Liebigs Ann. Chem. **1979**, 2076 – 2088

Studien zur β-Lactam-Synthese, IV[1]

Synthese von 3-[Bis(alkylthio)methylenamino]-2-azetidinonen durch Säurechlorid-Imin-Reaktion**[2]

*Dieter Hoppe** und *Edgar Raude*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Eingegangen am 15. Juni 1979

Die aus den *N*-[Bis(alkylthio)methylenglycinestern **8** über die Kaliumcarboxylate **9** oder **15** dargestellten Säurechloride **10** wurden mit den Iminen **11a** und **11b** sowie mit den Thioimidsäure-*S*-alkylestern **11c** und **21** in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt. Während mit *N*-Benzhydrylidenanilin (**11a**) die *N*-geschützten 3-Amino-1,4,4-triphenyl-2-azetidinone **12** bzw. **16** in teilweise guten Ausbeuten entstehen, liegen die Ausbeuten mit *N*-Benzylidenanilin **11b** sowie mit **11c** und **21** nur zwischen 1 und 10%. Die bei der Umsetzung mit **11b** isolierten Imidazolidinone **17** und **18** geben Hinweise auf den Reaktionsweg. – Die Entfernung der Amino-Schutzgruppe in **12a**, sowie die Methylierung von **12c** zum persubstituierten β-Lactam **25** (über das Enolat **24**) werden beschrieben.

Studies in β-Lactam-Synthesis, IV[1]. – Synthesis of 3-[Bis(alkylthio)methyleneamino]-2-azetidinones by Acid Chloride-Imine Reaction[2]**

The acid chlorides **10**, prepared from *N*-[bis(alkylthio)methylene]glycine esters **8** via potassium carboxylates **9** or **15** were treated with imines **11a** or **11b** and with the thioimidates **11c** or **21** in presence of triethylamine. From *N*-benzhydrylideneaniline (**11a**) moderate yields up to 70% of *N*-protected 3-amino-1,4,4-triphenyl-2-azetidinones **12** or **16** are obtained, whereas yields from *N*-benzylideneaniline **11b** or from the thioimidates **11c** or **21** range from only 1 to 10%. The imidazolidinones **17** and **18**, isolated from the reaction of **11b** and acid chlorides **10**, afford some evidence for the intermediates involved. – Further, deprotection of the amino group in **12a** and methylation of **12c** to give the persubstituted β-lactam **25** (via an enolate **24**) are reported.

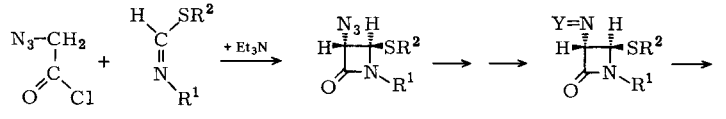
Bei der Totalsynthese von Penicillinen, Cephalosporinen und deren Varianten nimmt der Aufbau eines *cis*-konfigurierten 3-Acylamino-4-thio-2-azetidinons **6** eine zentrale Stellung ein[3]. Ein häufig beschrittener Weg besteht in der Umsetzung eines (offenkettigen oder cyclischen) Iminothioameisensäureesters **1** mit Azidoacetylchlorid und Triethylamin[3–5]; allerdings fallen dabei ausschließlich die *trans*-substituierten β-Lactame **2** an. Zur Umwandlung von **2** in potentiell biologisch aktive *cis*-3-Amino-2-azetidinone **6** sind mehrstufige Reaktionsfolgen[6–8] anzuschließen. Die Epimerisierung nach *Firestone, Ratcliffe* und *Christensen*[6] verläuft über ein *trans*-Imin **3** (Y = CHC_6H_4-4-NO_2) und dessen Deprotonierung zum Enolat **4**; dessen nachfolgende (kinetisch kontrollier-

*) Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.
**) Herrn Professor Dr. *W. Lüttke* mit herzlichen Glückwünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

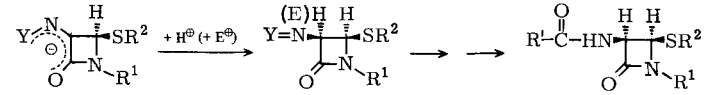
© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1979

0170 – 2041/79/1212 – 2076 $ 02.50/0

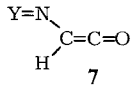
te) Reprotonierung – wenngleich mit geringerer Diastereoselektivität als bei anderen Elektrophilen[3,6,9,12] – bevorzugt das *cis*-Imin **5** liefert.



1 **2** **3**



4 **5** **6**



7

Wir suchten nach einem Synthese-Äquivalent für ein Aminoketen **7**, welches ein „acides" β-Lactam des Typs **3** ohne Umwege liefert. Unter den bislang zur β-Lactam-Synthese genutzten Glycylchloriden führt lediglich Isocyanoacetylchlorid[10] eine anionenstabilisierende Aminofunktion ein. Dieses Reagenz versagt jedoch bei Thioformimidsäureestern **1**[11], und zudem ist die acidifizierende Kraft der Isocyanogruppe so groß, daß z. B. 6β-Isocyanopenicillansäureester unkontrollierten Epimerisierungen unterliegen[12].

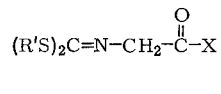
In der Bis(alkylthio)methylenamino-Gruppe [N= Y = N=C(SR')$_2$], die wir bereits für die Aminosäuresynthese genutzt hatten[13], vermuteten wir eine geeignete maskierte Aminofunktion: Sie acidifiziert schwächer als die Isocyanogruppe[14,15], die Aminogruppe ist aus ihr leicht selektiv zu erzeugen[13] und die *S*-Alkylreste bieten weitere Ansatzpunkte zur gezielten Variation. Zwar war bekannt, daß *N*-Alkyl- und *N*-Aryliminodithiocarbonsäureester selbst „Keten-Fänger" sind[16,17], doch sollte eine „Selbstaddition" durch voluminöse Gruppen R' unterdrückt werden. Wir beschreiben im folgenden die Synthese von *N*-[Bis(alkylthio)methylen]glycylchloriden **10** und deren Umsetzung mit den Iminen **11a** und **b** sowie mit den Iminothiocarbonsäure-*S*-alkylestern **11c** und **21**.

Darstellung der Säurechloride 10 und ihre Umsetzung mit 11a und b

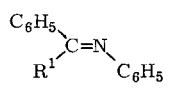
Die leicht zugänglichen Ester **8**[13c,17] wurden mit methanolischem Kaliumhydroxid zu den Carboxylaten **9** verseift und diese in Dichlormethan bei −30 bis −20°C mit (Chlormethylen)dimethylammoniumchlorid (hergestellt aus Thionylchlorid und Dimethylformamid[18]) in die Säurechloride **10** übergeführt. Alternativ erhielten wir **10d** aus **9d** mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen DMF[18] (bei −60 bis −10°C).

