

Synthese von 3,3 a-Dihydro-2 H,5 H-azeto[2,1—b]benzo[d]- 1,3-oxazin-2,5-dionen, I

Karl-Hans Ongania*, Ulrike Schwarzenbrunner und Karin Humer

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

(Eingegangen 29. Juli 1983. Angenommen 16. September 1983)

Synthesis of 3,3 a-Dihydro-2 H,5 H-azeto[2,1—b]benzo[d]-1,3-oxazine-2,5-dione, I

The thioformimidates **4**, which may be obtained by S-alkylation of the thioformamides **3**, react with chloroacetylchloride/triethylamine to yield the (3*R*, 4*S*/3*S*, 4*R*)-3-chloro-4-methylthio-2-azetidinones **5**. Dehalogenation of **5** leads to **6**, which undergoes ring closure by the action of mercuric oxide. Treatment of **8**, which may be synthesized by chlorolysis of **7**, with triethylamine gives also the title compounds **9**.

[Keywords: Carboxybenzylphenylthioformimidates; 1-(Carboxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinones; Chlorolysis; Dehalogenation; Mercuric oxide]

Einleitung

In einer unserer letzten Arbeiten¹ berichteten wir über die Synthese von 2,2 a,3,4-Tetrahydro[1,2—d]benz[b]-1,4-oxazin-2,4-dion, dem Grundgerüst eines neuen benzanellierten Isooxocephams. Die vorliegende Arbeit behandelt die Totalsynthese der dazu strukturisomeren Oxocephame **9 a, b**.

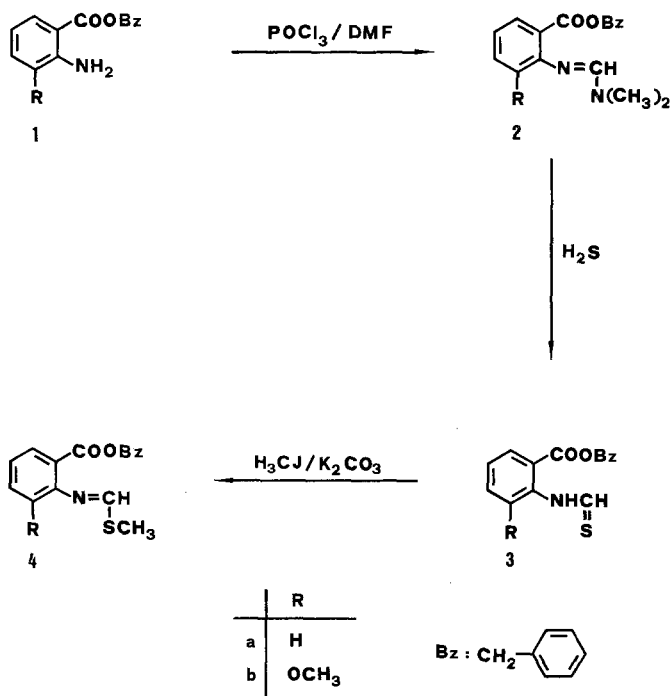
Ergebnisse und Diskussion

N-(Carboxyphenyl)-thioformimidsäureester **4 a, b**

4 a, b wurden durch S-Alkylierung der Thioformamide **3 a, b**, welche aus den Anthranilsäureestern **1 a, b**² über die *N,N*-Dimethylformamidine **2 a, b** mit anschließender Verdrängung von Dimethylamin durch Schwefelwasserstoff³ dargestellt wurden, synthetisiert. Während **1 a, b** mit Phosphoroxychlorid/*DMF*⁴ in Benzol einheitlich zu den Formami-

dinen **2 a, b**, als Hydrochloride, reagiert, führt der Umsatz von **2 a, b** mit Schwefelwasserstoff bei Raumtemperatur zu einem Gemisch aus Thioformamiden **3 a, b** und Anthranilsäureester **1 a, b**. Modifikationen der Reaktionsbedingungen analog *Raynoud*⁵ zeigen keinen wesentlichen Einfluß auf die Produktverteilung. Erst der Einsatz der freien Amidine

