

# Ringverengung von 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dionen und 1,3,2,4-Dioxathiazinan-5-on-2-oxiden zu 1,2-Oxazetidin-3-onen

Annette Burchardt\* und Detlef Geffken

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstraße 45, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 14. November 1989

N-Substituierte Glykolyhydroxamsäuren **1a-e** mit Anisyl- bzw. Cyclopropylresten an C-2 reagieren mit 1,1'-Carbonyldiimidazol glatt zu den 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dionen **2a-e**, die unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> die 1,2-Oxazetidin-3-one **3a-e** geben. Aus der Reaktion der Glykolyhydroxamsäuren **1b-d, f-u** mit 2,2'-Dipyridylsulfid gehen die unbeständigen 1,3,2,4-Dioxathiazinan-5-on-2-oxide **4** hervor, die unter Eliminierung von SO<sub>2</sub> in die Oxa-β-lactame **3b-d, f-t** übergehen; eine Ausnahme bildet das stabile 4,6-Dimethyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3,2,4-dioxathiazinan-5-on-2-oxid **4u**, das nicht zum Oxa-β-lactam **3** reagiert.

N-Substituierte 2,2-Diarylglykolyhydroxamsäuren **1** reagieren mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) glatt zu 1,5,2-Dioxazinan-3,6-dionen **2**<sup>1)</sup>, die in Gegenwart von Molekularsieb<sup>2)</sup> bzw. durch Erwärmen<sup>3)</sup> unter Eliminierung von CO<sub>2</sub> die 1,2-Oxazetidin-3-one **3** ausbilden.

Die bisher durchgeführten Untersuchungen haben ergeben, daß sich die Reaktivität der cyclischen Carbonate **2** durch eine Donorsubstitution des Benzenringes<sup>2)</sup> bzw. durch Austausch des Benzenrestes gegen einen 2-Thienylrest<sup>4)</sup> erhöhen läßt. Im Gegensatz dazu zeigt das gemischt substituierte 2,4-Dimethyl-4-phenyl-1,5,2-dioxazinan-3,6-dion unter den gleichen Bedingungen keine Neigung zur Ringverengung<sup>3)</sup>.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die Beantwortung der folgenden Fragen angestrebt:

1. Läßt sich durch Einführung eines Donorsubstituenten in den Benzenkern der in Position C-4 alkyl/arylsubstituierten Heterocyclen **2** eine CO<sub>2</sub>-Eliminierung erreichen?

2. Wie verhalten sich cyclische Carbonate **2**, die mit einem deaktivierenden Arylrest und einer Cyclopropylgruppe bzw. zwei Cyclopropylgruppen<sup>5)</sup> in Position C-4 substituiert sind?

3. Eröffnet möglicherweise der formale Austausch der cyclischen Carbonatstruktur in **2** durch die Schwefligsäure-estergruppierung in **4** einen allgemeineren Zugang zu 1,2-Oxazetidin-3-onen **3**?

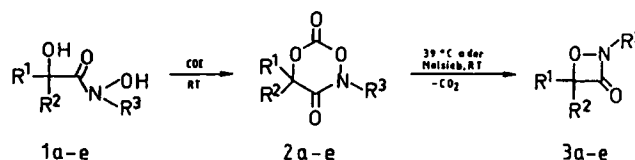
## Ergebnisse und Diskussion

### a) Decarboxylierung der donorsubstituierten 4-Alkyl-4-aryl-1,5,2-dioxazinan-3,6-dione **2a-c**

Die (2-anisyl-) bzw. (2-cyclopropyl)substituierten Glykolyhydroxamsäuren **1a-e** reagierten mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in absol. Dichlormethan glatt zu den cyclischen Carbonaten **2a-e**, die beim Erwärmen oder in Gegenwart von Molekularsieb unter CO<sub>2</sub>-Verlust in Ausbeuten von 54 bis 81 % als farblose kristalline Verbindungen bzw. farblose Öle anfielen.