Die lösungsmittelfreien Säurechloride **10** sind thermolabil. So zersetzt sich **10a** bei 20°C zu Tetrakis(methylthio)ethylen[19,20] und nicht identifizierten Harzen. Man tropfte daher die gekühlte Lösung von **10** gleich nach der Darstellung zur Mischung von *N*-(Diphenylmethylen)anilin (**11a**) oder *N*-(Phenyl)thiobenzimidsäure-*S*-methylester[21]

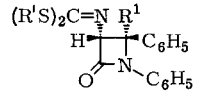
(**11c**) und 1.3 Moläquivalenten Triethylamin in Dichlormethan („Standardbedingungen"). Wasserfreie Aufarbeitung des Rohproduktes und chromatographische Reinigung lieferten die 2-Azetidinone **12** bzw. **14**. Analog ergab das Carboxylat **15**[13c] das 3-Methylthio-Derivat **16** (siehe Tabelle 1).



8: X = OC_2H_5
9: X = OK
10: X = Cl

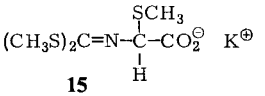


11a: R^1 = C_6H_5
11b: R^1 = H
11c: R^1 = SCH_3

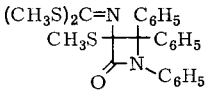


12: R^1 = C_6H_5
13: R^1 = H
14: R^1 = SCH_3

8–10, 12–14	**a**	**b**	**c**	**d**	**e**
R'	CH_3	$-CH_2-$	C_2H_5	$CH_2C_6H_5$	$CH(CH_3)_2$



15



16

Die β-Lactame **12, 14** und **16** weisen sich im IR-Spektrum durch ihre Carbonylabsorption bei 1745 – 1760 cm^{-1} sowie die Frequenz der C=N-Bindung um 1560 cm^{-1} aus. Bei den 4-Methylthio-2-azetidinonen **14a** und **e** haben wir nur jeweils eins der möglichen Diastereomeren gefunden; die relativen Konfigurationen[22] sind unbestimmt.

Tabelle 1. Dargestellte 3-[Bis(alkylthio)methylenamino]-2-azetidinone **12, 13, 14** und **16**

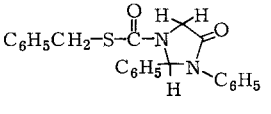
Edukte	Produkt	R'	R^1	% Ausb.[a]
11a + 9a	**12a**	CH_3	C_6H_5	12
11a + 9b	**12b**	$-CH_2-$	C_6H_5	26
11a + 9c	**12c**	C_2H_5	C_6H_5	43
11a + 9d	**12d**	$CH_2C_6H_5$	C_6H_5	50
11a + 9e	**12e**	$CH(CH_3)_2$	C_6H_5	47
11b + 9c	**13c**	C_2H_5	H	1.1[b]
11b + 9d	**13d**	$CH_2C_6H_5$	H	1.5[b]
11c + 9a	**14a**	CH_3	SCH_3	6.5
11c + 9e	**14e**	$CH(CH_3)_2$	SCH_3	10
11a + 15	**16**	–[c]	–[c]	70

[a] Isolierte Ausbeute über 2 Stufen nach chromatographischer Reinigung (bez. auf **11**).
[b] Umsetzung abweichend von den Standardbedingungen in siedendem Benzol; vgl. Text.
[c] Siehe Text.

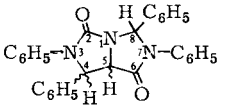
Umsetzung von 10c und d mit *N*-Benzylidenanilin (11b)

N-Benzylidenanilin (**11b**) lieferte unter Standardbedingungen mit dem Säurechlorid **10d** das *trans*-substituierten β-Lactam **13d** nur zu 0.7% und daneben zu 7% einen kristallinen Stoff der Bruttoformel $C_{23}H_{20}N_2O_2S$, dem wir die Stuktur des *S*-Esters **17** zuordnen.

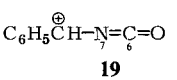
Für **17** spricht neben den ^{1}H-NMR-Daten [geminale diastereotope Protonen bei τ = 5.42 und 5.68 (J = 16 Hz)] sowie den IR-Absorptionen [1640 (N–CO–SBz[23]) und 1690 cm^{-1} (CO–NPh, Fünfring[24])] auch das Zerfallsmuster des Massenspektrums mit m/e = 297 ($M^+ - C_6H_5CH_2$), 265 ($M^+ - C_6H_5CH_2S$), 182 ($C_6H_5CH{=}NHC_6H_5^+$) und 119 ($C_6H_5NCO^+$).



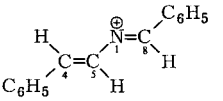
17



18



19



20

Im Produktgemisch der Reaktion von **11b** mit dem Ethylthio-substituierten Säurechlorid **10c** ließ sich dagegen kein β-Lactam **13c** nachweisen; man isolierte stattdessen 3 Diastereomere einer schwefelfreien Verbindung $C_{29}H_{23}N_3O_2$ der Konstitution **18** (Ausbeute 16%). Im ^{1}H-NMR-Spektrum des rein isolierten Diastereomeren **18a** erscheinen neben den Signalen von 20 Phenylprotonen nur drei weitere: Bei τ = 3.17 absorbiert ein isoliert stehendes Wasserstoffatom (H-8), während die beiden anderen (bei τ = 4.35 und 5.27) miteinander koppeln (J = 9.0 Hz; *cis*-H-4 und *cis*-H-5). Die entsprechenden Protonen in den zweiten und dritten Diastereomeren **18b** bzw. **18c** weisen ähnliche chemische Verschiebungen auf; die Kopplungskonstanten 10 bzw. 2 Hz zeigen an, daß es sich bei ihnen um ein weiteres *cis*- und ein *trans*-Isomeres handelt. Die beobachteten Carbonylabsorptionen bei 1710 und 1720 cm^{-1} im bicyclischen Diamid[24,25] entsprechen der Erwartung. Im Massenspektrometer verliert **18** nacheinander zwei Moleküle Phenylisocyanat (m/e = 326 und 207) zum Bruchstück[26] **20** oder einen der anellierten Ringe (m/e = 236). Mit hoher Intensität treten außerdem die Bruchstücke[26] **19** (m/e = 132) sowie **11b**$^+$ (181) und [**11b** – H]$^+$ (180) auf.

Für die Imidazolidinone **17** und **18** lassen sich plausible Bildungsweisen angeben (nachstehend; siehe Schemata 1 und 2).

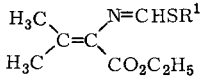
Unter veränderten Reaktionsbedingungen – Hinzutropfen der gekühlten Lösungen von **10** zu **11b** und Triethylamin in siedendem Benzol[4b] – erhielt man die *trans*-2-Azetidinone **13c** und **d**[27] in 1.1- bzw. 1.5proz. Ausbeute (nach der Chromatographie; siehe Tabelle 1), jeweils neben 8% bzw. 4% des Bicyclus **18**.

Umsetzung von 10c und d mit den Thioformimidaten 21

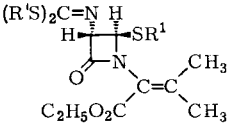
N-(Alkenyl)thioformimidsäure-*S*-alkylester vom Typ **21** liefern mit Azidoacetylchlorid und Triethylamin in hohen Ausbeuten *trans*-7-Azido-1,2-seco-3-cephem-4-carbonsäureester[5] [Typ **22** mit N_3 statt $N{=}C(SR')_2$].