Schema 1

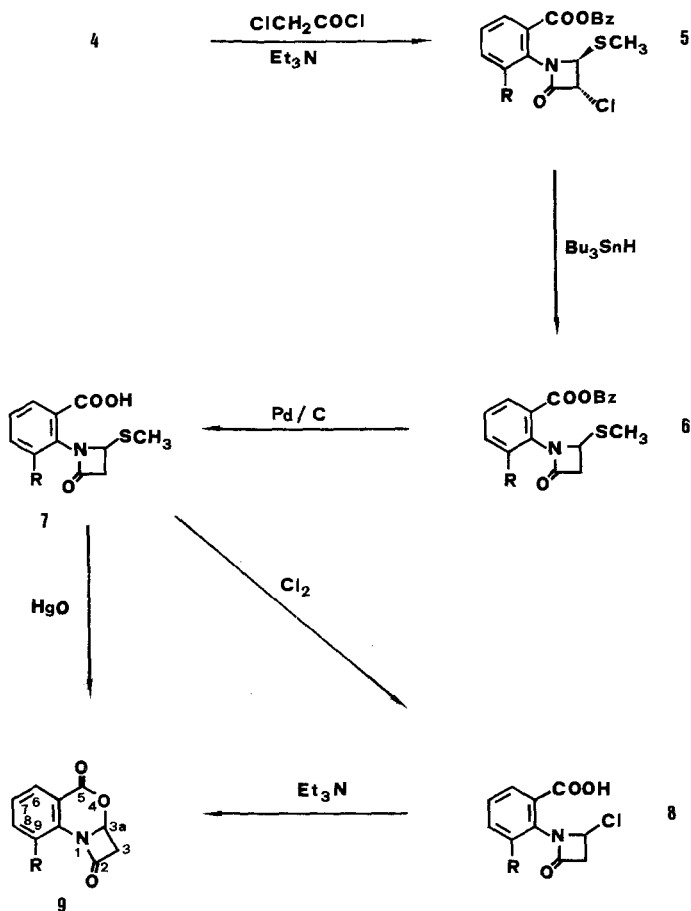


2 a, b bei -5° in *DMF* führt einheitlich zu **3 a, b**. Die Alkylierung von **3 a, b** mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Aceton ergibt quantitativ die Thioimidsäureester **4 a, b**, welche ohne weitere Reinigung umgesetzt werden. Im IR-Spektrum verschwinden während der Reaktion die den Thioformamiden zugehörigen Banden bei 3220 cm^{-1} (NH) und 1510 cm^{-1} (CHS), während die für die Thioimidsäureester charakteristischen scharfen Banden bei 2860 cm^{-1} (SCH₃) und 1660 cm^{-1} (HC=N) neu auftreten. Das ¹H-NMR-Spektrum ist durch das Auftreten eines Singulets bei $\delta = 2,2\text{ ppm}$ (SCH₃), Fehlen des NH-Signals sowie einer Verschiebung des Formylprotons von 10,16 auf 8,33 ppm gekennzeichnet.

Titelverbindungen **9 a, b**

4 a, b reagieren mit Chloracetylchlorid/Triethylamin⁶ stereoselektiv zu den (3*R*, 4*S*/3*S*, 4*R*)-Isomeren **5 a, b**. Die stereochemische Zuordnung

Schema 2



erfolgt auf Grund der Kopplung der β -Lactamprotonen H-3 und H-4 im ^1H -NMR ($J_{3,4} = J_E = 2 \text{ Hz}$). **5 a, b** werden mit Tri-*n*-Butylzinnhydrid zu **6 a, b** dehalogeniert⁶. Die Reaktion verläuft regiospezifisch, eine mögliche homolytische Esterspaltung tritt bei den hier gewählten Bedingungen nicht ein. Die Debenzylierung **6 a, b** $\rightarrow$ **7 a, b** erfolgt hydrolytisch über Pd/Kohle.