### Ring Contraction of 1,5,2-Dioxazinan-3,6-diones and 1,3,2,4-Dioxathiazinan-5-on-2-oxides to 1,2-Oxazetidin-3-ones

N-substituted glykolyhydroxamic acids **1a-e** bearing 4-methoxyphenyl or cyclopropyl groups at C-2 are reacted with 1,1'-carbonyldiimidazole to give 1,2-oxazetidin-3-ones **3a-e** via the cyclic carbonates **2a-e**. In a similar elimination process the unstable 1,3,2,4-dioxathiazinan-5-on-2-oxides **4** undergo ring contraction to the corresponding oxa-β-lactams **3** with the exception of **4u** which was found to resist extrusion of sulfur dioxide.



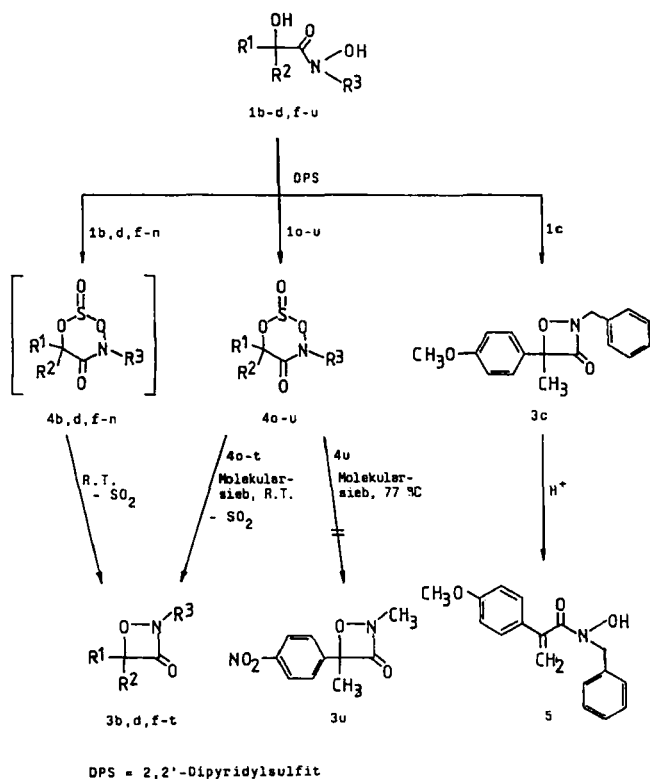
| 1, 2, 3 | R <sup>1</sup>                                   | R <sup>2</sup>                                | R <sup>3</sup>                                |
|---------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| a       | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                               |
| b       | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               |
| c       | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| d       | 4-C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>               | CH <sub>3</sub>                               |
| e       | C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                  | C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |

Versuche, 2-Benzyl-4,4-dicyclopropyl-1,5,2-dioxazinan-3,6-dion (**2e**) rein darzustellen, scheiterten an dessen hoher Reaktivität; das stets mit Spuren von **3e** verunreinigte **2e** decarboxylierte auch bei Lagerung im Kühlschrank.

### b) Gewinnung der 1,2-Oxazetidin-3-one **3** aus 1,3,2,4-Dioxathiazinan-5-on-2-oxiden **4**

Als hochwirksames Reagenz zur Umwandlung der Glykolyhydroxamsäuren **1** in die betreffenden Oxa-β-lactame **3** erwies sich 2,2'-Dipyridylsulfid<sup>9)</sup> (DPS), welches *in situ* aus 2-Hydroxypyridin, Triethylamin und Thionylchlorid bereitet wurde. Die Umsetzungen von **1b, d, f-n** mit 2,2'-Dipyridylsulfid bei Raumtemp. ergaben binnen 10 min über die nicht faßbare Zwischenstufe der 1,3,2,4-Dioxathiazinan-2,5-dione **4** in befriedigenden Ausbeuten die angestrebten 1,2-Oxazetidin-3-one **3b, d, f-n**, kenntlich an der charakteristischen IR-Absorption bei 1780 cm<sup>-1</sup>.

