

Synthese von 4-Acetoxy-1-aryl-2-azetidinonen

Kurze Mitteilung

Markus Breuer und Karl-Hans Ongania*

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

(Eingegangen 9. Februar 1981. Angenommen 24. Februar 1981)

Synthesis of 4-Acetoxy-1-aryl-2-azetidinones (Short Communication)

The 4-carboxy-2-azetidinones **1a**, **1b** und **1c** react with leadtetraacetate/pyridine to give the 4-acetoxy-1-aryl-2-azetidinones **2a**, **2b** and **2c**. Hydrogenolysis of **2a** yields **2d**.

(*Keywords*: 4-Acetoxy- β -lactames; 4-Carboxy- β -lactames; Oxidative decarboxylation)

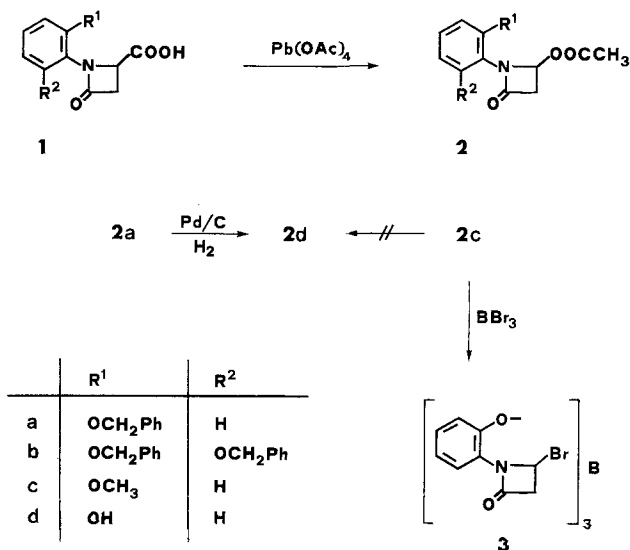
Zur Darstellung substituierter 4-Acetoxy-2-azetidinone sind bisher zwei Wege beschrieben.^{1,2} Weg 1, die N-Alkylierung des leicht zugänglichen 4-Acetoxy-2-azetidinons¹, führt zu 4-Acetoxy-1-alkyl-2-azetidinonen, die dazu analoge N-Arylierung ist nicht bekannt. Weg 2, der Austausch der Methylthio-Gruppe gegen die Acetoxy-Gruppe in 4-Methylthio-2-azetidinonen mit Quecksilberacetat², ist — je nach Zugänglichkeit der 4-Methylthio-2-azetidinone — nur zur Synthese von 3,4-substituierten 4-Acetoxy-1-aryl-2-azetidinonen² angewandt worden. Wir gelangten nun über die 1-Aryl-4-carboxy-2-azetidinone **1a**, **1b** und **1c**³ zu den 4-Acetoxy-Derivaten **2a**, **2b**, **2c** und **2d**.

Die β -Lactamsäuren **1a**, **1b** und **1c** werden durch Bleitetraacetat/Pyridin⁴ in Benzol bei 80 °C in guten Ausbeuten zu den 4-Acetoxy- β -lactamen **2a**, **2b** und **2c** oxidativ decarboxyliert. Die Hydrogenolyse des Benzylrestes in **2a** führt zu **2d**.

Die dazu analoge Etherspaltung **2c** $\rightarrow$ **2d** mit Bortribromid ist nicht realisierbar, da damit eine Abspaltung des 4-Acetoxyrestes zu **3** verbunden ist. **3** kann nicht unzersetzt isoliert werden, ist jedoch im ¹H-NMR nachweisbar. Die Methylsignale der Acetoxy- und Methoxygruppe bei 1,9 und 3,75 ppm fehlen. Die Verschiebung des H-4 Signals

um 0,9 ppm von 6,7 nach 5,8 ppm entspricht der erwarteten Änderung der chemischen Verschiebung für den Tausch Acetoxy gegen Brom.

Das ABX-System der β -Lactamring-Protonen H_A -3, H_B -3 und H_X -4 in **2a**, **2b**, **2c**, **2d** und **3** weisen folgende Kopplungskonstanten



auf: $J_{AB} = J_{gem} = 14$ Hz, $J_{AX} = J_{cis} = 4$ Hz und $J_{BX} = J_{trans} = 2$ Hz (chemische Verschiebungen siehe experimenteller Teil).

