

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 2–10 (1985)

Synthese von 2,2a,3,4-Tetrahydro[1,2-d]benz[b]-1,4-oxazin-2,4-dionen, 2. Mitt.¹⁾

Karl-Hans Ongania* und Margret Wallnöfer

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck, Innrain 52a,
A-6020 Innsbruck

Eingegangen am 8. September 1983

Die diastereomeren 3-Amino- β -lactame **7** und **8** sind sowohl über die Azide **5** und **6**, als auch über die Phthalimidoderivate **9** und **12** zugänglich. Während **9** direkt aus **2** mit Phthalimidoacetylchlorid/Triethylamin dargestellt werden kann, ist **12** nur durch Mitsunobu-Reaktion aus **11** erhältlich. Acylierung von **7** bzw. **8** (zu **13** bzw. **14**), Hydrolyse der Esterfunktion (zu **15** bzw. **16**) und Debenzylierung führen zu **17** bzw. **18**, welche mit DCC zu **19** bzw. **20** lactonisieren.

Synthesis of 2,2a,3,4,-Tetrahydro[1,2d]benz[b]-1,4-oxazine-2,4-diones, II

The diastereomeric 3-amino- β -lactams **7** and **8** were obtained from the azides **5** and **6** and the phthalimido derivatives **9** and **12**. Compound **9** was synthesized directly from **2** by means of phthalimidoacetyl chloride/triethylamine, whereas **12** is accessible from **11** only by the Mitsunobu reaction. Acylation of **7** or **8** (to **13** or **14**) is followed by hydrolysis of the ester function (to **15** or **16**) and debenzoylation to yield **17** or **18** which are lactonized to **19** or **20** by the action of DCC.

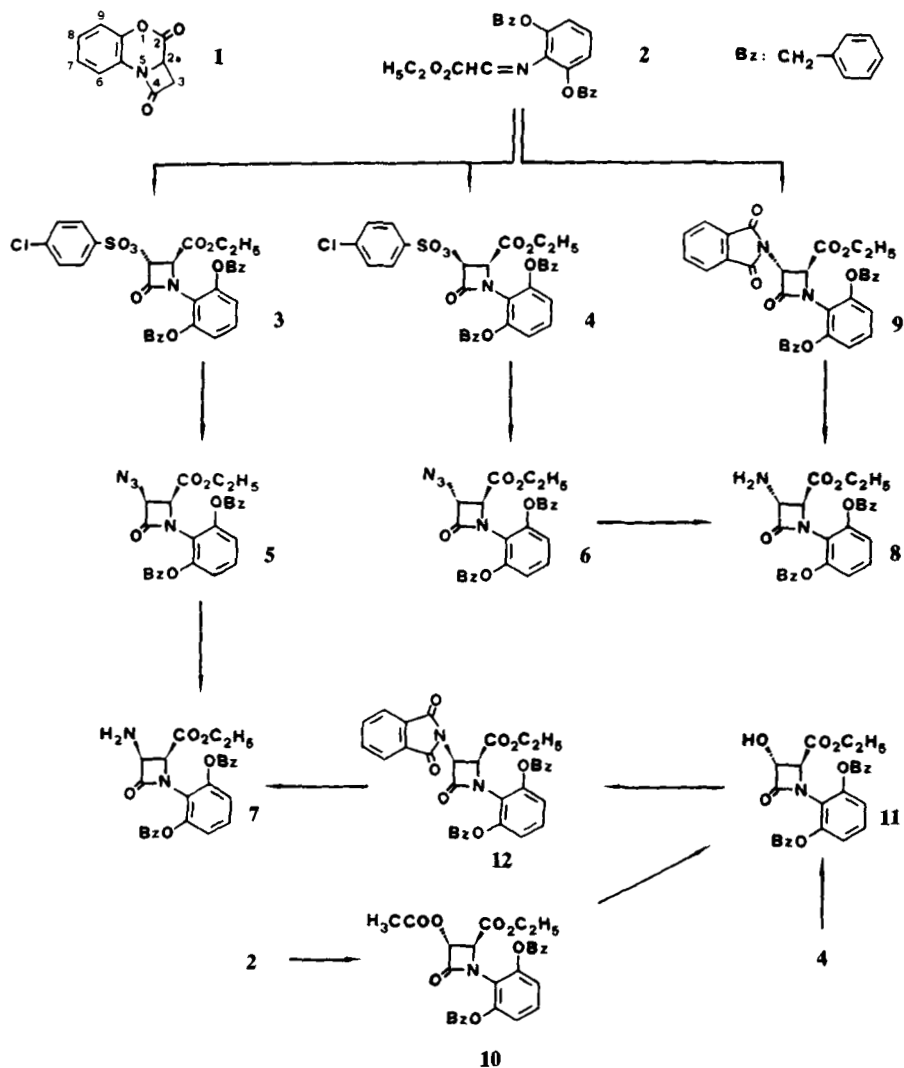
1 und sein 6-Hydroxyderivat – Grundgerüste eines neuen benzanellierten Isooxocephams – sind durch Lactonisierung der entsprechenden 1-(2-Hydroxyaryl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäuren erhältlich¹⁾. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese der 6-Hydroxy-3-phenoxyacetyl-amino-derivate **19** und **20**. **19** und **20** sind Diastereomere. Im 2aR, 3R/2aS,3S-Isomere **19** sind die Wasserstoffatome der stereogenen Zentren 2a und 3 Z-ständig und somit stereochemisch analog der biologisch aktiven Cephamreihe.