Im Gegensatz dazu führten die Reaktionen von **1o-t** mit 2,2'-Dipyridylsulfid zunächst zu Produktgemischen, in denen (nach Auskunft der IR-Spektren) neben den Oxa-β-lactamen **3o-t** auch noch die intakten cyclischen Sulfite **4o-t** vorlagen, welche allerdings bei der anschließenden Behand-



| 1, 3, 4 | R <sup>1</sup>                                                     | R <sup>2</sup>                                | R <sup>3</sup>                                                       |
|---------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| b       | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                                                      |
| c       | 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        |
| d       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | CH <sub>3</sub>                                                      |
| f       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>            | CH <sub>3</sub>                                                      |
| g       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>            | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        |
| h       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>            | CH(CH <sub>3</sub> ) (C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| i       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                 | CH(CH <sub>3</sub> ) (C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| j       | C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    | C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | CH(CH <sub>3</sub> ) (C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| k       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      | C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      |
| l       | 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>     | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        |
| m       | 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>     | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        |
| n       | 4-(C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                                                      |
| o       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                                                      |
| p       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                                                      |
| q       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                      | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        |
| r       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                                                      |
| s       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                        |
| t       | 4-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                               | CHCH <sub>3</sub> (C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>    |
| u       | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | CH <sub>3</sub>                               | CH <sub>3</sub>                                                      |

lung der öligen Substanzgemische mit Molekularsieb in Dichlormethan vollständig zu den betreffenden 1,2-Oxazetidin-3-onen 3b-t fragmentierten. Nach Filtration über Kieselgel wurden 3b-t in 68 bis 83 % Ausbeute als kristalline Verbindungen oder farblose Öle erhalten.

Überraschend resultierte aus der Umsetzung von *N*-Benzyl-4-(methoxyphenyl)propiohydroxamsäure (1c) mit DPS nicht das erwartete 1,2-Oxazetidin-3-on 3c, sondern die Atropahydroxamsäure 5. Da unmittelbar nach Vereinigung der Reaktanten das IR-Spektrum der Reaktionslösung die Carbonylbande des heterocyclischen Systems 3 noch zeigte, dürfte die Entstehung von 5 auf einer säurekatalysierten Ringöffnung (bedingt durch die salzsaure Aufarbeitung) von 3c beruhen.

Als außerordentlich beständig erwies sich das aus 1u erhaltene, kristalline 4,6-Dimethyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3,2,4-dioxathiazinan-2,5-dion (4u); weder in Gegenwart von Molekularsieb noch durch Erwärmen in Tetrachlormethan trat Ringverengung zu 3 ein, wofür offensichtlich der desaktivierende 4-Nitrophenylrest an C-6 verantwortlich ist.

A.B. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für eine Sachbeihilfe.

## Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 1420, KBr oder Film. - <sup>1</sup>H-NMR: Varian T60, Varian XL300. - Schmp.: Mettler FP61. - SC: Kieselgel ICN Silica, aktiv, ø 2.5 cm.

Die Herstellung der nachfolgend aufgeführten - noch nicht beschriebenen - Glykolohydroxamsäuren 1b, e, g, h, i, j, u erfolgte gemäß Literatur<sup>10, 11, 13</sup>.

### 1a) 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-*N*-methyl-3-phenyl-propiohydroxamsäure (1b)

Ausb. 42 %. - Schmp. 124°C (Benzol). - IR (KBr): 3390 und 3180 cm<sup>-1</sup> (OH); 1615 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 2.97 (s, CH<sub>2</sub>), 3.17 (s, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.77-6.93 (m, 2 arom. H), 7.20-7.43 (m, 7 arom. H) - C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (301.4) Ber. C 67.8 H 6.36 N 4.7 Gef. C 67.7 H 6.33 N 4.6.

### b) *N*-Benzyl-2,2-dicyclopropyl-glykolohydroxamsäure (1e)

Ausb. 70 %. - Schmp. 104°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE). - IR (KBr): 3420 und 3150 cm<sup>-1</sup> (OH); 1590 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.22-0.42 und 0.61-0.70 (m, CH<sub>2</sub>, 8 H), 1.35-1.47 (m, CH, 2 H), 4.98 (s, NCH<sub>2</sub>), 7.30-7.42 (m, 5 arom. H). - C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (261.3) Ber. C 68.9 H 7.33 N 5.4 Gef. C 69.1 H 7.36 N 5.3.