Der Ringschluß zu **9 a, b** kann auf zwei Wegen durchgeführt werden. Erstens direkt aus **7 a, b** mit Quecksilberoxid in *DME* bei 80°. Zweitens über die Reaktionsfolge **7 a, b** → **8 a, b** → **9 a, b**. Dabei wird die Methylthiogruppe in **7 a, b** mit Chlor in Methylenchlorid bei 0° gegen Chlor ausgetauscht. Die resultierenden 4-Chlorderivate **8 a, b** reagieren mit Triethylamin zu **9 a, b**. Die Reaktion **7 a, b** → **8 a, b** ist im ¹H-NMR durch das Verschwinden des Singuletts bei 2,0 ppm (SCH₃) und durch eine Tieffeld-Verschiebung des Azetidinprotons H-4 von 5,5 zu 6,8 ppm gekennzeichnet. Das Massenspektrum (CI-Isobutan) zeigt einen für Cl₁ typischen ($M^+ + 1$) + 2 und $M^+ + 1$ mit einer relativen Intensität von 31/100.

Das MNX-System der Protonen H-3 und H-3 a in **9 a, b** weist folgende Kopplungskonstanten auf: $J_{M,N} = 15$ Hz, $J_{M,X} = 5$ Hz, $J_{N,X} = 2$ Hz. Im MS werden zwei Fragmentierungsrichtungen beobachtet. Erstens Lösung der Bindungen 1,2 und 3,3 a und Abspaltung von Keten zum 1,3-Benzoxazin ($M^+ - 42$) und anschließende Decarbonilierung zum 1,3-Benzoxazol. Zweitens eine schrittweise Fragmentierung [$(M^+ - 42) - 29, \text{CHO}$], [$(M^+ - 42 - 29) - 28, \text{CO}$] nach erfolgter Ketenabspaltung.

Dank

Wir danken der Firma Hoffmann La Roche, Basel, und dem Österreichischen Forschungsfonds für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: *Kofler*-Heizmikroskop der Firma Reichert, nicht korrigiert. ¹H-NMR: Jeol JMN-PMX-60, *TMS*, δ /ppm. IR: Beckmann Acculab 2. MS: MM 7070 und MAT 44/S.

a) **2 a, b**

Synthese von 3 a, b

Zu einer Lösung von 5,83 g (80 mmol) absol. *DMF* in 80 ml absol. Benzol werden unter Rühren bei Raumtemp. 4,95 g (64 mmol) frisch dest. Phosphoroxychlorid, gelöst in 80 ml absol. Benzol, innerhalb von 0,5 h zugetropft. Anschließend werden 26,5 mmol **1**, gelöst in 80 ml absol. Benzol langsam zugetropft und das Gemisch 16 h lang gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel dekantiert und das verbleibende Öl mit absol. Ether digeriert. **2 a** · HCl bzw. **2 b** · HCl werden abfiltriert und aus absol. Ethanol/absol. Ether umgefällt. Ausb. 90—91%. Die Hydrochloride werden in Wasser gelöst, **2 a** bzw. **2 b** mit 2 *N* Natronlauge freigesetzt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wird der Ether im Vak. abdestilliert, der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und **2 a** bzw. **2 b** ohne weitere Reinigung umgesetzt.

*N*¹-(2-Benzylloxycarbonylphenyl)-*N*²-dimethylformamidin (**2 a**)

2 a · HCl: Ausb. 90%. Schmp. 139° (Ethanol/Ether). IR (KBr): 1710 (CO Ester), 1675 cm⁻¹ (CN). ¹H-NMR (CDCl₃): 3,2 und 3,3 (2 s, 6 H, NCH₃), 5,25 (s,

2 H, OCH_2Ph), 7,1—7,8 (m, 9 H, Aromaten), 8,4 (s, breit, 1 H, CH, nach D_2O -Austausch scharfes s), 11,2 (breit, 1 H, NH^+).