Da die direkte Funktionalisierung der Position 3 in **1**, nach den üblichen Methoden²⁾ mit Sicherheit zu Regiomerer und Stereoemengemischen führen dürfte, entschlossen wir uns zur Totalsynthese des Z-Isomer **19** und E-Isomer **20** über die Diastereomere **17** und **18**.

Darstellung der 3-Aminoazetidinone **7** und **8**

Die Sheehan'sche β -Lactamsynthese³⁾ aus Schiffchen Basen und Säurechloriden in Gegenwart von Triethylamin ist eine der Standardmethoden zur Darstellung verschieden substituierter β -Lactame. Hierbei zielen insbesondere der Einsatz von Phthalimidoacetylchlorid und Azidoacetylchlorid bzw. gemischten Azidoessigsäureanhydriden auf eine direkte Einführung des Stickstoffatoms in 3-Stellung des Azetidinonringes^{4,5)}. Während die Säurechlorid/Imin-Reaktion an Thioformimidoestern⁶⁾ stereospezifisch verläuft –

gebildet werden ausschließlich β -Lactame, in denen die Azetidinprotonen H-3 und H-4 *E*-ständig angeordnet sind – führt diese mit Schiffchen Basen zu *E/Z*-Gemischen wechselnder Zusammensetzung. Die Stereoselektivität ist dabei hauptsächlich von der Struktur der Schiffchen Base und dem Säurechlorid abhängig. Die in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnisse der Umsätze des Imins **2**⁷⁾ mit einer Reihe von substituierten Acetylchloriden zeigen, daß in diesem speziellen Fall die direkte Einführung eines Stickstoffatoms in 3-Stellung nur in der 2*R*, 3*S*/2*S*, 3*R* (= *E*)-Reihe mit guten Ausbeuten möglich ist, die 2*R*, 3*R*/2*S*, 3*S* (= *Z*)-Reihe dagegen durch Austausch einer geeigneten *E*-ständigen Abgangsgruppe in 3-Stellung gegen Azid unter Inversion, analog Lattrell⁶⁾, gut zugänglich sein sollte (Tab. 1, Formelschema 1).



Tab. 1: Reaktion von **2** mit subst. Essigsäurederivaten

$2 + R-CH_2CO-X / (C_2H_5)_3N$ R	X	Z (% Ausb.)	E
Cl	Cl	15	70 ^{a)}
Br	Br	15	25 ^{b)}
p-Cl(C ₆ H ₄)SO ₃	Cl	23	47
N ₃	O ₂ CCF ₃	10	20 ^{b)}
Phthalimido	Cl	--	80
CH ₃ COO	Cl	--	76