### c) *N*-Benzyl-2,2-bis-(4-chlorphenyl)-glykolohydroxamsäure (1g)

Ausb. 53 %. - Schmp. 141°C (Benzol/PE). - IR (KBr): 3450 und 3190 cm<sup>-1</sup> (OH); 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 4.85 (s, NCH<sub>2</sub>), 7.00-7.37 (m, 13 arom. H). - C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (402.3) Ber. C 62.7 H 4.26 N 3.5 Gef. C 62.7 H 4.31 N 3.2.

### d) 2,2-Bis-(4-chlorphenyl)-*N*-diphenylmethyl-glykolohydroxamsäure (1h)

Ausb. 47 %. - Schmp. 140°C (Benzol/PE). - IR (KBr): 3520 und 3140 cm<sup>-1</sup> (OH), 1620 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7.00 (s, NCH), 7.15-7.37 (m, 18 arom. H). - C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (478.4) Ber. C 67.8 H 4.42 N 2.9 Cl 14.8 Gef. C 67.7 H 4.52 N 2.8 Cl 14.9.

### e) *N*-[(1-Cyclopropyl)-ethyl]-2,2-diphenyl-glykolohydroxamsäure (1i)

Ausb. 40 %. - Schmp. 153°C (Ether/PE). - IR (KBr): 3320 und 3235 cm<sup>-1</sup> (OH); 1625 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.2-0.65 und 0.9-1.10 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 1.28 (d, J = 3 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.85-4.00 (m, CH), 4.80 und 5.40 (2s, NCH), 7.30-7.50 (m, 10 arom. H). - C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.4) Ber. C 73.3 H 6.80 N 4.5 Gef. C 72.8 H 6.75 N 4.3.

### f) 2,2-Dicyclopropyl-*N*-diphenylmethyl-glykolohydroxamsäure (1j)

Ausb. 73 %. - Schmp. 144°C (Ether/PE). - IR (KBr): 3420 und 3200 cm<sup>-1</sup> (OH); 1600 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.18-0.40 und 0.64-0.72 (m, CH<sub>2</sub>, 8 H), 1.48-1.57 (m, CH, 2 H), 6.96 (s, NCH), 7.31-7.41 (m, 10 arom. H). - C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (337.4) Ber. C 74.8 H 6.87 N 4.2 Gef. C 74.6 H 6.89 N 4.1.

g) 2-Hydroxy-N-methyl-2-(4-nitrophenyl)propiohydroxamsäure (**1u**)

Aus 2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-propionsäure<sup>14)</sup> und N-Methylhydroxylamin nach Lit.<sup>11)</sup> unter Verzicht auf NaOH. Ausb. 42 %.- Schmp. 137°C (Ether/PE). - IR (KBr): 3380 und 3200 cm<sup>-1</sup> (OH); 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 1.83 (s, CH<sub>3</sub>), 2.90 (s, NCH<sub>3</sub>), 7.53-7.70 und 8.07-8.23 (jeweils m, jeweils 2 arom. H). - C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (240.2) Ber. C 50.0 H 5.04 N 11.7 Gef. C 49.9 H 5.11 N 11.5.

2) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur ringverengenden Decarboxylierung von **2a,b**

5 mmol **1a, b** werden in 30 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 7.5 mmol CDI versetzt. Anschließend erwärmt man 3 h bzw. 24 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz i.Vak. eingengt und über eine 5 cm hohe Kieselgelsäule filtriert. **3a, b** werden mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert. Die nach dem Einengen des Eluats erhaltenen Öle kristallisieren bei -18°C aus Petrolether.

a) 4-(4-Methoxyphenyl)-2,4-dimethyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3a**)

Ausb. 63 %. - Schmp. 37°C (PE). - IR (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 1.90 (s, CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.95-7.06 und 7.38-7.48 (jeweils m, je 2 arom. H). - C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (207.2) Ber. C 63.8 H 6.32 N 6.8 Gef. C 63.6 H 6.40 N 6.5.

b) 4-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3b**)

Ausb. 70 %. - Schmp. 59°C (PE). - IR (KBr): 1775 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): δ (ppm): 2.70 (s, NCH<sub>3</sub>), 3.23 (d, J = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.79-6.87 (m, 2 arom. H), 7.13-7.37 (m, 7 arom. H). - C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (283.3) Ber. C 72.1 H 6.05 N 4.9 Gef. C 72.1 H 6.06 N 4.8.

3) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur ringverengenden Decarboxylierung von **2c-e**

5 mmol **1c-e** werden in 30 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 7.5 mmol CDI versetzt. Nach 4 h werden die Ansätze eingengt und über eine 5 cm hohe Kieselgelsäule filtriert. **2c-e** werden mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert. Die nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen öligen Rohprodukte werden erneut in absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit Molekularsieb versetzt. Nachdem man 12 h unter Rühren bei RT belassen hat, wird filtriert. Die nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Produkte kristallisieren bei -18°C aus PE bzw. sind ölig.

a) 2-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3c**)

Ausb. 81 %. - Schmp. 39°C (PE). - IR (KBr): 1775 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 1.67 (s, CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.63 (s, NCH<sub>2</sub>), 6.70-6.83 (m, 2 arom. H), 7.13-7.30 (m, 7 arom. H). - C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (283.3) Ber. C 72.1 H 6.05 N 4.9 Gef. C 72.0 H 6.13 N 4.8.

b) 4-(4-Chlorphenyl)-4-cyclopropyl-2-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3d**)

Ausb. 54 %. - n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.553. - IR (Film): 1780 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.56-0.88 (m, CH<sub>2</sub>, 4 H), 1.40-1.49 (m, CH), 3.25 (s, NCH<sub>3</sub>), 7.35-7.39 und 7.45-7.49 (2m, 4 arom. H). - C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> (238.7) Ber. C 60.6 H 5.09 N 5.9 Cl 14.9 Gef. C 60.5 H 5.11 N 6.0 Cl 15.0.

c) 2-Benzyl-4,4-dicyclopropyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3e**)

Ausb. 64 %. - n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.532. - IR (Film): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.49-0.68 (m, CH<sub>2</sub>, 8 H), 1.15-1.24 (m, CH, 2 H), 4.50 (s, NCH<sub>2</sub>), 7.40-7.48 (m, 5 arom. H). - C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (243.3) Ber. C 74.1 H 7.04 N 5.8 Gef. C 73.8 H 7.02 N 5.7.

4) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur ringverengenden Desulfinylierung von **4b, d** und **4f-n**

8 mmol 2-Hydroxypyridin werden in 20 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 8 mmol Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden 4 mmol SOCl<sub>2</sub> in 5 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugefügt. Man belässt 10 min bei 0°C, 5 min bei RT und gibt anschließend 2 mmol **1** zu. Nach 10 min wird mit Benzol/PE (2:1) auf 150 ml ergänzt. Man extrahiert dreimal mit eiskalter 3N-HCl, wäscht dreimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt i.Vak. ein. Der ölige Rückstand wird über eine 5 cm hohe Kieselgelsäule filtriert. **3** wird mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eluiert.

a) 4-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3b**)

Ausb. 41 %. Die physikalischen Daten stimmen mit den unter 2b) genannten überein.

b) 4-(4-Chlorphenyl)-4-cyclopropyl-2-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3d**)

Ausb. 89 %. Die physikalischen Daten stimmen mit den unter 3b) genannten überein.

c) 4,4-Bis(4-chlorphenyl)-2-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3f**)

Ausb. 83 %. - Schmp. 120°C (PE). - IR (KBr): 1780 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 3.37 (s, NCH<sub>3</sub>), 7.30 (s, 8 arom. H). - C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (308.2) Ber. C 58.5 H 3.60 N 4.6 Cl 23.0 Gef. C 58.8 H 3.65 N 4.4 Cl 22.9.

d) 2-Benzyl-4,4-bis(4-chlorphenyl)-1,2-oxazetidin-3-on (**3g**)

