

Aluminiumchlorid-katalysierte Umacylierung von 1-Phenyl- β -lactamen

Karl-Hans Ongania* und Kraft Hohenlohe-Oehringen

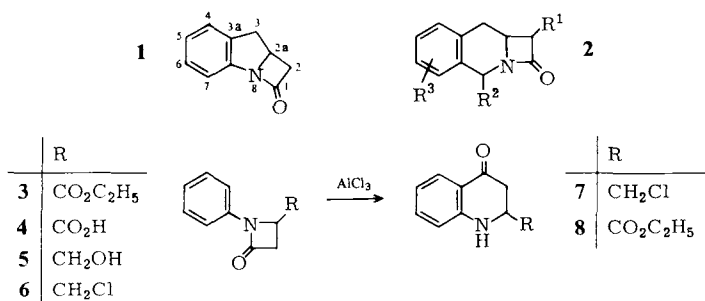
Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck

Eingegangen am 29. September 1980

Rearrangement of 1-Phenyl- β -lactams by Aluminium Chloride Catalysis

The attempted synthesis of **1** by intramolecular alkylation failed. Treatment of the β -lactams **3** and **6** with aluminium chloride yields the dihydroquinolinones **7** and **8**.

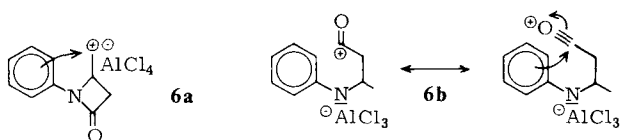
Im Zuge von Arbeiten an Modellsynthesen für benzanellierte Carbopename wurde versucht 2a,3-Dihydroazeto[1,2-a]indol-1(2H)-on (**1**) durch Aufbau der Bindung 3–2a zu synthetisieren.



4¹⁾ wird bei Raumtemperatur mit BH₃/THF²⁾ selektiv zum Alkohol **5** reduziert. Die Cyclisierung von **5** mit Thionylchlorid/Pyridin in Benzol, analog der Synthese von **2** nach Just³⁾ ist nicht realisierbar, erhalten wird ausschließlich das 4-Chlormethyl-1-phenyl-2-azetidinon (**6**). **6** ist einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung nicht zugänglich. Während **6** mit AlCl₃ in siedendem Schwefelkohlenstoff nicht reagiert, lagert es sich in Nitromethan ab 70 °C zum racemischen 2-Chlormethyl-2,3-dihydro-4(1H)-chinolinon (**7**) um.

3¹⁾ geht unter analogen Bedingungen in **8** über. Diese mit der Fries-Umlagerung vergleichbare Umacylierung wurde auch von Shinzo Kano et al.⁴⁾ beim Erhitzen von 1-Arylazetidinonen in Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure beobachtet.

Es liegt nahe, den beobachteten Reaktionsverlauf auf stereoelektronische Faktoren zurückzuführen. Aus der Sicht der Baldwin-Regeln⁵⁾ ist die intramolekulare elektrophile Aromaten-substitution nur wenig untersucht und oft nur schwer interpretierbar⁶⁾.



Wir nehmen an, daß anstelle der Reaktion **6** → **1**, die als stereoelektronisch ungünstiger 5-*endo*-trig-Angriff des nicht stabilisierten Carbeniumions **6a** aufgefaßt werden kann, der β -Lactamring analog einer Fries-Verschiebung zum resonanzstabilisierten Acyliumion **6b** geöffnet wird. Der Ringschluß **6b** → **7** kann einem begünstigten 6-*exo*-dig-Mechanismus folgen.

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

Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop (Thermometerablesung) der Firma Reichert bestimmt und sind unkorrigiert. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Jeol JMN-PMX 60, in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard, δ in ppm. IR-Spektren: Beckman Acculab 2, KBr-Preßlinge.

4-Hydroxymethyl-1-phenyl-2-azetidinon (5): Zu einer Lösung von 3.00 g (15.7 mmol) **4**¹⁾ in 20 ml absol. THF werden unter Stickstoffatmosphäre 17.2 ml einer 1 M BH_3/THF -Lösung innerhalb 1 h bei Raumtemp. unter Rühren zutropft. Die klare Lösung wird 16 h bei Raumtemp. belassen, dann das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit einer Mischung aus 30 ml Eiswasser und 5 ml 2 N HCl digeriert. Der anfallende Niederschlag wird zwischen Ether und Wasser verteilt, die Wasserphase 3 mal mit je 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen werden mit NaHCO_3 -Lösung säurefrei gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ether abgezogen und **5** aus Benzol/Petrolether (40–60°C) 1:2 umkristallisiert. Erhalten werden 2.2 g (81%). Schmp. 98°C (aus Benzol/Petrolether).