a) Literatur 7, b) Diplomarbeit M. Wallnöfer

2 reagiert mit 4-Chlorbenzolsulfonyloxyacetylchlorid/Triethylamin zu einem 2:1-Gemisch von **3** und **4**. Die Trennung erfolgt durch Mitteldruckchromatographie. Das *E*-Isomer **3** wird mit Natriumazid in DMSO unter vollständiger Inversion in das *Z*-Azid **5** überführt, welches mit Schwefelwasserstoff/Triethylamin⁹⁾ in Methylenchlorid zu **7** reduziert wird. **7** ist auch über die Reaktionsfolge **4** → **11** → **12** → **7** bzw. **2** → **10** → **11** → **12** → **7** erhältlich. Dabei wird das *E*-3-Hydroxyazetidinon **11** entweder aus dem *Z*-Isomer **4** durch Umsatz mit Kaliumnitrit in DMSO⁸⁾ oder durch Umesterung des *E*-3-Acetoxyazetidinons **10** dargestellt. **11** reagiert unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion¹⁰⁾ mit Phthalimid unter Inversion zum *Z*-3-Phthalimidoazetidinon **12**, welches mit Methylhydrazin zu **7** dephthaliert wird. Das *E*-Isomer **8** wird entweder aus **4** über **6** analog der Reaktion **3** → **5** → **7** erhalten, oder aus dem *E*-Phthalimidoderivat **9**, welches aus **2** und Phthalimidoacetylchlorid in hohen Ausbeuten stereoselektiv zugänglich ist, mit Methylhydrazin freigesetzt.

Die stereochemische Zuordnung erfolgt anhand der vicinalen Kopplung der Azetidinonprotonen H-2 und H-3 im ¹H-NMR: $J_{2,3} = 3\text{Hz}$ für die *2R*, *3S*/*2S*, *3R* – Isomere (*E*-Isomere), $J_{2,3} = 6\text{Hz}$ für die *2R*, *3R*/*2S*, *3S* – Isomere (*Z*-Isomere).

Die Reaktionen **7** → **13** → **15** → **17** → **19** und **8** → **14** → **16** → **18** → **20** verlaufen unter Retention und in beiden diastereomeren Reihen völlig analog. **7** bzw. **8** werden mit Phenoxyacetylchlorid/Triethylamin zu **13** bzw. **14** acyliert und anschließend mit ethanl. Kalilauge zu **15** bzw. **16** hydrolysiert. Die Entfernung der Benzylreste durch Hydrogenolyse über Pd/C ergibt die Dihydroxyderivate **17** bzw. **18**. Die Lactonisierung zu **19** und **20** erfolgt mit DCC¹⁾ in DMF.

Die Azetidinone **13**–**18** zeigen im ¹H-NMR neben der vicinalen Kopplung ($J_E = 3\text{Hz}$ für die *E*-Isomere **13**, **15** und **17** und $J_Z = 6\text{Hz}$ für die *Z*-Isomere **14**, **16** und **18**) der Azetidinonprotonen H-2 und H-3 eine zusätzliche Kopplung des Protons H-3 mit dem N-H Proton der Acylaminoseitenkette von $J = 10\text{Hz}$ in der *Z*-Reihe und $J = 8\text{Hz}$ in der *E*-Reihe. Für die Tricyclen **19** und **20** werden folgende Kopplungskonstanten beobachtet: **19**: $J_{2a,3} = 6\text{Hz}$, $J_{3,NH} = 10\text{Hz}$. **20**: $J_{2a,3} = 3\text{Hz}$, $J_{3,NH} = 9\text{Hz}$. Im MS zeigen **19** und **20** analoge Primärfragmentationen: 354 (M^+), 260 ($M^+ - \text{Phenol}$), 218 (260 – Keten), 191 (218 – HCN; Benz-1,4-oxazin).

fonyloxy-/Phthalimido-/Acetoxy-acetylchlorid), gelöst in 300 ml absol. Methylenchlorid innerhalb 2,5 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei Raumtemp. weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 150 ml Wasser ausgerührt, die org. Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsm. i. Vak. abdestilliert. **3** und **4** werden durch Mitteldruckchromatographie an 500 g Silicagel Merck P60, (Methylenchlorid + 0,62 % Essigester), getrennt. **9** und **10** werden durch Anreiben mit Ethanol zur Kristallisation gebracht.