Ausb. 84 %. - Schmp. 68°C (PE). - IR (KBr): 1775 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 4.70 (s, NCH<sub>2</sub>), 7.10-7.40 (m, 13 arom. H). - C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (384.3) Ber. C 65.6 H 3.93 N 3.7 Cl 18.5 Gef. C 65.7 H 3.91 N 3.9 Cl 18.3.

e) 4,4-Bis(4-chlorphenyl)-2-diphenylmethyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3h**)

Ausb. 75 %. - Schmp. 98°C (PE). - IR (KBr): 1785 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 6.33 (s, NCH), 7.17-7.40 (m, 18 arom. H). - C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (460.4) Ber. C 70.4 H 4.16 N 3.0 Gef. C 70.2 H 4.36 N 2.9.

f) 2-[(1-Cyclopropyl)-ethyl]-4,4-diphenyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3i**)

Ausb. 44 %. - Schmp. 44°C (PE). - IR (KBr): 1775 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.18-0.26 und 0.40-0.60 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 1.08-1.25 (m, CH), 1.40-1.43 (d, CH<sub>3</sub>), 3.22-3.32 (m, NCH), 7.30-7.55 (m, 10 arom. H). - C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (293.4) Ber. C 77.8 H 6.53 N 4.8 Gef. C 77.8 H 6.53 N 4.9.

g) 4,4-Dicyclopropyl-2-diphenylmethyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3j**)

Ausb. 57 %. - n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.567. - IR (Film): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.41-0.59 (m, CH<sub>2</sub>, 8 H), 1.05-1.14 (m, CH, 2 H), 6.18 (s, NCH), 7.28-7.38 (m, 10 arom. H). - C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (319.4) Ber. C 79.0 H 6.63 N 4.4 Gef. C 78.4 H 6.33 N 4.2.

h) 2-Cyclohexyl-4-cyclopropyl-4-phenyl-1,2-oxazetidin-3-on (**3k**)

Ausb. 82 %. - n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.535. - IR (Film): 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0.61-0.73 und 0.83-0.90 (m, CH<sub>2</sub>, 4 H), 1.43-1.52 (m, CH), 1.19-1.35, 1.55-1.83 und 1.87-2.02 (3m, CH<sub>2</sub>, 10 H), 3.64-3.74 (m, NCH), 7.30-7.42 und 7.52-7.56 (2m, 5 arom. H). - C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (271.4) Ber. C 75.3 H 7.80 N 5.2 Gef. C 74.8 H 7.95 N 5.0.

i) 2,4-Dimethyl-4-(4-phenoxyphenyl)-1,2-oxazetidin-3-on (**3l**)

Ausb. 61 %. - Schmp. 40°C (PE). - IR (KBr): 1790 cm<sup>-1</sup> (C=O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 1.88 (s, CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, NCH<sub>3</sub>), 6.93-7.45 (m, 9

aromat. H). -  $C_{16}H_{15}NO_3$  (269.3) Ber. C 71.4 H 5.61 N 5.2 Gef. C 71.0 H 5.59 N 5.4.

j) 2-Benzyl-4-methyl-4-(4-phenoxyphenyl)-1,2-oxazetidin-3-on (3m)

Ausb. 79 %. - Schmp. 61°C (Ether/PE). - IR (KBr):  $1775\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.77 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.77 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 6.83-7.43 (m, 14 arom. H). -  $C_{22}H_{19}NO_3$  (345.4) Ber. C 76.5 H 5.54 N 4.1 Gef. C 76.4 H 5.47 N 4.0.

k) 4-(4-Cyclohexylphenyl)-2,4-dimethyl-1,2-oxazetidin-3-on (3n)

Ausb. 53 %. - Schmp. 39°C (PE). - IR (KBr):  $1790\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.10-1.97 (m,  $\text{CH}_2$ , 10 H), 1.90 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2.27-2.67 (m, CH), 3.30 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.10-7.53 (m, 4 arom. H). -  $C_{16}H_{21}NO_2$  (259.4) Ber. C 74.1 H 8.16 N 5.4 Gef. C 73.8 H 8.14 N 5.4.

5) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur ringverengenden Desulfinylierung von 4o-t

Das nach Vorschrift 4 erhaltene Rohprodukt wird in 30 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit Molekularsieb versetzt. Der Ansatz wird 5-12 h unter Rühren bei RT belassen. Das Ende der Reaktion wird durch das Verschwinden der Carbonylabsorption für 4 bei  $1680 - 1690\text{ cm}^{-1}$  angezeigt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingengt. Dieses Rohprodukt wird erneut über eine Kieselgelsäule filtriert und das Produkt mit 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eluiert. Die nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öle kristallisieren bei -18°C aus Petrolether bzw. liegen als solche vor.

a) 2,4-Dimethyl-4-phenyl-1,2-oxazetidin-3-on (3o)

Ausb. 83 %. -  $n_{\text{D}}^{20} = 1.521$ . - IR (Film):  $1780\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.93 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3.33 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.35-7.52 (m, 5 arom. H). -  $C_{10}H_{11}NO_2$  (177.2) Ber. C 67.8 H 6.26 N 7.9 Gef. C 67.2 H 6.31 N 8.3.

b) 4-Benzyl-2-methyl-4-phenyl-1,2-oxazetidin-3-on (3p)

Ausb. 75 %. - Schmp. 48°C (PE). - IR (KBr):  $1770\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm): 2.87 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.34 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.27-7.37 (m, 10 arom. H). -  $C_{16}H_{15}NO_2$  (253.3) Ber. C 75.9 H 5.97 N 5.5 Gef. C 75.8 H 5.97 N 5.4.

c) 2-Benzyl-4-methyl-4-phenyl-1,2-oxazetidin-3-on (3q)

Ausb. 71 %. - Schmp. 32°C (PE). - IR (KBr):  $1780\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.63 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.63 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 7.33 (s, 10 arom. H). -  $C_{16}H_{15}NO_2$  (253.3) Ber. C 75.9 H 5.97 N 5.5 Gef. C 75.8 H 5.90 N 5.9.

d) 4-(4-Chlorphenyl)-2,4-dimethyl-1,2-oxazetidin-3-on (3r)

Ausb. 76 %. -  $n_{\text{D}}^{20} = 1.507$ . - IR (Film):  $1780\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.88 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.33 (s, 4 arom. H). -  $C_{10}H_{10}ClNO_2$  (211.7) Ber. C 56.8 H 4.76 N 6.6 Cl 16.8 Gef. C 56.3 H 5.02 N 6.6 Cl 16.5.

e) 2-Benzyl-4-(4-chlorphenyl)-4-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (3s)

Ausb. 68 %. - Schmp. 42°C (PE). - IR (KBr):  $1765\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.72 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.73 (q,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.26-7.37 (m, 9 arom. H). -  $C_{16}H_{14}ClNO_2$  (286.7) Ber. C 66.8 H 4.90 N 4.9 Cl 12.3 Gef. C 66.7 H 4.87 N 4.9 Cl 12.3.

f) 4-(4-Chlorphenyl)-2-[(1-cyclopropyl)ethyl]-4-methyl-1,2-oxazetidin-3-on (3t)

Ausb. 75 %. -  $n_{\text{D}}^{20} = 1.529$ . - IR (Film):  $1775\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 0.18-0.29 und 0.38-0.63 (2m,  $\text{CH}_2$ , 4 H), 1.05-1.24 (m, CH), 1.39 und 1.42 (2d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.88 und 1.91 (2s,  $\text{CH}_3$ ), 3.15-3.25 (m,  $\text{NCH}$ ), 7.35-7.46 (m, 4 arom. H). -  $C_{14}H_{16}ClNO_2$  (265.7) Ber. C 63.3 H 6.07 N 5.3 Cl 13.3 Gef. C 63.2 H 6.14 N 5.4 Cl 13.3.