IR: 3380 (OH), 1740 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.98 (m, 3H, HO, $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}$), 3.9 (m, 2H, H_2COH), 4.1 (m, 1H, 4-H), 7.33 (m, 5H, Aromatenprotonen). – MS: m/e = 177 (41%, M^+), 135 (18%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C}=\text{O}$), 119 (45%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{OH}$), 104 (100%, $135 - \text{CH}_2\text{OH}$), 91 (22%), 77 (61%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.90 Gef. C 68.03 H 6.28 N 7.85

4-Chlormethyl-1-phenyl-2-azetidinon (6): Zu einer Lösung von 1.00 g (5.64 mmol) **5** und 0.46 ml Pyridin in 20 ml Benzol werden bei 0°C 0.6 ml Thionylchlorid gegeben. Das Gemisch wird $1\frac{1}{2}$ h unter Rückfluß gekocht, sodann auf Raumtemp. abgekühlt und mit Wasser, 2 N HCl und 10proz. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die Benzolphase mit Kohle geklärt, das Benzol im Rotationsverdampfer abgezogen und der ölige Rückstand durch Anreiben mit Petrolether (60–80°C) zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisieren aus Petrolether (60–80°C) werden 0.93 g (85%) reines **6** erhalten. Schmp. 96–97°C (aus Petrolether).

IR: 1760 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 3.13 (AB-Teil eines ABX-Systems, 2H, 3-H, $J_{\text{AB}} = 15$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{cis}} = 5$ Hz, $J_{\text{BX}} = J_{\text{trans}} = 3$ Hz), 3.95 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2H, CH_2Cl , $J_{\text{MN}} = 10$ Hz, $J_{\text{MX}} = 6.5$ Hz, $J_{\text{NX}} = 3$ Hz), 4.3 (X-Teil der ABX- und NMX-Systeme, 1H, 4-H), 7.6 (m, 5H, Aromatenprotonen). – MS: m/e = 195 (23%, M^+), 153 (23%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{C}=\text{O}$), 119 (40%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{Cl}$), 104 (100%, $153 - \text{CH}_2\text{Cl}$), 77 (52%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (195.7) Ber. C 61.39 H 5.15 Cl 18.12 N 7.16

Gef. C 61.42 H 5.13 Cl 18.19 N 7.13

2-Chlormethyl-2,3-dihydro-4(1H)-chinolinon (7): Eine Lösung von 0.50 g (2.55 mmol) **6** und 0.68 g (5.1 mmol) AlCl_3 in 15 ml Nitromethan wird 1 h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die braune organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, mit Aktivkohle bei Raumtemp. 15 min gerührt und sodann filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. zur

Trockene eingedampft und der gelbe, ölige Rückstand durch Anreiben mit Petrolether (40–60°C) zur Kristallisation gebracht. Aus Petrolether (40–60°C) werden 0.40 g (85%) **7** als gelbe Kristalle mit Schmp. 106–107°C erhalten.

IR: 3310 (NH), 1660 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 2.66 (m, 2H, 3-H), 3.5–4 (m, 3H, 2-H, CH_2Cl), 4.83 (s, breit, 1H, NH, austauschbar mit D_2O , koppelt mit 2-H), 6.5 und 7.5 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.7 (m, 1H, 8-H). – MS: m/e = 195 (12%, M^+), 146 (100%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (195.6) Ber. C 61.39 H 5.15 Cl 18.12 N 7.16

Gef. C 61.61 H 5.08 Cl 18.08 N 7.13

1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo-2-chinolin-carbonsäure-ethylester (**8**): Eine Lösung von 1.00 g (4.56 mmol) **3** und 1.22 g (9.12 mmol) AlCl_3 in 30 ml Nitromethan wird 1 h auf 100°C erhitzt. Aufarbeitung wie bei **7** ergibt 0.9 g Rohprodukt. Nach Umfällen aus Ether/Petrolether (40–60°C) werden 0.80 g **8** (80%) erhalten. Schmp. 81°C (aus Ether/Petrolether).

IR: 3160 (NH), 1720 (C=O Ester), 1660 cm^{-1} (C=O Keton). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.23 (t, 3H, CH_3), 2.66–3.16 (m, 2H, 3-H), 4.0–4.5 (m, 3H, 2-H, OCH_2), 5.0 (s, 1H, N–H, mit D_2O austauschbar), 6.5–7.66 (m, 3H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.8 (m, 1H, 8-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219.2) Ber. C 65.74 H 5.97 N 6.39 Gef. C 65.58 H 6.03 N 6.41

¹⁾ J. C. Sheehan und A. K. Bose, J. Am. Chem. Soc. **72**, 5158 (1950).

²⁾ N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy und T. P. Stocky, J. Org. Chem. **38**, 2786 (1973).

³⁾ G. H. Hakimelahi und G. Just, Can. J. Chem. **57**, 1939 (1979).

⁴⁾ Shinzo Kano, Tsutomu Ebata und Shiroshi Shibuya, Heterocycles **1979**, 1, 138.

⁵⁾ J. E. Baldwin, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 734; J. E. Baldwin, Further Perspect. Org. Chem. **53**, 85 (1978).

⁶⁾ A. A. Khalaf und R. M. Roberts, J. Org. Chem. **37**, 4227 (1972); A. A. Khalaf, Rev. Roum. Chim. **19**, 1373 (1974); W. M. Harms, E. J. Eisenbraun, Org. Prep. Proced. Int. **3**, 239 (1971); D. Ben-Ishai, N. Peled und I. Sataty, Tetrahedron Lett. **21**, 569 (1980).

[313/80]