	Schmp.°	(umkrist. aus)	Ausb. %		Schmp.°	(umkrist. aus)	Ausb. %
3	96	(Ethanol)	43	9	180	(Ethanol)	80
4	125	(Ethanol)	23	10	129	(Ethanol)	76

2R,3S/2S,3R-3-(4-Chlorbenzolsulfonyloxy)-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (3)

C₃₂H₂₈ClNO₈S (622,09) Ber.: C 61,8 H 4,54 Cl 5,7 N 2,3 S 5,2; Gef.: C 61,7 H 4,48 Cl 5,6 N 2,1 S 5,1. IR (CHCl₃): 1780 (st, CO β-Lactam), 1730 cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (DCCl₃): δ (ppm) = 1,06 (t, 3H, CH₃), 4,0 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,75 (d, 1H, H-2), 5,03 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,51 (d, 1H, H-3), 6,36–7,86 (m, 17 H, Aromaten).

2R,3R/2S,3S-3-(4-Chlorbenzolsulfonyloxy)-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (4)

C₃₂H₂₈ClNO₈S (622,09) Ber.: C 61,8 H 4,54 Cl 5,7 N 2,3 S 5,2; Gef.: C 61,8 H 4,62 Cl 5,6 N 2,3 S 5,1. IR (CHCl₃): 1780 (st, CO β-Lactam), 1730 cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (DCCl₃): δ (ppm) = 1,13 (t, 3H, CH₃), 4,1 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,95 (d, 1H, H-2), 5,0 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,63 (d, 1H, H-3), 6,36–8,0 (m, 17H, Aromaten).

2R,3S/2S,3R-1-(2,6-Dibenzyloxyphenyl)-3-phthalimido-4-oxo-azetidin-2-carbonsäure (9)

C₃₄H₂₈N₂O₇ (576,61) Ber.: C 70,8 H 4,89 N 4,9; Gef.: C 70,8 H 4,99 N 4,9. IR (CHCl₃): 1790 (st, CO Imid), 1780 (st, CO β-Lactam), 1720 cm⁻¹ (st, CO Imid und Ester). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1,0 (t, 3H, CH₃), 4,0 (qu, 2H, CH₂CH₃), 5,13 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,20 (d, 1H, H-2), 5,46 (d, 1H, H-3), 6,5–8,06 (m, 17H, Aromaten).

2R,3S/2S,3R-3-Acetoxy-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (10)

C₂₈H₂₇NO₇ (489,52) Ber.: C 68,7 H 5,56 N 2,9; Gef.: C 68,7 H 5,53 N 2,9. IR (CHCl₃): 1775 (st, CO β-Lactam), 1740 cm⁻¹ (st, CO Acetoxy und Ester). ¹H-NMR (DCCl₃): δ (ppm) = 1,1 (t, 3H, CH₃CH₂), 2,1 (s, 3H, CH₃COO), 4,08 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,65 (d, 1H, H-2), 5,1 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,8 (d, 1H, H-3), 6,43–7,7 (m, 13H, Aromaten).

Synthese von 5 und 6

10 g (16,07 mmol) **3** bzw. **4** und 10,45 g (0,16 mol) Natriumazid werden in 100 ml DMSO bei 65° 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der Großteil des Lösungsm. i. Hochvak. abgezogen und der Rückstand mit 250 ml Wasser versetzt und **5** bzw. **6** mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. **5** und **6** werden durch Anreiben mit Ethanol zur Kristallisation gebracht. **5** Schmp. 89° (Ethanol) Ausb. 81 %; **6** Schmp. 86° (Ethanol) Ausb. 78 %.

2R,3R/2S,3S-3-Azido-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (5)

$C_{26}H_{24}N_4O_5$ (472,48) Ber.: C 66,1 H 5,12 N 11,9; Gef.: C 66,1 H 5,10 N 11,8. IR (CHCl₃): 2100 (st, as N₃), 1780 (st, CO β-Lactam) 1735 cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1,13 (t, 3H, CH₃), 4,1 (qu, 2H, CH₂CH₃), 5,03 (d, 1H, H-2), 5,13 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,2 (d, 1H, H-3), 6,6–7,66 (m, 13H, Aromaten).