2a: IR (CHCl_3): 1720 (CO), 1625 cm^{-1} (CN). $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): 2,85 (s, 6 H, NCH_3), 5,15 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6,75—7,6 (m, 10 H, Aromaten, CH). MS (CI Isobutan): $m/e = 283$ ($M^+ + 1$).

*N*¹-(2-Benzylloxycarbonyl-6-methoxyphenyl)-*N*²-dimethylformamidin (**2b**)

2b·HCl: Ausb. 91%. Schmp. 124° (Ethanol/Ether). IR (KBr): 1700 (CO), 1690 cm^{-1} (CN). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,23 und 3,4 (2 s, 6 H, NCH_3), 3,93 (s, 3 H, OCH_3), 5,3 (s, 2 H, OCH_2Ph), 7,1—7,7 (m, 8 H, Aromaten), 8,6 (s, breit, 1 H, CH, nach D_2O -Austausch scharfes s), 11,4 (breit, 1 H, NH^+).

2b: IR (CHCl_3): 1705 (CO), 1635 cm^{-1} (CN). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,8 (s, 6 H, NCH_3), 3,7 (s, 3 H, OCH_3), 5,17 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6,8—7,5 (m, 9 H, Aromaten, CH). MS (CI Isobutan): $m/e = 313$ ($M^+ + 1$).

b) **3a, b**

In eine Lösung von 22 mmol **2**, in 80 ml absol. DMF wird bei -5° 1,5 h lang Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die orange Lösung wird auf Eis/Wasser gegossen, das abgeschiedene **3** abfiltriert und umkristallisiert. **a**: Schmp. 80° (aus Benzol/Petrolether), 68% Ausb. **b**: Schmp. 98° (aus Ether), 89% Ausb.

N-Thioformylanthranilsäurebenzylester (**3a**)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (271,33). Ber. C 66,40 H 4,83 N 5,16 S 11,82.

Gef. C 66,36 H 4,84 N 5,11 S 11,85.

IR (CCl_4): 3260 (NH), 1700 (CO), 1520 (CHS). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,33 (s, 2 H, OCH_2Ph), 7,0—8,2 (m, 9 H, Aromaten), 9,9 (d, 1 H, CHS, nach D_2O -Austausch s), 12,0 (breit, 1 H, NH).

3-Methoxy-*N*-thioformylanthranilsäurebenzylester (**3b**)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (301,22). Ber. C 63,80 H 5,02 N 4,65 S 10,64.

Gef. C 63,80 H 5,06 N 4,61 S 10,44.

IR (CHCl_3): 3220 (NH), 1695 (CO), 1510 cm^{-1} (CHS). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,86 (s, 3 H, OCH_3), 5,33 (s, 2 H, OCH_2Ph), 7,0—7,8 (m, 8 H, Aromaten), 10,16 (d, 1 H, CHS, $J_{\text{CHNH}} = 14\text{ Hz}$, nach D_2O -Austausch s), 11,66 (d, 1 H, NH, $J_{\text{NHCH}} = 14\text{ Hz}$).