Wir brachten daher die *S*-Tritylverbindung **21a** (enthält zu ca. 25% das Isomere **21b**[5]) mit den Säurechloriden **10c** oder **d** unter Standardbedingungen zur Reaktion: **21a** lieferte mit **10c** zu 3.6% das 6-(Tritylthio)secocephem **22c** neben 0.3% des isome-

ren *p*-(Diphenylmethyl)phenylthio-Derivates **23c**; während mit **10d** zu 4.1% das (kristalline) Secocephem **22d** erhalten wurde (das entsprechende Nebenprodukt **23d** trennten wir hier nicht ab). Nach Aussage des ^{1}H-NMR-Spektrums ($J_{H\text{-}6,\,H\text{-}7}$ = 1.5 – 2.0 Hz) kommt den β-Lactamen **22** und **23** ebenfalls die *trans*-Konfiguration zu.



21a: $R^1 = C(C_6H_5)_3$
21b: $R^1 = C_6H_4\text{-}4\text{-}CH(C_6H_5)_2$

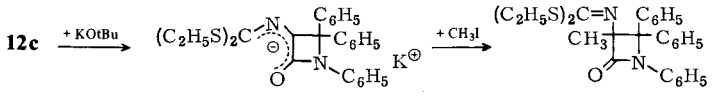


22: $R^1 = C(C_6H_5)_3$
23: $R^1 = C_6H_4\text{-}4\text{-}CH(C_6H_5)_2$

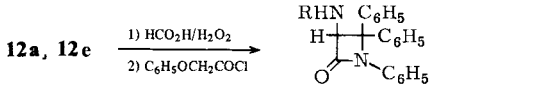
22, 23	c	d
R'	C_2H_5	$CH_2C_6H_5$

Abwandlung der β-Lactame 12

Inwieweit sich die maskierten 3-Amino-2-azetidinone elektrophil substituieren lassen, prüften wir am 1,4,4-Triphenyl-2-azetidinon **12c**: Mit Kalium-*tert*-butylat (in THF, bei – 60 °C) entstand das Enolat **24** und daraus mit Methyliodid in 81proz. Ausbeute das persubstituierte β-Lactam **25**.



24 **25**



26: R = H
27: $R = C(O)CH_2OC_6H_5$

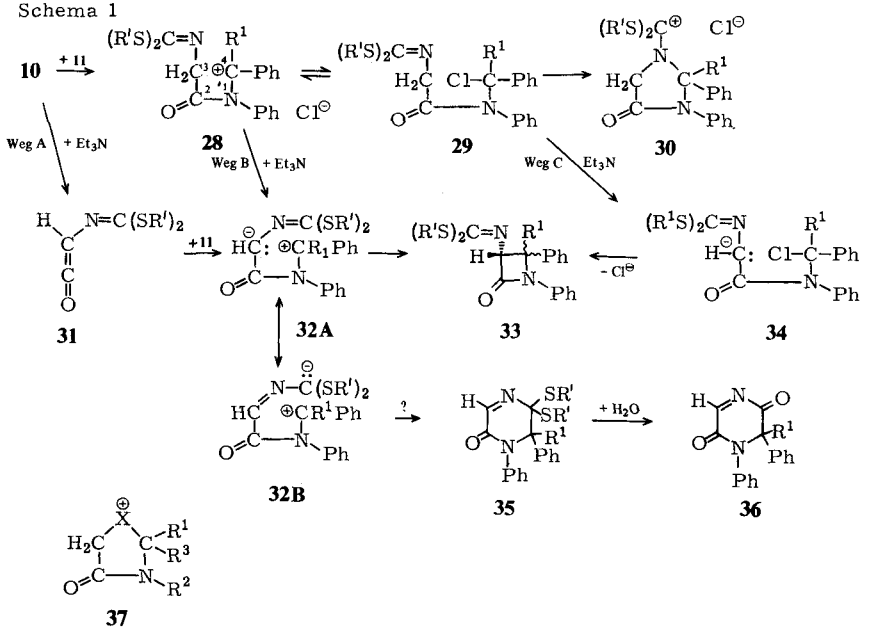
Die Aminoschutzgruppe in den Azetidinonen **12** ist – hier wie in anderen Iminodithiocarbonaten[13c] – mit in situ erzeugter Perameisensäure zu entfernen. **12a** oder **e** ergaben mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure das 3-Amino-2-azetidinon **26**, das als *N*-Phenoxyacetyl-Derivat **27** (Ausbeute 56%) charakterisiert wurde.

Diskussion der Ergebnisse

Der Mechanismus der β-Lactam-Bildung aus Säurechloriden und Iminen[3,28] bietet trotz zahlreicher experimenteller – vor allem stereochemischer Ergebnisse – noch immer ein verwirrendes, wenn nicht widersprüchliches Bild. Mehrere Reaktionen konkurrieren um die Produktbildung; ihr Ausmaß hängt nicht nur von der Struktur der Edukte, sondern sehr empfindlich auch von den Reaktionsbedingungen ab[29].

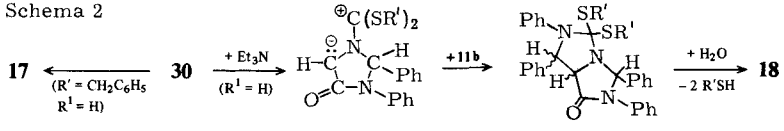
Demnach läßt sich für die Umsetzung der Säurechloride **10** mit Iminen das Reaktionsschema 1 aufstellen. Weg B verläuft über das Acylammoniumchlorid **28**, welches im Gleichgewicht mit dem α-Chloracylamid **29**[30] steht. Deprotonierung von **28** führt

Schema 1



zum Zwitterion **32**, diejenige von **29** zum γ-Chlorcarbanion **34** (Weg C); beide ergeben – wenngleich mit unterschiedlichem Diastereomerenverhältnis – das β-Lactam **33**. Außerdem wird das Säurechlorid **10** zum Keten **31** deprotoniert; dieses vereinigt sich unmittelbar mit dem Imin **11** zum Zwitterion **32**[31,32] (Weg A). Aus der Tatsache, daß α-Heterosubstituenten am Säurechlorid die β-Lactamausbeuten erhöhen[33] und daß das Ausmaß und die Richtung der – oft contrathermodynamischen[29,34] – Diastereoselektivität weitgehend von den Substituenten R^1 an C-4 bestimmt werden, schloß man, daß unter Standardbedingungen im allgemeinen Weg B vorherrscht und weiterhin, daß überbrückte Kationen des Typs **37** die stereochemischen Weichen stellen. Eine entsprechende Nachbargruppenbeteiligung der Bis(alkylthio)methylenamino-Gruppe führt das Addukt **28** jedoch in die „Falle", denn die Ausbildung einer C – N-σ-Bindung, verbunden mit einer wirksamen Stabilisierung der positiven Ladung, machen die Schließung des Fünfrings irreversibel: Der *S*-Ester **17** geht aus der Hydrolyse von **30** ($R' = CH_2C_6H_5$, R^1 = H) hervor. Die Deprotonierung von **30** ergibt das (cyclische) Azomethinylid **38**, welches ein zweites Molekül **11b** zu **39** addiert; Hydrolyse von **39** (bei der Aufarbeitung) liefert das bicyclische Dion **18**.