2R,3S/2S,3R-3-Azido-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (6)

$C_{26}H_{24}N_4O_5$ (472,48) Ber.: C 66,1 H 5,12 N 11,9; Gef.: C 66,1 H 5,13 N 11,6. IR (CCl₄): 2095 (st, as N₃), 1790 (st, CO β-Lactam), 1740 cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1,06 (t, 3H, CH₃), 4,0 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,63 (d, 1H, H-2), 5,03 (d, 1H, H-3), 5,13 (s, 4H, OCH₂Ph), 6,46–7,66 (m, 13H, Aromaten).

Synthese von 7 und 8

a) **5**, **6**, **7**, **8**: 5 g (10,58 mmol) **5** bzw. **6** werden in 100 ml absol. Methylenchlorid gelöst, mit 1,47 ml (10,58 mmol) Triethylamin versetzt und auf 0° abgekühlt. Sodann wird 5 min ein kräftiger H₂S-Strom durchgeleitet. Die rotbraune Lösung wird 2 h bei 0° belassen. Das Lösungsm. wird i. Vak. abdestilliert und der gelbe Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

b) **9**, **10**, **8**, **7**: 4 g (6,93 mmol) **9** bzw. **12** werden in 100 ml absol. Methylenchlorid gelöst, mit 1,1 ml (20,81 mmol) Methylenhydrazin versetzt und 72 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Das Methylphthalazin wird abfiltriert, das Filtrat auf 2/3 seines Vol. i. Vak. eingeengt und nochmals filtriert. Das Filtrat wird im Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

7 Schmp. 117° (50proz. Ethanol) Ausb. a) 73 %, b) 78 %; **8** Schmp. 138° (Ethanol) Ausb. a) 72 %, b) 83 %.

2R,3R/2S,3S-3-Amino-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (7)

$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (446,48) Ber.: C 69,9 H 5,86 N 6,3; Gef.: C 69,7 H 5,93 N 6,2. IR (CHCl₃): 2380 und 2320 (st, NH₂), 1775 (st, CO β-Lactam), 1740 cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (DCCl₃): δ (ppm) = 1,1 (t, 3H, CH₃), 2,73 (s breit, 2H, NH₂, mit D₂O austauschb.), 4,05 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,43 (d, 1H, H-2), 4,46 (d, 1H, H-3), 5,03 (s, 4H, OCH₂Ph), 6,4–7,7 (m, 13H, Aromaten).

2R,3S/2S,3R-3-Amino-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (8)

$C_{26}H_{26}N_2O_5$ (446,48) Ber.: C 69,9 H 5,86 N 6,3; Gef.: C 69,8 H 5,90 N 6,2. IR (CHCl₃): 2380 und 2325 (st, NH₂), 1770 (st, CO β-Lactam), 1740 sh cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (DCCl₃): δ (ppm) = 1,06 (t, 3H, CH₃), 1,83 (s breit, 2H, NH₂), 4,0 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,33 (d, 1H, H-2), 4,4 (d, 1H, H-3), 5,0 (s, 4H, OCH₂Ph), 6,33–7,5 (m, 13H, Aromaten).

Synthese von 11

a) **40**, **11**: 3,0 g (4,82 mmol) **4** werden in 80 ml DMSO gelöst, mit 4,1 g (48,2 mmol) Kaliumnitrit versetzt und 14 h bei 70° gerührt. Das DMSO wird i. Hochvak. abgezogen, der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt und die Methylenchloridphase abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsm. i. Vak. abgezogen und **11** aus dem Rückstand durch Mitteldruckchromatographie an 250 g Silicagel Merck P 60, (Methylenchlorid/Essigester 8 : 0,5), isoliert. 1,5 g ¹H-NMR reines **11** als Schaumharz (69,7 %).

b) **10**, **11**: 3,0 g (6,12 mmol) **10** werden in 350 ml Ethanol gelöst, mit 60 mg Kaliumcarbonat versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 35° abgezogen und der Rückstand analog a) aufgearbeitet. 2,35 g (85 %) **11** als Schaumharz.