Synthese von **5a, b**

Zu einer Mischung von 15 mmol **3**, gelöst in 80 ml absol. Aceton, und 2,4 g (17 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird bei 20° unter Rühren eine Lösung von 2,87 g (20 mmol) Methyljodid in 30 ml absol. Aceton langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird bis zur vollständigen S-Methylierung weiter gerührt (ca. 18—20 h). Nach Filtration vom Kaliumcarbonat und Kaliumjodid wird das Lösungsmittel bei 30° im Vak. abgezogen und der rohe Thioimidsäureester **4** in 200 ml absol. Benzol gelöst, mit 4,46 ml (30 mmol) Triethylamin versetzt und langsam unter Rühren in der Sidehitze eine Lösung von 1,45 ml (18 mmol) Chloracetylchlorid in 100 ml absol. Benzol innerhalb von 2 h zuge- tropft. Nach beendeter Zugabe wird solange weitergerührt bis kein **4** mehr nachweisbar ist (2—3 h). Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 50 ml Wasser zugegeben und 5 min gerührt. Die Benzolphase wird abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. **5a** bzw. **5b** werden durch Mitteldruck-

chromatographie isoliert [Silicagel Merck P 60, mobile Phase Methylenchlorid (**5a**) oder Methylenchlorid/Ethylacetat 93/7% (**5b**)]. **a**: Öl, 61% Ausb. **b**: Schmp. 108° (aus Methanol), 65% Ausb.

(3R, 4S/3S, 4R)-1-(2-Benzylloxycarbonyloxycarbonylphenyl)-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinon (5a)

IR (CHCl₃): 1 780 (CO β-Lactam), 1 720 cm⁻¹ (CO Ester). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,8 (s, 3 H, SCH₃), 4,66 (d, 1 H, H-3, *J*_{3,4} = 2 Hz), 5,16 (d, 1 H, H-4, *J*_{4,3} = 2 Hz), 5,23 (s, 2 H, OCH₂Ph), 7,16–8,0 (m, 9 H, Aromaten). MS (CI Isobutan): *m/e* = 364 [*M*⁺ + 1] + 2], 362 (*M*⁺ + 1), rel. Int. 34/100.

(3R, 4S/3S, 4R)-1-(2-Benzylloxycarbonyl-6-methoxyphenyl)-3-chlor-4-methylthio-2-azetidinon (5b)

C₁₉H₁₈ClNO₄S (391,71). Ber. C 59,25 H 4,59 Cl 9,05 N 3,57 S 8,18.
Gef. C 59,15 H 4,52 Cl 9,14 N 3,50 S 9,14.

IR (CHCl₃): 1 785 (CO β-Lactam), 1 710 cm⁻¹ (CO Ester). ¹H-NMR (CDCl₃): 2,0 (s, 3 H, SCH₃), 3,86 (s, 3 H, OCH₃), 4,53 (d, 1 H, H-3, *J*_{3,4} = 2 Hz), 5,3 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5,38 (d, 1 H, H-4, *J*_{4,3} = 2 Hz), 7,0–7,6 (m, 8 H, Aromaten).

Synthese von 6a, b

11 mmol **6** werden in 100 ml absol. Benzol gelöst, mit 4,8 g (16 mmol) Tri-*n*-Butylzinnhydrid und 0,2 g Azoisobutyronitril versetzt und 2 h unter Stickstoff gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vak. abgezogen und der Rückstand mit Petrolether (60–80°) digeriert. **6a** bzw. **6b** werden abfiltriert und umkristallisiert. **a**: Schmp. 92° (aus Benzol/PE), 87% Ausb. **b**: Schmp. 110° (aus Methanol), 89% Ausb.

1-(2-Benzylloxycarbonylphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon (6a)

C₁₈H₁₇NO₃S (327,4). Ber. C 66,04 H 5,23 N 4,28 S 9,79.
Gef. C 65,96 H 5,44 N 4,24 S 9,67.

IR (KBr): 1 770 (CO β-Lactam), 1 720 cm⁻¹ (CO Ester). ¹H-NMR (CDCl₃): 1,8 (s, 3 H, SCH₃), 3,1 (MN-Teil eines MNX-Systems, 2 H, H-3, *J*_{MN} = 15 Hz, *J*_{MX} = 5 Hz, *J*_{NX} = 2 Hz), 5,17 (X-Teil, 1 H, H-4), 5,23 (s, 2 H, OCH₂Ph), 7,0–7,8 (m, 9 H, Aromaten). MS: *m/e* (rel. Int. %) = 327 (0,16, *M*⁺), 299 (0,16), 280 (1,12), 146 (49), 91 (100), 74 (68).