Schema 2



Demnach wird man nennenswerte Ausbeuten an β-Lactam nur dann erwarten können, wenn raumerfüllende Gruppen am Stickstoff und an C-4 in **28** die Ausbildung des

Fünfringes verlangsamen. Damit erklärt sich die wachsende Ausbeute an **12** mit der Vergrößerung des Alkylrestes R' (siehe Tabelle 1). In Betracht zu ziehen ist außerdem noch die Cyclisierung des Betains **32** zum Sechsring **35** formal aus der Grenzform **B**. Wir fanden zwar keine Dihydropyrazine **35** noch Dioxo-Verbindungen des Typs **36**, doch möchten wir diesen Reaktionsweg nicht ausschließen, weil wir bezweifeln, daß **35** oder **36** die beschriebene Aufarbeitung unzersetzt überstehen würden.

Die Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* durch Sachmittel (Ho 577/2) unterstützt. Herrn Dr. *G. Remberg* danken wir für die Aufnahme der Massenspektren und für die Hilfe bei deren Interpretation.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. – Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 157 G und die ^{1}H-NMR-Spektren mit den Geräten Varian A 60 oder A 100 (Tetramethylsilan als innerer Standard) aufgenommen. – Dichlormethan wurde über Phosphorpentoxid, Tetrahydrofuran (THF) über Natrium, und Lithiumtetrahydridoaluminat, getrocknet. – Die chromatographischen Reinigungen wurden in wassergekühlten Glassäulen (100 × 3 cm oder 100 × 4 cm) an Aluminiumoxid (neutral) oder Kieselgel (neutral) bei Elutionsgeschwindigkeiten von 200 – 400 ml/h durchgeführt; Fraktionsmenge 20 ml. Die Fraktionen wurden auf Dünnschichtplatten Polygram ALOX N/UV$_{254}$ oder SILG/UV$_{254}$ der Fa. Macherey-Nagel mit dem zur Säulenchromatographie benutzten Fließmittel geprüft; die R_F-Werte beziehen sich darauf. Bei der Reinigung der in geringer Menge anfallenden β-Lactame **13** und **22** wurde das Säuleneluat kontinuierlich mit dem UV-Monitor ISCO Modell UA-5 analysiert.

N-[Bis(alkylthio)methylen]glycinester **8** – *Allgemeine Vorschrift:* Die Ester **8** wurden analog *N*-[Bis(methylthio)methylen]glycin-ethylester (**8a**) nach Lit.[13c] dargestellt.

N-[Bis(ethylthio)methylen]glycin-ethylester (**8c**): Alkylierung mit Ethylbromid. Ausbeute 77%; Sdp. 98 – 99 °C/0.1 Torr. – IR (Film): 1735 (C=O), 1570 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR (CCl_4): τ = 5.82 (s; CH_2), 5.85 (q) und 8.70 (t) [OC_2H_5], 6.94 (q) und 8.65 (t), 6.99 (q) und 8.74 (t) [SCH_2CH_3].

$C_9H_{17}NO_2S_2$ (235.27) Ber. C 45.90 H 7.27 Gef. C 45.92 H 7.28

N-[Bis(benzylthio)methylen]glycin-ethylester (**8d**): Alkylierung mit Benzylbromid; aus dem Rohprodukt wurde nicht umgesetztes Benzylbromid bei 50 °C/0.01 Torr abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether/Ether (50:1) über Kieselgel (neutral) filtriert. Ausbeute 70% **8d** als hellgelbes Öl. – IR (Film): 1730 (C=O), 1570 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.6 – 2.9 (m; C_6H_5), 5.80 (s; CH_2), 5.88 und 5.89 (je s; SCH_2), 5.94 (q) und 8.87 (t) [OCH_2CH_3].

$C_{19}H_{21}NO_2S_2$ (359.5) Ber. C 63.48 H 5.89 Gef. C 64.57 H 5.75

N-[Bis(isopropylthio)methylen]glycin-ethylester (**8e**): Alkylierung mit Isopropyliodid durch 8stdg. Kochen. Ausbeute 57%; Sdp. 106 – 108 °C/0.2 Torr. – IR (Film): 1740 (C=O), 1575 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR (CCl_4): τ = 5.79 (s; CH_2), 6.14 (m) und 8.64 (d) sowie 6.28 (m) und 8.66 (d) [$SCH(CH_3)_2$], 5.80 (q) und 8.77 (t) [OC_2H_5].

Kalium-N-[bis(alkylthio)methylen]glycinate **9** *und* **15** *durch Verseifung der Ester* **8**. – *Allgemeine Vorschrift:* 0.10 mol **8** wurden unter N_2 mit 5.9 g (0.105 mol) Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol 12 – 65 h bei 20 – 25 °C gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung zog man das Solvens

ab, digerierte den Rückstand mit 100 ml Ether, saugte **9** unter Feuchtigkeitsausschluß ab und trocknete i. Vak. über P_4O_{10}.

Kalium-N-[bis(methylthio)methylen]glycinat (**9a**): Aus **8a**[13c] in 65 h bei 20°C. Ausbeute 90%.

Kalium-N-(1,3-dithiolan-2-yliden)glycinat (**9b**): Aus **8b**[13c] in 65 h bei 20°C. Ausbeute 88%.

Kalium-N-[bis(ethylthio)methylen]glycinat (**9c**): Aus **8c** in 12 h bei 20°C. Ausbeute 92%.

Kalium-N-[bis(benzylthio)methylen]glycinat (**9d**): Aus **8d** in 12 h bei 20°C. Ausbeute 90%. – ^{1}H-NMR (CD_3OD): τ = 2.6–3.0 (m; 10H, C_6H_5), 5.66 (s; NCH_2), 5.80 und 5.81 (je s; SCH_2).

Kalium-N-[bis(isopropylthio)methylen]glycinat (**9e**): Aus **8e** in 15 h unter Rückflußkochen. Zur Aufarbeitung nahm man den Rückstand mit 100 ml Benzol auf, dekantierte vom Ungelösten, zog das Solvens ab und digerierte mit 200 ml Petrolether (40–60°C). Ausbeute 85%.

Kalium-methylthio-N-[bis(methylthio)methylenamino]acetat (**15**): Aus dem entsprechenden Ethylester[13c] in 48 h bei 25°C. Ausbeute 90%.

3-[Bis(alkylthio)methylenamino]-2-azetidinone **12, 13, 14, 16** *und* **22**

Lösungen der N-[Bis(alkylthio)glycylchloride **10**

a) *Mit Chlormethylendimethylammoniumchlorid*[18]: Alle Operationen wurden unter N_2 und strengem Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Man vereinigte 0.71 g (10 mmol) absol. Dimethylformamid und 1.19 g (10 mmol) Thionylchlorid und rührte unter Erwärmen auf 50–60°C 15 min, zog das SO_2 i. Vak. ab, nahm das Salz in 25 ml absol. Dichlormethan auf, kühlte auf –40°C ab, fügte 10 mmol **9** oder **15** zu und rührte 45 min bei –30 bis –20°C.

b) *Mit Thionylchlorid:* Zu 10 mmol **9d** in 20 ml absol. Dichlormethan tropfte man bei –60°C 1.19 g (10 mmol) Thionylchlorid und ließ in 1 h auf –10°C erwärmen. (Die Methode versagte bei den schwerlöslichen Carboxylaten **9a** und **9b**.)

Die Lösungen wurden sofort weiterverarbeitet.