2R,3S/2S,3R-1-(2,6-Dibenzyloxyphenyl)-3-hydroxy-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (11)

IR (CHCl₃): 3320 (st, OH), 1770 (st, CO β-Lactam), 1740 cm⁻¹ (st, CO Ester). ¹H-NMR (DCCl₃): δ (ppm) = 1,03 (t, 3H, CH₃), 4,0 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,7 (d, 1H, H-2), 4,8–5,1 (m, 6H, H-3, OCH₂Ph, OH, nach D₂O-Austausch d bei 4,9 = H-3, s bei 5,06 = OCH₂Ph), 6,33–7,6 (m, 13H Aromaten). MS (CI Isobutan): m/e (rel. Int. %) = 448 (M⁺ + 1), 368 (5,5), 146 (8,9), 117 (21,9), 107 (41), 92 (22), 73 (100).

Synthese von 12

2,0 g (4,46 mmol) **11** und 0,66 g (4,46 mmol) Phthalimid werden in 60 ml absol. THF gelöst mit 1,75 g (1,5 Moläquiv.) Triphenylphosphan versetzt und unter Rühren auf 0° abgekühlt. Zur homogenen Lösung werden unter Rühren bei 0° und unter Schutzgas 1,29 g 90proz. Azodicarbonester, gelöst in 20 ml absol. THF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird langsam auf Raumtemp. erwärmt und das Gemisch 18 h bei Raumtemp. belassen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der ölige gelbe Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Nach Mitteldruckchromatographie an 250 g Silicagel Merck P 60, (Methylenchlorid/Essigester 5,5 : 0,5), erhält man 0,8 g (40 %) **11** und 1,0 g (64 % bez. auf umgesetztes **11**) **12**. **12** wird aus verd. Ethanol umkristallisiert, Schmp.: 191°.

2R,3R/2S,3S-1-(2,6-Dibenzyloxyphenyl)-3-phthalimido-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (12)

C₃₄H₂₈N₂O₇ (576,61) Ber.: C 70,8 H 4,89 N 4,9; Gef.: C 71,0 H 5,1 N 5,0. IR (CHCl₃): 1785 (st, CO Imid), 1770 (st, CO β-Lactam), 1720 cm⁻¹ (st, CO Imid und Ester). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1,1 (t, 3H, CH₃), 4,07 (qu, 2H, CH₂CH₃), 5,02 (d, 1H, H-2), 5,2 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,66 (d, 1H, H-3), 6,4–8,0 (m, 17 H, Aromaten).

Synthese von 13 und 14

Zu einer Lösung von 5,0 g (8,67 mmol) **7** bzw. **8** und 1,0 g (9,9 mmol) Triethylamin in 100 ml absol. Methylenchlorid werden bei 0° unter Rühren 1,47 g (8,67 mmol) Phenoxyacetylchlorid gelöst in 20 ml absol. Methylenchlorid langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei Raumtemp. weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird nacheinander mit 10proz. HCl, gesättigter Hydrogencarbonat Lsg. und Wasser extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsm. i. Vak. abdestilliert und **14** aus 50proz. Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 4,3 g (85 %), Schmp.: 133°. **13** fällt nach Umfällen aus Ethanol/Wasser amorph an. Ausb.: 4,12 g (81,9 %).

2R,3R/2S,3S-1-(2,6-Dibenzyloxyphenyl)-3-phenoxyacetylamino-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (13)

IR (CHCl₃): 3420 (st, NH), 1775 (st, CO β-Lactam), 1730 (st, CO Ester) 1690 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1,03 (t, 3H, CH₃), 3,93 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,53 (s, 2H, CH₂OPh), 4,91 (d, 1H, H-2), 5,13 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,66 (dd, 1H, H-3, nach D₂O-Austausch d), 6,53–8,1 (m, 19H, 18 Aromaten, NH). MS (CI Isobutan): 581 (M⁺ + 1).

2R,3S/2S,3R-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-3-phenoxyacetylamino-4-oxo-azetidin-2-carbonsäureethylester (14)

C₃₄H₃₂N₂O₇ (580,61) Ber.: C 70,3 H 5,55 N 4,8; Ber.: C 70,2 H 5,57 N 4,9. IR (CHCl₃): 3400 (st, NH). 1780 (st, CO β-Lactam), 1740 (st, CO Ester), 1690 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 1,03 (t, 3H, CH₃), 4,03 (qu, 2H, CH₂CH₃), 4,53 (s, 2H, CH₂OPh), 5,0 (d, 1H, H-2), 5,1 (s,

4H, =CH₂Ph), 5,18 (dd, 1H, H-3, nach D₂O-Austausch d), 6,46–7,7 (m, 18H, Aromaten), 8,37 (d, 1H, NH).