1-(2-Benzylloxycarbonyl-6-methoxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon (6b)

C₁₉H₁₈NO₄S (357,42). Ber. C 63,85 H 5,36 N 3,92 S 8,97.
Gef. C 64,01 H 5,40 N 3,89 S 8,90.

IR (CHCl₃): 1 770 (CO β-Lactam), 1 720 cm⁻¹ (CO Ester). ¹H-NMR (CDCl₃): 2,0 (s, 3 H, SCH₃), 3,1 (MN-Teil, 2 H, H-3, *J*_{M,N} = 14 Hz, *J*_{M,X} = 5 Hz, *J*_{N,X} = 2 Hz), 3,83 (s, 3 H, OCH₃), 5,3 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5,4 (X-Teil, 1 H, H-4), 6,9–7,6 (m, 8 H, Aromaten). MS: *m/e* (rel. Int. %) = 357 (0,3, *M*⁺), 310 (0,3, *M*⁺—SCH₃), 283 (6,85, *M*⁺—CH₂CHSCH₃), 239 (3,4), 211 (7,6), 176 (3,6), 120 (3,12), 91 (100), 74 (14).

Synthese von 7a, b

5,0 mmol **6** werden in Methanol gelöst und über Pd/Kohle (10%) hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der

Rückstand wird mit wenig Benzol angerieben, **7 a**, bzw. **7 b** abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert. Ausb.: **a**: 89%, **b**: 91%. Schmp. (aus Benzol): **a**: 103°, **b**: 131°.

1-(2-Carboxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon (7 a)

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237,27). Ber. C 55,68 H 4,67 N 5,90 S 13,51.
Gef. C 55,60 H 4,70 N 5,92 S 13,53.

IR (KBr): 3 100—2 500 (COOH assoz.), 1 760 (CO β -Lactam), 1 690 cm^{-1} (CO Säure). 1H -NMR ($CDCl_3$): 2,0 (s, 3 H, SCH_3), 3,3 (MN-Teil, 2 H, H-3, $J_{M,N} = 16$ Hz, $J_{M,X} = 5$ Hz, $J_{N,X} = 2$ Hz), 5,36 (X-Teil, 1 H, H-4), 7,1—8,0 (m, 4 H, Aromaten), 9,96 (s, 1 H, COOH). MS: m/e (rel. Int. %) = 237 (1,64, M^+), 204 (14,75), 163 (27,86, $M^+ - CH_2CHSCH_3$), 119 (100), 92 (80,32), 74 (96,72).

1-(2-Carboxy-6-methoxyphenyl)-4-methylthio-2-azetidinon (7 b)

$C_{12}H_{13}NO_4S$ (267,30). Ber. C 53,92 H 4,90 N 5,24 S 11,99.
Gef. C 53,83 H 4,81 N 5,34 S 12,08.

IR (KBr): 3 000 (COOH assoz.), 1 760 (CO β -Lactam), 1 690 cm^{-1} (CO Säure). 1H -NMR (d_6 -DMSO): 2,06 (s, 3 H, SCH_3), 3,3 (MN-Teil, 2 H, H-3, $J_{M,N} = 14$ Hz, $J_{M,X} = 6$ Hz, $J_{N,X} = 2$ Hz), 3,83 (s, 3 H, OCH_3), 5,5 (X-Teil, 1 H, H-4), 7,3 (m, 3 H, Aromaten), 8,1 (breit, 1 H, COOH). MS: m/e (rel. Int. %) = 267 (2, M^+), 223 (1,15), 193 (25,7), 150 (10,3), 91 (11,2), 74 (100), 44 (17).