Umsetzungen von **10** *mit Iminen.* – *„Standardbedingungen":* Zur Lösung von 10 mmol **11** und 1.3 g (13 mmol) Triethylamin in 50 ml trockenem Dichlormethan unter N_2 tropfte man bei 20°C aus einem gekühlten (mit CO_2/Aceton) Tropftrichter in 1 h die Lösung von 10 mmol **10** und rührte noch 30 min. Zur Aufarbeitung zog man das Solvens ab, nahm den Rückstand mit 50–100 ml Benzol auf, ließ die Mischung 1 h bei 5–10°C stehen und filtrierte vom Triethylammoniumchlorid ab. Den nach dem Abziehen des Solvens verbleibenden Rückstand reinigte man durch Chromatographie über Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II–III).

3-Bis(methylthio)methylenamino-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**12a**): 2.39 g **8a** und 2.57 g *N*-(Diphenylmethylen)anilin (**11a**) wurden unter Standardbedingungen umgesetzt. Nach Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III) mit Petrolether (40–60°C)/Chloroform (1:1) gewann man 2.10 g (82%) nicht umgesetztes **11a** (R_F = 0.50) zurück und 0.502 g (12%) **12a** (R_F = 0.18) mit Schmp. 170–171°C (aus Cyclohexan). – IR (KBr): 1755 (C=O), 1563 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.4–3.0 (m; C_6H_5), 4.42 (s; 3-H), 7.50 und 8.20 (je s; SCH_3).

$C_{24}H_{22}N_2OS_2$ (418.6) Ber. C 68.87 H 5.30 Gef. C 68.67 H 5.18

3-(1,3-Dithiolan-2-ylidenamino)-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**12b**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 3.26 g **8b** und 2.57 g **11a**. Nach Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) mit Chloroform gewann man 1.92 g (74%) **11a** (R_F = 0.67) zurück und 1.10 g (26%) **12b** (R_F = 0.28) mit Schmp. 184–185°C (aus Benzol/Cyclohexan 1:2). – IR (KBr): 1750 (C=O), 1565 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.4–3.0 (m; C_6H_5), 4.95 (s; 3-H), 6.6 (mc; CH_2CH_2).

$C_{24}H_{20}N_2OS_2$ (416.6) Ber. C 69.21 H 4.84 Gef. C 69.07 H 4.84

3-[Bis(ethylthio)methylenamino]-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**12c**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 2.70 g **9c** und 2.57 g **11a**. Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II – III) mit Petrolether (40 – 60 °C)/Chloroform (2:3) ergab 1.92 g (43%) **12c** (R_F = 0.68) mit Schmp. 139 °C (aus Aceton). – IR (KBr): 1745 (C=O), 1550 cm^{-1} (N=C). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.5 – 3.3 (m; C_6H_5), 4.48 (s; 3-H), 6.99 (q), 8.70 (t) und 7.62 (q), 9.17 (t) [SCH_2CH_3].

$C_{26}H_{26}N_2OS_2$ (446.6) Ber. C 69.93 H 5.87 Gef. C 69.95 H 5.76

3-[Bis(benzylthio)methylenamino]-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**12d**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 4.06 g **9d** und 2.57 g **11a**. Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II – III) mit Petrolether (40 – 60 °C)/Chloroform (2:3) ergab 2.90 g (50%) **12d** (R_F = 0.71) mit Schmp. 108 °C (aus Methanol/Ether). – IR (KBr): 1750 (C=O), 1555 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.5 – 3.3 (m; C_6H_5), 4.49 (s; 3-H), 5.76 und 5.93 (AB-Teil, ^2J = 13 Hz), 6.38 und 6.56 (AB-Teil), ^2J = 13 Hz) [diastereotope Benzyl-H].

$C_{36}H_{30}N_2OS_2$ (570.8) Ber. C 75.76 H 5.50 Gef. C 75.67 H 5.35

3-[Bis(isopropylthio)methylenamino]-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**12e**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 1.50 g (5.50 mmol) **9e** und 1.29 g (5.0 mmol) **11a**. Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II) mit Petrolether (40 – 60 °C/Chloroform (1:1) ergab 1.09 g (47%) **12e** (R_F = 0.81) mit Schmp. 148 – 149 °C (aus Cyclohexan). – IR (KBr): 1758 (C=O). 1534 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.3 – 3.1 (m; C_6H_5), 4.30 (s; 3-H), 6.25 (hept, J = 7 Hz), 8.64 (d) und 8.66 (d) [*E*-$SCH(CH_3)_2$], 6.85 (hept), 8.97 (d) und 9.16 (d) [*Z*-$SCH(CH_3)_2$].

$C_{27}H_{30}N_2OS_2$ (464.7) Ber. C 70.09 H 6.55 Gef. C 70.28 H 6.35

3-[Bis(methylthio)methylenamino]-4-methylthio-1,4-diphenyl-2-azetidinon (**14a**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 2.39 g **9a** und 2.27 g *N*-(Phenyl)thiobenzimidsäure-*S*-methylester[21] (**11c**). Chromatographie über Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) mit Petrolether (40 – 60 °C)/Chloroform (1:1) ergab 0.25 g (6.5%) **14a** (nur ein Isomeres, R_F = 0.34) mit Schmp. 160 °C (aus Cyclohexan) und 2.07 g (89%) nichtumgesetztes **11c** (R_F = 0.67). Aus den ersten Fraktionen gewann man 0.04 g *Tetrakis(methylthio)ethylen* (**40**) mit Schmp. 59 – 60 °C (Lit.[19]: 61.5 °C); ^{1}H-NMR in CCl_4: τ = 7.83. Zur Kontrolle rührte man eine Lösung von **10a** mit wasserfreiem K_2CO_3 3 h bei 20 °C. Als Hauptprodukt entstand **40** (dünnschichtchromatographisch ermittelt). – IR (KBr) von **14a**: 1752 (C=O), 1570 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von **14a**: τ = 2.1 – 2.9 (m; C_6H_5), 4.48 (s; 3-H), 7.45 (s; *E*-SCH_3), 8.30 (s; *Z*-SCH_3), 7.85 (s; 4-SCH_3).

3-[Bis(isopropylthio)methylenamino]-4-methylthio-1,4-diphenyl-2-azetidinon (**14e**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 3.00 g **9e** und 2.27 g **11c**. Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II) mit Petrolether (40 – 60 °C)/Chloroform (1:1) ergab neben 2.00 g (88%) **11c** 0.44 g (10%) **14e** (nur ein Isomeres, R_F = 0.35) mit Schmp. 103.5 – 104 °C (aus Methanol). – IR (KBr): 1757 (C=O), 1570 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.1 – 2.9 (m; C_6H_5), 4.37 (s; 3-H), 7.87 (s; SCH_3), 6.24 (hept) und 8.60 (d) [*E*-$CH(CH_3)_2$], 6.95 (hept), 8.02 (d) und 9.25 (d) [*Z*-$CH(CH_3)_2$].