Synthese von 17 und 18

a) **13**, **14**/**15**, **16**: 3,78 g (6,51 mmol) **13** bzw. **14** werden in 100 ml 99proz. Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 0,43 g KOH in 1,5 ml Wasser versetzt. Nach 4 h wird das Lösungsm. i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Essigester extrahiert und die Wasserphase bei 0° mit konz. HCl angesäuert. **15** bzw. **16** werden mit Methylenchlorid extrahiert und das Methylenchlorid nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. abdestilliert. Der hochvakuumgetrocknete Rückstand ist DC und ¹H-NMR-rein und wird ohne weitere Reinigung umgesetzt. Ausb.: 90–95 %.

2R,3R/2S,3S-1-(2,6-Dibenzyloxyphenyl)-3-phenoxyacetyl-amino-4-oxo-azetidin-2-carbonsäure (**15**)

IR (KBr): 3400 (st, NH), 1780 (st, CO β-Lactam), 1720 (st, CO Säure), 1690 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 4,5 (2,2H, CH₂OPh), 4,7 (s, 1H, COOH), 4,93 (d, 1H, H-2), 5,13 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,66 (dd, 1H, H-3), 6,46–7,66 (m, 18H, Aromaten), 7,83 (d, 1H, NH). (CI Isobutan): 553 (M⁺ + 1).

2R,3S/2S,3R-1-(2,6-Dibenzyloxyphenyl)-3-phenoxyacetyl-amino-4-azetidin-2-carbonsäure (**16**)

C₃₂H₂₈N₂O₇ (552,56) Schmp.: 172° (80proz. Ethanol). Ber.: C 69,6 H 5,10 N 5,1; Gef.: C 69,6 H 5,15 N 5,1. IR (KBr): 3400 (st, NH), 1770 (st, CO β-Lactam), 1725 (st, CO Säure), 1685 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ (ppm) = 4,5 (s, 2H, CH₂OPh), 4,93 (d, 1H, H-2), 5,0 (s, 1H, COOH), 5,15 (s, 4H, OCH₂Ph), 5,25 (dd, 1H, H-3), 6,4–7,66 (m, 18H, Aromaten), 8,4 (d, 1H, NH).

b) **15**, **16**/**17**, **18**: 2,5 g (4,52 mmol) **15** bzw. **16** werden in Methanol gelöst und über 10proz. Pd/C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsm. i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. **17** Schmp. 185° Ausb. 87 %; **18** Schmp. 167° Ausb. 89 %.

2R,3R/2S,3S-1-(2,6-Dihydro-oxyphenyl)-3-phenoxyacetyl-amino-4-oxo-azetidin-2-carbonsäure (**17**)

C₁₈H₁₆N₂O₇ (372,32) Ber.: C 58,1 H 4,33 N 7,5; Gef.: C 57,8 H 4,36 N 7,8. IR (KBr): 3380 (st, NH), 3250 (st, OH), 3100–2800 (st, COOH), 1780 (st, CO β-Lactam), 1700 (st, CO Säure), 1660 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (DCCl₃/d₆DMSO): δ (ppm) = 4,43 (s, 2H, CH₂OPh), 4,8 (d, 1H, H-2), 5,51 (dd, 1H, H-3), 6,16–7,43 (m, 8H, Aromaten), 8,75 (d, 1H, NH), 9,16 (s breit, 3H, COOH).

2R,3S/2S,3R-1-(2,6-Dihydroxyphenyl)-3-phenoxyacetyl-amino-4-oxo-azetidin-2-carbonsäure (**18**)

C₁₈H₁₆N₂O₇ (372,32) Ber.: C 58,1 H 4,33 N 7,5; Gef.: C 58,2 H 4,45 N 8,0. IR (KBr): 3375 (st, NH), 3215 und 3180 (st, OH), 3080–2800 (st, COOH), 1780 (st, CO β-Lactam), 1700 (st, CO Säure), 1665 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (DCCl₃/d₆DMSO): δ (ppm) = 4,5 (s, 2H, CH₂OPh), 4,78 (d, 1H, H-2), 5,06 (dd, 1H, H-3), 6,16–7,4 (m, 8H, Aromaten), 8,91 (d, 1H, NH), 9,16 (s breit, 3H, OH, COOH).