Synthese von 9 a, b

a) **7 a, b** $\rightarrow$ **9 a, b**

2,0 mmol **7** werden in 10 ml absol. DME gelöst, mit 0,43 g gelben Quecksilberoxid versetzt und 20 h bei 80° gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der grau-schwarze Niederschlag abgetrennt und das Filtrat im Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Ether digeriert und **9 a** bzw. **9 b** abfiltriert und umkristallisiert. Ausb. 66—68%.

b) **7 a, b** $\rightarrow$ **8 a, b** $\rightarrow$ **9 a, b**

4,0 mmol **7** werden in 20 ml absol. Methylenchlorid gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 4,0 mmol Chlor in 20 ml absol. Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wird 20 min bei 0° belassen. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel und das entstandene Methylsulfenylchlorid im Hochvakuum abdestilliert. Das 1H -NMR-reine **8** wird in 40 ml absol. Methylenchlorid gelöst und unter Rühren bei 0° eine Lösung von 4,0 mmol Triethylamin in 10 ml absol. Methylenchlorid langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 0,5 h weitergerührt und sodann im Vak. der Trockenrückstand hergestellt. Der Rückstand wird aus Ethanol (99%) umkristallisiert. Ausb.: **a**: 68% nach a), 74% nach b); **b**: 66% nach a), 69% nach b). Schmp. **a**: 157°, **b**: 166°.

3,3 a-Dihydro-2 H,5 H-azeto[2,1-b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion (9 a)

$C_{10}H_7NO_3$ (189,17). Ber. C 63,49 H 3,73 N 7,40.
Gef. C 63,57 H 3,71 N 7,25.

IR ($CHCl_3$): 1 800 (CO β -Lactam), 1 745 cm^{-1} (CO Lacton). 1H -NMR ($CDCl_3$): 3,5 (MN-Teil, 2 H, H-3), 5,9 (X-Teil, 1 H, H-3 a), 7,1—8,14 (m, 4 H, Aromaten). MS: m/e (rel. Int. %) = 189 (17,4, M^+), 161 (11,85), 148 (11), 147 (100), 119 ((85,5), 92 (20,8), 90 (38,5), 76 (14), 63 (27,3), 43 (53,3).

3,3 α-Dihydro-2 H,5 H-9-methoxy-azeto[2,1—b]benzo[d]-1,3-oxazin-2,5-dion
(**9b**)

C₁₁H₉NO₄ (219,9). Ber. C 60,27 H 4,13 N 6,39.
Gef. C 60,42 H 4,24 N 6,54.

IR (CHCl₃): 1800 (CO β-Lactam), 1740 cm⁻¹ (CO Lacton). ¹H-NMR (CDCl₃): 3,43 (MN-Teil, 2 H, H-3), 3,88 (s, 3 H, OCH₃), 5,82 (X-Teil, 1 H, H-3 a), 7,1—7,96 (m, 3 H, Aromaten). MS: *m/e* (rel. Int. %) = 219 (13,3, *M*⁺), 177 (59), 149 (19), 148 (43), 121 (61), 119 (52), 93 (100), 76 (31,7), 57 (50,4), 43 (77).

Literatur

- ¹ Schmaldienst S., Ongania K. H., Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 371 (1983).
- ² Humer K., Diplomarbeit, Universität Innsbruck, 1981; Schwarzenbrunner U., Diplomarbeit, Universität Innsbruck, 1982.
- ³ Lattrell R., Lohaus G., Liebigs Ann. Chem. **1974**, 870.
- ⁴ Brederick H., Gompper R., Klemm K., Rempfer H., Chem. Ber. **92**, 844 (1959).
- ⁵ Raynaud P., Morau R. C., C.R. Acad. Sci. Paris **263**, 788 (1966) und **264**, 1414 (1967).
- ⁶ Wiatschka A., Ongania K. H., Monatsh. Chem. **113**, 593 (1982).