$C_{23}H_{28}N_2OS_3$ (444.7) Ber. C 62.13 H 6.35 Gef. C 62.23 H 6.29

3-[Bis(methylthio)methylenamino]-3-methylthio-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**16**): Dargestellt unter Standardbedingungen aus 2.10 g (8.0 mmol) **15** und 1.85 g (7.2 mmol) **11a**. Das Rohprodukt (3.9 g) stellte man mit 25 ml Pentan/Chloroform (1:2) zur Kristallisation und erhielt 1.03 g **16** mit Schmp. 170 °C (aus Methanol). Den Rückstand der Mutterlauge chromatographierte man über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II) mit Petrolether (40 – 60 °C)/Chloroform

(1:2) und erhielt 0.46 g (25%) **11a** und weitere 1.30 g **16** (R_F = 0.55); Gesamtausbeute: 3.33 g (70%) **16**. – IR (KBr): 1752 (C=O), 1547 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.2–3.0 (m; C_6H_5), 7.74, 7.75 und 7.87 (s; SCH_3).

$C_{25}H_{24}N_2OS_3$ (464.7) Ber. C 64.72 H 5.20 Gef. C 64.89 H 5.25

Umsetzung von **9c** *mit N-Benzylidenanilin* (**11b**): Im Rohprodukt der Umsetzung von 2.70 g **9c** mit 1.81 g **11b** unter Standardbedingungen war IR-spektroskopisch kein **13c** nachweisbar. Durch Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II–III) mit Petrolether (40–60°C)/Chloroform (2:3) isolierte man 0.39 g (16%) *3,4,7,8-Tetraphenyl-1,3,7-triazabicyclo[3.3.0]octan-2,6-dion* (**18**) als Diastereomerengemisch mit R_F = 0.27. Aus Methanol kristallisierte ein Diastereomeres mit Schmp. 243°C aus. – IR (KBr): 1710 und 1720 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.5–3.0 (m; C_6H_5), 3.17 (s; 8-H), 4.35 und 5.27 (AB-Teil, J = 9 Hz; *cis*-4-H und 5-H). – MS (70eV): *m/e* = 445 (100%, M^+), 326 (75%, $M^+ - C_6H_5N{=}C{=}O$), 207 (30%, $M^+ - 2 \times C_6H_5NCO$), 181 (91%, $C_{13}H_{11}N^+$), 180 (90%, $C_{13}H_{30}N^+$), 132 (53%, $C_8H_6NO^+$), 119 (41%, $C_6H_5N{=}C{=}O^+$), 91 (65%, $C_7H_7^+$), 77 (100%, $C_6H_5^+$).

$C_{29}H_{23}N_3O_2$ (445.5) Ber. C 78.27 H 5.12 Gef. C 78.21 H 5.16

In der Mutterlauge ließ sich noch ein anderes Diastereomeres von **18** nachweisen. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.3–3.0 (m; C_6H_5). 3.18 (s; 8-H), 4.32 und 5.86 (AB-Teil, J = 2 Hz; *trans*-5-H und 4-H).

Umsetzung von **10c** *mit* **11b**: Man tropfte die Lösung von **10c** (s. oben) zur siedenden Lösung von 1.81 g **11b** und 1.2 g (12 mmol) Triethylamin in 20 ml Benzol. Zweimalige Chromatographie (Bedingungen wie voranstehend) lieferte 37 mg (1.1%) *trans-3-[Bis(ethylthio)methylenamino]-1,4-diphenyl-2-azetidinon* (**13c**) mit R_F = 0.47 und Schmp. 104°C (aus Methanol) sowie 178 mg (8%) der drei Diastereomeren von **18** (R_F = 0.38 und 0.28).

13c: IR (KBr): 1745 (C=O), 1550 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.5–3.1 (m; C_6H_5), 4.99 und 5.01 (AB-Teil, J = 2.0 Hz; *trans*-3-H), 6.94 (q) und 8.72 (t), 6.96 (q) und 8.72 (t) [SCH_2CH_3].

$C_{20}H_{22}N_2OS_2$ (370.5) Ber. C 64.84 H 5.98 Gef. C 64.70 H 5.80

„Drittes Isomeres" von **18**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.3–3.0 (m; C_6H_5 und 8-H), 4.39 und 5.00 (AB-Teil, J = 10 Hz; *cis*-5-H und 4-H).

Umsetzung von **9d** *mit* **11b**: Unter Standardbedingungen wurden 3.69 g **9d** mit 1.81 g **11b** umgesetzt. Chromatographie über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II–III) mit Petrolether (40–60°C)/Chloroform (2:3) ergab 34 mg (0.7%) *trans-3-[Bis(benzylthio)methylenamino]-1,4-diphenyl-2-azetidinon* (**13d**) mit R_F = 0.47 als viskoses Öl neben 271 mg (7%) *4-Oxo-2,3-diphenyl-1-imidazolidin(thiocarbonsäure)-S-benzylester* (**17**) mit R_F = 0.33 und Schmp. 190°C (aus Ethanol/Aceton).

13d: IR (Film): 1745 (C=O), 1575 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR (C_5D_6): τ = 2.5–3.3 (m; C_6H_5), 4.92 und 5.14 (AB-Teil, J = 2.0 Hz; 3-H und 4-H), 4.92 und 5.14, 5.78 und 5.98 (je AB-Teil, ^2J = 13 Hz; je diastereotope Benzyl-CH_2).

17: IR (KBr): 1690 (N–C=O), 1640 cm^{-1} (S–C=O). – ^{1}H-NMR [$(CD_3)_2SO$]: τ = 2.4–3.0 (m; C_6H_5), 3.18 (s; 2-H), 5.42 und 5.68 (AB-Teil, J = 16 Hz; 5-CH_2), 5.90 (s; Benzyl-CH_2). – MS (70eV): *m/e* = 388 (20%, M^+), 2.97 (25%, $M^+ - C_7H_7$), 265 (14%, $M^+ - C_7H_7S$), 237 (10%, $M^+ - C_7H_7SCO$), 182 (21%, $C_6H_5CHNHC_6H_5^+$), 180 (20%, $C_{13}H_{10}N^+$), 119 (50%, $C_6H_5N{=}C{=}O$).

$C_{23}H_{20}N_2O_2S$ (388.5) Ber. C 71.11 H 5.19 Gef. C 71.05 H 5.25

In einem weiteren Versuch arbeitete man in siedendem Benzol (wie unter **13c** beschrieben) und erhielt nach 2maliger Chromatographie (gleiche Bedingungen wie für **13c**) 73 mg (1.5%) **13d** und 92 mg (4%) **18** (Diastereomeren-Gemisch).

3-Methyl-2-(tritylthiomethylenamino)crotonsäure-ethylester[5] (**21a**): Zur Suspension von 1.12 g (10 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 10 ml absol. THF tropfte man bei −20 °C 1.87 g (10 mmol) 5,5-Dimethyl-2-thiazolin-4-carbonsäure-ethylester[35], rührte 20 min bei −10 bis −20 °C, fügte 3.23 g (10 mmol) Tritylbromid zu und rührte 10 h bei 25 °C. Zur Aufarbeitung destillierte man das Solvens i. Vak. ab, nahm in 50 ml absol. Benzol auf, ließ 1 h bei 10 °C stehen und saugte die ausgefallenen Salze ab. Das von Benzol befreite Rohprodukt (4.2 g) wurde direkt weiter umgesetzt. Nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum bestand das Rohprodukt aus **21a** und **21b** im Verhältnis 3:1. – IR (CCl_4) von **21a/21b**: 1715 (C=O), 1620 (C=C) und 1580 cm^{-1} (S−C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von **21a**: τ = 2.05 (s; S−CH=N). ^{1}H-NMR von **21b**: τ = 1.70 (s; S−CH=N), 4.45 [s; $CH(C_6H_5)_2$].

