

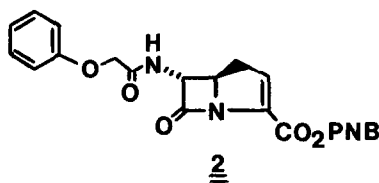
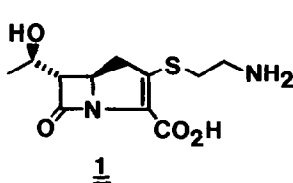
SYNTHESE FÜR OPTISCH AKTIVE (6R)-SUBSTITUIERTE (5R) CARBAPENEME

W. Koller, A. Linkies, H. Pietsch, H. Rehling und D. Reuschling*

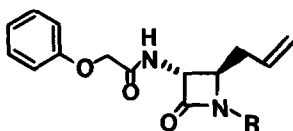
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D 6230 Frankfurt (Main) 80

Abstract: The synthesis of an enantiomerically pure (5R, 6R)-carbapenem 2 is described. The key step consists of a stereospecific C-C-coupling in 4-position of the lactam 1 by means of cuprates.

Seit der Entdeckung des β -Lactam-Antibiotikums Thienamycin 1¹⁾, das eine hohe antibakterielle Aktivität und ein breites Wirkungsspektrum besitzt, wird in vielen Arbeitsgruppen an Synthesen gearbeitet, die einen einfachen - wenn möglich stereoselektiven - Zugang zum Carbapenemringsystem gestatten.²⁾ Hier möchten wir über eine stereoselektive Darstellung des (5R, 6R)-(+)-Phenoxy-acetylaminocarbapenems 2 berichten.



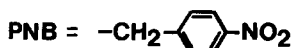
Aus dem sterisch einheitlichen β -Lactam 3 erhält man durch Addition von Glyoxylsäuresalzen und nachfolgender Veresterung mit 4-Nitro-benzyl-bromid Verbindung 4 in 75-85-proz. Ausbeute.³⁾ Die Umwandlung in das Phosphoran 5 geschieht mit der üblichen Standardmethode⁴⁾ (2 Äqu. SOCl_2/TEA , CH_2Cl_2 ;



3 R = H

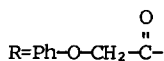
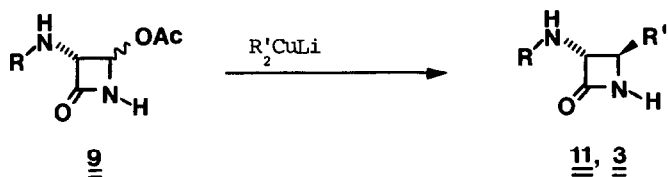
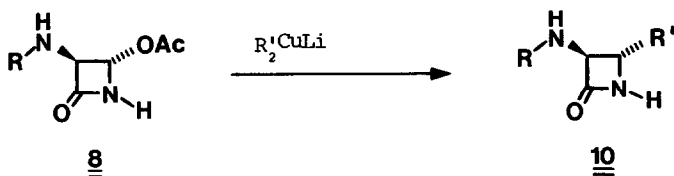
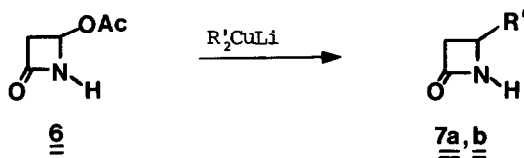
4 R = $\text{CH}(\text{OH})\text{-CO}_2\text{PNB}$

5 R = $\text{C}(\text{:PPh}_3)\text{-CO}_2\text{PNB}$



$-50^\circ \rightarrow 0^\circ$, 2 Stdn.; 1 Äqu. $\text{Ph}_3\text{P}/\text{TEA}$, CH_2Cl_2 , $0^\circ \rightarrow \text{RT}^\circ$, 24 Stdn. -63 %). Ozonisierung der Verbindung 5 in Gegenwart von Trifluoressigsäure⁵⁾ liefert nach reduktiver Aufarbeitung und Neutralisation mit wässriger Natriumbicarbonatlösung direkt das Carbapenem 2 [O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFE}$, -25° ; $(\text{CH}_3)_2\text{S}$; gesätt. wässr. NaHCO_3 - Schmp. 135° , $\alpha_D^{25} = +26.8^\circ$ ($c=1$, CH_2Cl_2) - 20-60 %]. Verbindung 2 ist wenig stabil; eine Spaltung des PNB-esters ohne gleichzeitige Zerstörung des Ringsystems war nicht möglich.⁶⁾