6) Umsetzung von 1c mit DPS

Die Hydroxamsäure 1c wird nach Vorschrift 4 mit DPS zur Reaktion gebracht. Verdampft man das org. Lösungsmittel nach Behandlung mit HCl und Trocknung erhält man *N*-Benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-propenhydroxamsäure (5): Ausb. 58 %. - Schmp. 125°C (Ether/PE). - IR (KBr):  $3190\text{ cm}^{-1}$  (OH);  $1620\text{ cm}^{-1}$  (C=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 3.80 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.74 (s,  $\text{CH}_2$ ), 5.40 und 5.73 (2s,  $\text{CH}_2$ ), 6.84-6.88 (m, 2 arom. H), 7.18-7.40 (m, 7 arom. H). -  $C_{17}H_{17}NO_3$  (283.3) Ber. C 72.1 H 6.05 N 4.9 Gef. C 71.7 H 6.03 N 5.0.

7) 4,6-Dimethyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3,2,4-dioxathiazinan-5-on-2-oxid (4u)

Aus 1u mit DPS nach Vorschrift 4). Ausb. 84 %. - Schmp. 81°C. - IR (KBr):  $1685\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $1240$  und  $1225\text{ cm}^{-1}$  (S=O). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 1.96 und 2.00 (2s,  $\text{CH}_3$ ), 3.47 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.50-7.73 und 8.10-8.37 (jeweils m, je 2 arom. H). -  $C_{10}H_{10}N_2O_6S$  (286.3) Ber. C 42.0 H 3.52 N 9.8 S 11.2 Gef. C 42.0 H 3.65 N 9.7 S 11.2.

## Literatur

- 1 D. Geffken, *Synthesis* 1981, 38.
- 2 T. Lauterbach und D. Geffken, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 1478.
- 3 D. Geffken, *Chem.-Ztg.* 106, 442 (1982).
- 4 D. Geffken, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 894.
- 5 Der Carbokation-stabilisierende Beitrag der Cyclopropylgruppe<sup>6)</sup> sollte entspr. dem in Lit.<sup>3)</sup> formulierten Ringverengungsmechanismus von 2 die Ausbildung von 3 begünstigen.
- 6 a) G.A. Olah und R.J. Spear, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1539 (1975); b) H.C. Brown, M. Ravindranathan und E.N. Peters, *J. Org. Chem.* 42, 1073 (1977).
- 7 Für die außerordentlich leichte Eliminierung von  $\text{SO}_2$  aus Heterocyclen mit einer Sulfitstruktur findet man in Lit.<sup>8)</sup> zahlreiche Beispiele.
- 8 a) B.W. Evans, D.J. Fenn und B.J. Tighe, *J. Chem. Soc. B* 1970, 1049; b) D. Geffken und K. Strothauer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 1084 (1986); c) S. Kim, K.Y. Yi und J.Y. Namkung, *Heterocycles* 29, 1237 (1989); d) P.A. Harris, A. Jackson und J.A. Joule, *Tetrahedron Lett.* 30, 3193 (1989).
- 9 S. Kim und K.Y. Yi, *Tetrahedron Lett.* 27, 1925 (1986).
- 10 A. Burchardt und D. Geffken, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 323, 181 (1990).
- 11 D. Geffken und H.-J. Kämpf, *Chem.-Ztg.* 103, 19 (1979).
- 12 W.J. Rzeszutarski, W.C. Eckelman, B.E. Francis, D.A. Simms, R.E. Gibson, E.M. Jagoda, M.P. Grisson, R.R. Eng, J.J. Conklin und R.C. Reba, *J. Med. Chem.* 27, 156 (1984).
- 13 D. Geffken und T. Lauterbach, *Chem.-Ztg.* 109, 192 (1985); D. Geffken, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 320, 382 (1987).
- 14 Hergestellt aus 4-Nitroacetophenon und Trimethylsilylcyanid entspr. Lit.<sup>12)</sup>. - Schmp. 102°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). - IR (KBr):  $3440$ ;  $3100$ - $2260\text{ cm}^{-1}$  (OH);  $1730\text{ cm}^{-1}$  (CO).  $C_9H_9NO_5$  (211.1) Ber. C 51.1 H 4.30 N 6.6 Gef. C 50.9 H 4.27 N 6.5. [Ph742]