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

Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop der Firma Reichert bestimmt. ¹H-NMR-Spektren: Jeol JMN-PX 60, in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als innerer Standard, δ in ppm. IR-Spektren: Beckmann Acculab 2, KBr-Preßlinge.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von **2a**, **2b** und **2c**

5,0 mmol **1** werden in 60 ml wasserfreiem Benzol gelöst und unter Stickstoff nacheinander mit 1,08 g (15 mmol) wasserfreiem Pyridin und 5,21 g (10 mmol) 85proz. Bleitetraacetat versetzt. Das Gemisch wird 8 h gekocht, auf Raumtemp. abgekühlt, über 20 g Aluminiumoxid (basisch Aktivität IV) filtriert und mit Methylenchlorid eluiert. Das Eluat wird mit 2 N-HCl extrahiert und nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die DC-reinen Rückstände werden umkristallisiert.

4-Acetoxy-1-(2-benzyloxyphenyl)-2-azetidinon 2a

Schmp. 103° (aus Ether), Ausbeute: 86%.

C₁₈H₁₇NO₄ (311,32). Ber. C 69,43, H 5,50, N 4,50.

Gef. C 69,61, H 5,74, N 4,81.

IR: 1760 und 1740 cm⁻¹ (C=O).¹H-NMR: δ = 1,90 (s, 3 H, H₃CCO), 3,2 (AB-Teil, 2 H, H-3), 5,06 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6,53 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,73—7,83 (m, 9 H, arom.).*4-Acetoxy-1-(2,6-dibenzyloxyphenyl)-2-azetidinon 2b*

Schmp. 105° (aus Ethanol), Ausbeute: 79%.

C₂₅H₂₃NO₅ (417,46). Ber. C 71,93, H 5,55, N 3,36.

Gef. C 71,67, H 5,82, N 3,34.

IR: 1760 und 1740 cm (C=O).

¹H-NMR: δ = 1,9 (s, 3 H, H₃CCO), 3,2 (AB-Teil, 2 H, H-3), 5,1 (s, 4 H, OCH₂Ph), 6,2 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,5—7,5 (m, 13 H, arom.).*4-Acetoxy-1-(2-methoxyphenyl)-2-azetidinon 2c*

DC-reines Öl, nicht destillierbar. Ausbeute: 90%.

IR (CCl₄): 1775 und 1750 cm⁻¹ (C=O).¹H-NMR: δ = 1,9 (s, 3 H, H₃CCO), 3,12 (AB-Teil, 2 H, H-3), 3,75 (s, 3 H, H₃CO), 6,7 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,93—7,76 (m, 4 H, arom.).*4-Acetoxy-1-(2-hydroxyphenyl)-2-azetidinon 2d*

1,0 g (3,2 mmol) **2a** werden in säurefreiem Essigsäureethylester über Pd/C (10proz.) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. 0,67 g **2d** = 95%, Schmp. 118° (aus Ethanol).

C₁₁H₁₁NO₄ (221,21). Ber. C 59,72, H 5,01, N 6,33

Gef. C 59,52, H 4,97, N 6,29.

IR (HCCl₃): 3 100 (OH), 1750 und 1730 cm⁻¹ (C=O).¹H-NMR: δ = 2,13 (s, 3 H, H₃CCO), 3,23 (AB-Teil, 2 H, H-3), 6,5 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,7—7,17 (m, 4 H, arom.), 8,86 (s, 1 H, HO).

Literatur

- 1 Clauß, K., Grimm, D., Prossel, G., Ann. Chem. **1974**, 539.
- 2 Bose, A. K., Dayal, B., Kapur, J. C., Lal, B., Manhas, M. S., Tetrahedron Lett. **36**, 3135 (1974).
- 3 Über die Darstellung der Carbonsäuren **1a**, **1b** und **1c** wird zu einem späteren Zeitpunkt berichtet.
- 4 Corey, E. J., Casanova, J., J. Amer. Chem. Soc. **85**, 165 (1963).