2-⟨trans-3-[Bis(ethylthio)methylenamino]-2-oxo-4-(tritylthio)azetidin-1-yl⟩-3-methylcrotonsäure-ethylester (**22c**): 4.2 g **21** (Rohprodukt) und 2.45 g **9c** wurden unter Standardbedingungen umgesetzt. Chromatographie über 300 g neutrales Kieselgel mit Petrolether/Ether (1:3) ergab 220 mg (3.6%) **22c** (R_F = 0.49) als hellgelbes Öl. – IR (Film): 1755 (C=O), 1710 (C=O, konj.), 1550 (C=N), 1640 cm^{-1} (C=C, schwach). – ^{1}H-NMR (CD_3NO_2): τ = 2.72 (s; 3 C_6H_5), 4.73 und 5.20 (je d, *J* = 1.5 Hz; *trans*-3-H und 4-H), 6.01 (q) und 8.60 (t) [OCH_2CH_3], 6.83 (q; aufgespalten) und 8.87 (t) [SCH_2CH_3], 7.15 (q) und 8.94 (t) [SCH_2CH_3] 7.72 und 8.08 (je s; CH_3).

$C_{34}H_{38}N_2O_3S_3$ (618.88) Ber. C 65.98 H 6.19 Gef. C 65.61 H 6.27

Daneben isolierte man 15 mg nicht reines **23c** (R_F = 0.40) als gelbes Öl. – IR (Film): 1755 (C=O), 1710 (C=O), konj.), 1555 (C=N), 1630 cm^{-1} (C=C, schwach). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.40–3.10 (m), 4.51 (s; CH), 4.67 und 4.86 (je d, *J* = 2 Hz; *trans*-3-H und 4-H), 6.00 (q) und 8.68 (t) [OCH_2CH_3], 6.92 (q) und 8.76 (t) sowie 7.01 (q) und 8.88 (t) [SCH_2CH_3], 7.85 und 8.12 (je s; CH_3).

2-⟨trans-3-[Bis(benzylthio)methylenamino]-2-oxo-4-(tritylthio)azetidin-1-yl⟩-3-methylcrotonsäure-ethylester (**22d**): 4.2 g **21** (Rohprodukt) und 3.69 g **9d** wurden unter Standardbedingungen umgesetzt. Chromatographie über 300 g neutrales Kieselgel mit Petrolether/Ether (1:3) lieferte 310 mg (4.1%) **22d** (R_F = 0.52) mit Schmp. 144 °C (aus Isopropylalkohol). – IR (KBr): 1770 (C=O), 1720 (C=O, konj.), 1630 (C=C, schwach), 1560 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.50–3.0 (m, 5 C_6H_5), 4.76 und 5.18 (je d, *J* = 1.5 Hz; *trans*-3-H und 4-H), 5.62 und 5.77 (AB-Teil, ^2J = 12.5 Hz; diastereotope Benzyl-CH_2), 6.02 (q) und 9.01 (t) [OCH_2CH_3] 7.80 und 8.10 (je s; CH_3).

$C_{44}H_{42}N_2O_3S_3$ (743.029) Ber. C 71.13 H 5.70 Gef. C 71.21 H 5.66

3-[Bis(ethylthio)methylenamino]-3-methyl-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**25**): Zur Lösung von 0.89 g (2.0 mmol) **12c** in 5 ml THF fügte man bei −60 °C unter N_2 0.23 g (2.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat und tropfte nach 5 min 0.29 g (2.0 mmol) Methyliodid in 5 ml THF zu. Nach dem Erwärmen auf Raumtemp. fügte man 1 Tropfen Essigsäure zu, zog alles Solvens ab und kristallisierte aus Methanol um. Man erhielt 0.75 g (81%) **25** mit Schmp. 116 °C. – IR (KBr): 1755 (C=O), 1580 cm^{-1} (C=N). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.4–3.1 (m; C_6H_5), 7.0–7.6 und 8.7–9.0 (je m, durch Inversion verbreitert; SC_2H_5), 8.78 (s; CH_3).

$C_{27}H_{28}N_2OS_2$ (460.7) Ber. C 70.40 H 6.13 Gef. C 70.62 H 6.19

3-Amino-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon (**26**): Zu 440 mg (1.05 mmol) **12a** in 2.0 ml 98proz. Ameisensäure fügte man 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat und bei 5 °C 775 mg (6.8 mmol) 30proz. Wasserstoffperoxid. Man rührte noch 3 h bei dieser Temp., dann 17 h bei 15 °C, zog das

Solvens bei ca. 15 Torr ab (Badtemp. max 40°C), fügte 5 ml Wasser zu und engte erneut zur Trockene ein. Den Rückstand nahm man mit 10 ml eiskaltem Wasser und 400 mg 25proz. Ammoniak auf, saugte ab und erhielt 326 mg (99%) **26** als amorphes Pulver, verunreinigt durch etwas Formamid (IR: 1690 cm^{-1}). – IR (KBr): 3400 (NH_2), 1750 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.3 – 3.0 (m; C_6H_5), 4.23 (s; 3-H), 8.4 (breites s; tauscht mit D_2O aus; NH_2). – Zur Charakterisierung acylierte man 280 mg (0.89 mmol) **26** mit 200 mg (1.18 mmol) Phenoxyacetylchlorid und 200 mg Pyridin in 2 ml CH_2Cl_2 und erhielt nach der üblichen Aufarbeitung 224 mg (56%) *3-(Phenoxyacetylamino)-1,4,4-triphenyl-2-azetidinon* (**27**) mit Schmp. 177°C (aus Methanol). – IR (KBr): 3410 (NH), 1745 (Lactam-C=O), 1693 cm^{-1} (NHC=O). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2.3 – 3.1 (m; C_6H_5), 3.30 (d, J = 10 Hz; NH), 4.05 (d; 3-H), 5.57 und 5.80 (AB-Teil, ^2J = 14 Hz; OCH_2).

$C_{29}H_{24}N_2O_3$ (448.5) Ber. C 77.66 H 5.39 Gef. C 77.59 H 5.53

Bei einem analogen Versuch mit **12c** (jedoch 8 h bei 0 – 10°C und 2 h bei 20°C) erhielt man in 91proz. Ausbeute **26**.

---

[1] III. Mitteilung: *E. Raude* und *D. Hoppe*, Angew. Chem. **89**, 553 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 544 (1977).

[2] Diese Veröffentlichung enthält Teile von: *D. Hoppe*, Habilitationsschrift Univ. Göttingen 1977; *E. Raude*, Dissertation Göttingen 1977.

[3] Neuere Übersichten: [3a] *N. S. Isaacs*, Q. Rev., Chem. Soc. **6**, 181 (1976). – [3b] *A. K. Mukerjee* und *A. K. Singh*, Tetrahedron, **34**, 1731 (1978). – [3c] *P. G. Sammes*, Chem. Rev. **76**, 113 (1976).

[4] [4a] *A. K. Bose, B. Anjaneyulu, S. K. Bhattacharya* und *M. S. Manhas*, Tetrahedron, **23**, 4769 (1967). – [4b] *A. K. Bose, G. Spiegelman* und *M. S. Manhas*, J. Am. Chem. Soc. **90**, 4506 (1968).