Synthese von 19, 20

1,0 g (2,68 mmol) **17** bzw. **18** werden in 90 ml absol. DMF gelöst und unter Rühren bei Raumtemp. langsam mit einer Lsg. von 0,55 g DCC in 10 ml absol. DMF versetzt. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das DMF i. Hochvak. abdestilliert, der Rückstand mit 5 ml absol. DMF digeriert und vom restlichen Harnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird i. Hochvak. zur Trockene eingedampft und **19** bzw. **20** umkristallisiert. **19** Schmp. 200° (Benzol/Petrolether) Ausb. 82 %; **20** Schmp. 198° (Acetonitril) Ausb. 80 %.

2aR,3R/2aS,3S-6-Hydroxy-3-phenoxyacetyl-amino-2,2a,3,4-tetrahydro-[1,2-d]benz[b]-1,4-oxazin-2,4-dion (19)

C₁₈H₁₄N₂O₆ (354,32) Ber.: C 61,0 H 3,98 N 7,9; Gef.: C 61,4 H 4,07 N 7,9. IR (KBr): 3410 (st, NH), 3300 (breit st, OH), 1790 (st, CO β-Lactam), 1780 (sh st, CO Lacton), 1675 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 4,5 (s, 2H, CH₂OPh), 4,63 (d, 1H, H-2), 5,3 (dd, 1H, H-3), 6,4–7,5 (m, 8H, Aromaten), 8,1 (d, 1H, NH), 9,93 (s, 1H, OH). MS: m/e (rel. Int. %) = 354 (M⁺, 1,17), 260 (3,73), 218 (3,4), 191 (11,12), 163 (18,9), 135 (14,93), 107 (39,32), 94 (100), 79 (26), 78 (26,6), 77 (44,76), 66 (43,3).

2aR,3S/2aS,3R-6-Hydroxy-3-phenoxyacetyl-amino-2,2a,3,4-tetrahydro-[1,2-d]benz[b]-1,4-oxazin-2,4-dion (20)

C₁₈H₁₄N₂O₆ (354,32) Ber.: C 61,0 H 3,98 N 7,9; Gef.: C 61,1 H 4,07 N 8,2. IR (KBr): 3330 (st, NH), 3250 (breit st, OH), 1780 (st, CO β-Lactam), 1775 (Schulter st, CO Lacton), 1770 cm⁻¹ (st, CO Amid I). ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 4,53 (s, 2H, CH₂OPh), 4,63 (d, 1H, H-2), 5,41 (dd, 1H, H-3), 6,33–7,5 (m, 8H, Aromaten), 9,1 (d, 1H, NH), 9,93 (s, 1H, OH). MS: m/z (rel. Int. %) = 354 (M⁺, 2,35), 260 (6,05), 218 (3,3), 191 (28,68), 190 (25,2), 165 (7,3), 163 (29), 135 (16,10), 107 (46,13), 94 (100), 79 (30), 78 (31,4), 77 (63), 66 (26,1).

Literatur

- 1 S. Schmaldienst und K. H. Ongania, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 371 (1983).
- 2 K. Kühlein und H. Jensen, Liebigs Ann. Chem. 1974, 369 und dort zit. Lit.
- 3 J. C. Sheehan und J. J. Ryan, J. Am. Chem. Soc. 73, 1204, 4367 (1951).
- 4 A. K. Mukerje und A. K. Singh, Synthesis 1975, 547.
- 5 A. K. Bose, J. C. Kapur, S. D. Sharma und M. S. Manhas, Tetrahedron Lett. 1973, 2319.
- 6 A. Wiatschka und K. H. Ongania, Monatsh. Chem. 113, 593 (1982) und dort zit. Lit.
- 7 M. Mühlbacher und K. H. Ongania, Z. Naturforsch. 37b, 1352 (1982).
- 8 R. Lattrell und G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. 1974, 870.
- 9 T. W. Doyle, B. Belleau, B. Y. Luh, C. F. Ferrari und M. P. Cunningham, Can. J. Chem. 1977, 55, 468.
- 10 O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1.