonylmethyl-2-azetidinon. — Aus **13i**, wie für **13a** beschrieben, dargestellt. Man erhält die ölige Verbindung in quantitativer Ausbeute.

Wie voranstehend werden folgende *trans*-Verbindungen einschließlich ihrer Acetale dargestellt (Ausbeuten und R_F -Werte sind in Tabelle 6 angegeben.):

13l: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-methoxycarbonylmethyl-4-methoxycarbonylmethylthio-2-azetidinon

13m: 1-Acetyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-methoxycarbonylmethylthio-2-azetidinon
3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-(2,2-dimethoxypropyl)-4-methoxycarbonylmethylthio-2-azetidinon

13o: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-methoxycarbonylmethyl-4-phenacylthio-2-azetidinon
3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2,2-dimethoxy-2-phenyläthylthio)-1-methoxycarbonylmethyl-2-azetidinon

13p: 3-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-1-methoxycarbonylmethyl-4-tritylthio-2-azetidinon
trans-1-Acetyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-4-(2-chlor-2-propenylthio)-2-azetidinon (**13n**). — 0.2 mol **3e** werden wie oben mit Ozon behandelt, die Reaktion jedoch nach Aufnahme von 0.3 mol O₃ abgebrochen. Man erhält nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie mit

Cyclohexan/Äthylacetat (1:1) 42 g (50%) **13n** vom Schmp. 102°C (aus Methanol), neben 21 g (25%) harzigem **13m**.

13n: C₁₅H₁₅Cl₂NO₅S₂ (424.3) Ber. C 42.46 H 3.56 Cl 16.71 N 3.30 S 15.11
Gef. C 42.4 H 3.6 Cl 16.6 N 3.4 S 15.0

In Gegenwart von Wasser: *trans*-4-Acetonylthio-1-carboxymethyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinon (**13j**). — 34 g (0.08 mol) **3c** in 450 ml Aceton und 40 ml Wasser werden bei –50°C mit einem Ozon/Sauerstoffstrom behandelt. Nach Aufnahme von 0.2 mol O₃ ist die Lösung schwach blau. Man läßt nach Zugabe von 50 ml Dimethylsulfid und 25 ml Pyridin 17 h bei Raumtemperatur stehen und arbeitet mit Methylendichlorid und verd. H₂SO₄ auf. Der Rückstand der organischen Phase (36 g, Öl) besteht zu 70% aus der Säure **13j**. Zum Konstitutionsbeweis wird mit Diazomethan in Äther umgesetzt. Man erhält 29 g (71%) Methylester **13i** vom Schmp. 72°C (aus Methanol).

In Gegenwart von Ammoniak: *trans*-4-Acetonylthio-1-carbamoylmethyl-3-(4-chlorphenylsulfonyloxy)-2-azetidinon (**13k**). — 17 g (0.04 mol) **3c** werden in einem Gemisch aus 200 ml Methylendichlorid und 10 ml Methanol bei –60°C wie voranstehend mit Ozon behandelt. Man fügt 25 ml Dimethylsulfid und 40 ml flüssiges Ammoniak zu und überschichtet bei 10°C mit 30 ml Wasser. Dabei steigt die Temp. der Mischung auf 30°C. Nach 3 h wird die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird mit Äthylacetat/Cyclohexan (3:1) chromatographiert (Säule). Man eluiert zunächst 1.5 g Methylester **13i**, sodann 6.3 g (39%) Amid **13k** vom Schmp. 120–121°C (aus Äthanol).

13k: C₁₄H₁₅ClN₂O₆S₂ (406.9) Ber. C 41.33 H 3.72 Cl 8.71 N 6.89 S 15.76
Gef. C 41.4 H 3.8 Cl 9.0 N 6.8 S 15.5

Reaktion von Δ²-Thiazolinen und 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazinen mit Sulfonyloxyacetylchloriden 1

5-(4-Nitrophenyl)-6-tosyloxy-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan (**17**). — Zur gerührten Mischung von 6 g (0.03 mol) 2-(4-Nitrophenyl)-Δ²-thiazolin⁴⁵⁾ (**16d**) und 25 g (0.1 mol) Tosyloxyacetylchlorid in 100 ml Methylendichlorid wird bei Raumtemp. während 30 min. eine Lösung von 14 ml (0.1 mol) Triäthylamin in 100 ml Methylendichlorid getropft. Man rührt mit Wasser aus und chromatographiert (Säule) den Rückstand der organischen Phase mit Äthylacetat/Cyclohexan (1:1). Die Verbindung **17** wird in Form eines teilweise kristallinen Harzes (7 g) erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat erhält man 1.5 g (12%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 162°C. — IR (CH₂Cl₂): 1820 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 (s; 3H, CH₃), 2.7–4.5 (m; 4H), 5.75 (s; 1H), 7.1–8.3 ppm (8 Aromaten-H).

C₁₈H₁₆N₂O₆S₂ (420.5) Ber. C 51.42 H 3.84 N 6.66 S 15.25
Gef. C 51.7 H 3.8 N 6.9 S 15.0

7-(4-Chlorphenylsulfonyloxy)-6-phenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan (**19**). — 8.9 g (0.05 mol) 2-Phenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin^{23d)} (**18**) und 14 ml (0.1 mol) Triäthylamin in 150 ml Methylendichlorid werden bei Raumtemp. unter Rühren mit einer Lösung von 20 g (0.075 mol) (4-Chlorphenylsulfonyloxy)acetylchlorid in 150 ml Methylendichlorid tropfenweise versetzt. Nach 1 h wird die Lösung mit Wasser gewaschen, der harzige Rückstand der organischen Phase mit Äthylacetat/Cyclohexan (1:1) chromatographiert (Säule). Man erhält **19** als Öl, das mit Methanol kristallisiert. Ausb. 14 g (68%); Schmp. 138–139°C. — IR (CH₂Cl₂): 1800 cm⁻¹ (CO). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.6–2.0 (m; 2H), 2.6–3.3 (m; 3H), 4.1 (d, jedes Signal in ein Triplett aufgespalten; 1H), 5.60 (s; 1H) 7.2–7.6 ppm (9 Aromaten-H).

C₁₈H₁₆ClNO₄S₂ (409.9) Ber. C 52.74 H 3.94 Cl 8.65 N 3.42 S 15.64
Gef. C 52.7 H 3.9 Cl 8.9 N 3.3 S 15.4

⁴⁵⁾ G. L. Schmir, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 2743 (1965).