[5] Vgl. auch: *M. Kloft* und *D. Hoppe*, Tetrahedron Lett. **1977**, 2141.

[6] [6a] *R. A. Firestone, N. S. Maciejewicz, R. W. Ratcliffe* und *B. G. Christensen*, J. Org. Chem. **39**, 437 (1974). – [6b] *R. A. Firestone, N. S. Maciejewicz* und *B. G. Christensen*, J. Org. Chem. **39**, 3384 (1974). – [6c] *N. G. Steinberg, R. W. Ratcliffe* und *B. G. Christensen*, Tetrahedron Lett. **1974**, 3567.

[7] Zur thermodynamisch kontrollierten Epimerisierung über die Anionen von Imidsäuretrimethylsilylestern siehe die folgenden Literaturzitate: [7a] Übersicht: *H. Vanderhaeghe, P. Claes, E. Roets* und *R. Busson* in Stereoselective Synthesis of Natural Products *(W. Bartmann* und *E. Winterfeldt)* 1. Aufl., S. 169, Workshop Conferences Hoechst, Vol 7, Amsterdam – Oxford 1979. – [7b] *A. Vlietinck, E. Roets, P. Claes, G. Janssen* und *H. Vanderhaeghe*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1973**, 937. – [7c] *P. J. Claes, G. Janssen* und *H. Vanderhaeghe*, Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther. **12**, 521 (1977).

[8] Zur Konfigurationsumkehr durch nucleophile Substitution mit Azid siehe: *R. Lattrell* und *G. Lohaus*, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 901 (1974).

[9] *R. Reiner* und *P. Zeller*, Helv. Chim. Acta, **57**, 195 (1968).

[10] *I. Hoppe* und *U. Schöllkopf*, Chem. Ber. **109**, 482 (1976).

[11] *D. Hoppe*, unveröffentlichte Ergebnisse.

[12] [12a] *P. H. Bentley* und *J. P. Clayton*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1974**, 278. – [12b] *P. H. Bentley* und *J. P. Clayton* in Recent Advances in the Chemistry of β-Lactam Antibiotics *(J. Elks)*, 1. Aufl., S. 68, Special Publication No. 28, Chemical Society, London 1977. – [12c] *P. H. Bentley, J. P. Clayton, M. O. Boles* und *R. J. Girven*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1979**, 2455.

[13] [13a] *D. Hoppe*, Angew. Chem. **87**, 449 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 424 (1975). – [13b] *D. Hoppe*, Angew. Chem. **87**, 450 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 426 (1975). – [13c] *D. Hoppe* und *L. Beckmann*, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 2066; voranstehend.

[14] Während Methylisocyanid leicht durch Lithiumdiisopropylamid metalliert wird[15], ist *N*-(Methylimino)dithiokohlensäure-diethylester unter diesen Bedingungen inert: *D. Hoppe* und *L. Beckmann*, unveröffentlichte Ergebnisse.

[15] Übersicht: *U. Schöllkopf*, Angew. Chem. **89**, 351 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 339 (1977).

[16] *C. Metzger* und *R. Wegler*, Chem. Ber. **101**, 1120 (1968).
[17] *D. F. Sullivan, D. I. C. Scopes, A. F. Kluge* und *J. A. Edwards*, J. Org. Chem. **41**, 1112 (1976).
[18] *H. H. Bosshard* und *H. Zollinger*, Helv. Chim. Acta, **42**, 1659 (1959).
[19] *B. Fetkenheuer, H. Fetkenheuer* und *H. Lecus*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **60**, 2528 (1927).
[20] Vermutlich verläuft die Zersetzung von **10a** über Bis(methylthio)carben; vgl. Lit.[20a] und Lit.[20b]. – [20a] *U. Schöllkopf* und *E. Wiskott*, Liebigs Ann. Chem. **694**, 44 (1966). – [20b] *D. M. Lemal* und *E. H. Banitt*, Tetrahedron Lett. **1964**, 245.
[21] *P. May*, J. Chem. Soc. **103**, 2274 (1913).
[22] In Analogie zu Befunden von Bose und Mitarbeitern dürfte den 2-Azetidinonen **14** die *E*-Konfiguration zukommen; vgl.: *A. K. Bose, B. Dayal, H. P. S. Chawla* und *M. S. Manhas*, Tetrahedron Lett. **1972**, 2823.
[23] Vgl. z. B: *P. Baudet, M. Calin* und *E. Cherbuliez*, Helv. Chim. Acta, **48**, 2023 (1965).
[24] *H. W. Thompson* und *D. A. Jameson*, Spectrochim. Acta, Part A, **13**, 236 (1958).
[25] *A. Bertho* und *G. Rödl*, Chem. Ber. **92**, 2218 (1959).
[26] Die Formeln stellen lediglich plausible Bruchstücke dar; darüber, ob die Kationen Umlagerungen eingehen, soll dadurch keine Aussage getroffen werden.
[27] Die *trans*-Stellung von H-3 und H-4 folgt aus der Kopplungskonstanten $^3J = 1.5 - 2.0$ Hz im ^{1}H-NMR-Spektrum[3].
[28] Zusammenfassung: *A. K. Bose, B. Ram* und *M. S. Manhas* in Lit.[7a], dort S. 181.
[29] Zur Diskussion der Reaktionswege bei der Umsetzung von Azidoacetylchlorid mit Aldiminen und zu den stereochemischen Konsequenzen vgl.: *T. W. Doyle, B. Belleau, B. Y. Luh, C. F. Ferrari* und *M. P. Cunningham*, Can. J. Chem. **55**, 468 (1977).
[30] Vgl. z. B.: [30a] *A. K. Bose, G. Spiegelman* und *M. S. Manhas*, Tetrahedron Lett. **1971**, 3167. – [30b] *F. Duran* und *L. Ghosez*, Tetrahedron Lett. **1979**, 245.
[31] *R. Huisgen, B. A. Davis* und *M. Morikawa*, Angew. Chem. **80**, 802 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 826 (1968).
[32] Betaine des Typs **32** wurden durch Abfangreaktionen nachgewiesen. – [32a] Übersicht: *A. K. Mukerjee* und *R. C. Srivastava, Synthesis*, **1973**, 327. – [32b] *D. Bellus*, Helv. Chim. Acta, **58**, 2509 (1975) sowie Lit.[31].
[33] *A. K. Bose, Y. H. Chiang* und *M. S. Manhas*, Tetrahedron Lett. **1971**, 4091.
[34] Weitere Beispiele für die ausschließliche Bildung von *cis*-3-Azido-2-azetidinonen aus Aldiminen: [34a] *J. N. Wells* und *R. E. Lee*, J. Org. Chem. **34**, 1477 (1969). – [34b] *J. Finkelstein, K. G. Holden, R. Sneed* und *C. D. Pernochok*, Tetrahedron Lett. **1977**, 1855. – [34c] *G. Just* und *T.-J. Liak*, Can. J. Chem. **56**, 211 (1978).
[35] *U. Schöllkopf* und *D. Hoppe*, Angew. Chem. **85**, 1102 (1973); Angew. Chem., Int. Engl. **12**, 1006 (1973).

[123/79]