Das Lactam 3 ist über eine C-C-Verknüpfungsreaktion^{7,9)} aus dem substituierten 4-Acetoxy-lactam 9 und Lithium-diallyl-cuprat zugänglich. - Kürzlich wurde schon von einer anderen Arbeitsgruppe⁹⁾ die erfolgreiche Reaktion von Lithium-dibutyl-cuprat mit dem in 3-Stellung unsubstituierten 4-Acetoxy-lactam 6 zum 4-Butyl-azetidinon (2) berichtet. - Nach unseren Erfahrungen können darüber hinaus alle Cuprate eingesetzt werden, die zwischen -30° bis +10°C eine hinreichende Reaktivität und Stabilität besitzen. Maximale Ausbeuten erhält man aus 6 mit 2 Aequ. Cuprat. So liefert z.B. Lithium-diallyl-cuprat mit 4-Acetoxy-lactam 6 das Lactam 7a (2 Aequ. CuJ, 4 Aequ. Allyl-lithium⁸⁾, THF, -15°, 20 Min.; bei -30° 1 Aequ. 6 zugeben → RT, 1 Stde.); 7b ist auf die gleiche Weise aus Lithium-[di(2)hexenyl-1]-cuprat¹¹⁾ und 6 zugänglich (2 Aequ. Cuprat, 1 Aequ. 6, THF, -40° → RT, 1 Stde.). Gemischte Cuprate wie Li[CH₃O-C(CH₃)₂-C≡C-Cu-R], Li[(CN)CuR] oder Li[Ø-SCuR] reagieren nicht so einheitlich wie symmetrische. Die in 3-Stellung substituierten



	<u>7a</u>	<u>7b</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>3</u>
R'	Allyl	cis-Hexenyl (1)	n-Bu	n-Bu	Allyl

Acetoxyverbindungen 8 und 9¹⁰⁾ geben mit 3 Aequ. Cuprat ausschließlich trans-substituierte Lactame^{10,12)}: aus 8 erhält man mit Lithium-dibutylcuprat in 72-proz. Ausbeute das Lactam 10 [3 Aequ. LiBu₂Cu, 1 Aequ. 8, THF, -30° → 0°, 30 Min.; Schmp. 110°, $\alpha_D^{25} = -55,2^\circ$ (CH₃OH; c=1)]; analog reagiert 9 mit dem gleichen Cuprat zu 11 [60 %, Schmp. 108-111°, $\alpha_D^{25} = +54,5^\circ$ (CH₃OH; c=1)]. Die Umsetzung von 9 mit Lithium-diallyl-cuprat führt zu Verbindung 3 [3 Aequ. Li(Allyl)₂Cu, 1 Aequ. 9, THF, -70° → 0°, 2.5 Stdn.; 32 %, Schmp. 96°, $\alpha_D^{25} = +21,5^\circ$ (CH₂Cl₂; c=1)].

Literatur und Anmerkungen:

- 1) G.Albers-Schönberg et al., J.Amer.Chem.Soc. 100, 6491 (1978).
- 2) z.B. Minoru Hatanaka, Yu-ichi Yamamoto, Hajime Nitta und Toshijasu Ishimasu, Tetrah. Letters 1981, 3883; dort weitere Literatur.
- 3) Nach der Addition von HO(EtO)CH-CO₂PNB an 3 [analog J. Amer.Chem.Soc. 100, 8214 (1978).] muß Verbindung 4 einer verlustreichen Reinigungsoperation unterworfen werden. Bequemer ist Verbindung 4 mit folgendem - auch bei anderen Lactamen anwendbaren - Verfahren zugänglich:
10 mMol 3, 11 mMol Glyoxylsäurehydrat und 12 mMol Dicyclohexylethylamin werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und 1.5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fügt man 12 mMol p-Nitrobenzylbromid hinzu und rührt weitere 20 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach der Aufarbeitung erhält man 3.5-4 g (75-85 %) der Verbindung 4.
- 4) R.Scartazzini, H.Peter, H.Bickel, K.Heusler und R.B. Woodward, Helv. Chim. Acta 55, 408 (1972).
- 5) I.Ernest, J.Costeli, C.W. Greengrass, W.Holick, D.E.Jackman, H.R.Pfaendler und R.B.Woodward, J.Amer.Chem.Soc. 100, 8214 (1978).
- 6) D.H.Shih und R.W.Ratcliffe, J.Med.Chem. 24, 641 (1981).
M.Narisada, S.Uyeo und W.Nagata "Abstracts of Papers",
1976 National Meeting of the American Chemical Society,
Miami Beach, FL, Sept 1978; American Chemical Society:
Washington, DC, 1978; Abstr. MEDI 13.
- 7) C-C-Verknüpfung in der 4-Position von β -Lactamen:
T.Kametani, S.Hirata, H.Nemoto, M.Ihara und K.Fukumoto, Heterocycles 12, 523 (1979); T.Kametani, T.Honda, J.Sasaki, H.Terasawa, Y.Nakayama und K.Fukumoto, Heterocycles 14, 575 (1980); T.Kametani, T.Honda, A.Nakayama und K.Fukumoto, Heterocycles 14, 1967 (1980); T.Kametani, T.Honda, J.Sasaki, H.Terasawa und K.Fukumoto, J.Chem.Soc. 1981, 1884; J.Ernest, Tetrahedron 33, 547 (1977); M.D.Bachi, O.Goldberg und A.Gross, Tetrahedron Letters 1978, 4167; S.Oida, A.Yoshida und E.Ohki,

- Chem.Pharm.Bull. 28, 3494 (1980); H.Onoue, M.Narisada, S.Uyeo, H.Matsumura, K.Okada, T.Yano und W.Nagata, Tetrah.Letters 1979, 3867; C.W.Greengrass, D.W.T.Hoople, Tetrah.Letters 1981, 1161; Fußnote 9).
- 8) Allyl-lithium zur Herstellung des Cuprats wurde aus Allyl-phenyl-ether gewonnen: J.J.Eisch, A.M.Jacobs, J.Org.Chem. 28, 2145 (1963).
- 9) T.Kobayashi, N.Ishida und T.Hiraoka, Chem.Comm. 1980, 736.
- 10) A.Suarato, P.Lombardi, C.Galliani und G.Franceschi, Tetrah.Letters 1978, 4059.
- 11) A.Alexakis, G.Cahiez und J.F.Normant, J.Organometal.Chem. 177, 293 (1979).
- 12) Fußnote 9), dort Fußnote †

Physikalische Daten:

- 2: δ (DMSO- d_6), 2.9 (m, 1H, H1a), 3.0 (m, 1H, H1b), 4.3 (m, 1H, H5), 4.55 (s, 2H, OCH₂-CO), 5.05 (dd, 1H, J=3.5 u. 8Hz, H6), 5.4 (m, 2H, OCH₂-Ar), 6.6 (m, 1H, H2), 6.9-8.3 (m, 9H, Ar), 9.01 (d, 1H, J=8Hz, NH).
- 3: δ (CDCl₃), 2.5 (m, 2H, CH₂-CH=), 3.7 (m, 1H, H4), 4.5 (s, 2H, OCH₂), 4.7 (dd, 1H, J=2 u. 8.5Hz, H3), 5.0-5.25 (m, 2H, CH=CH₂), 5.8 (m, 1H, CH=CH₂), 6.6 (br, 1H, H1), 6.85-7.4 (m, 5H, Ar), 7.6 (d, 1H, J=8.5Hz, NH-C3).
- 4: Ausgewählte Daten: δ (CDCl₃), 2.4 u. 2.6 (m, 2H, CH₂-CH=), 4.0 u. 4.1 (m, 1H, H4), 4.5 (2 Signale, 2H, OCH₂CO), 4.6 u. 4.7 (m, 1H, H3), 5.35 (2 Signale, 2H, OCH₂-Ar), 5.75 (m, 1H, CH=CH₂).
- 7a: δ (CDCl₃), 2.4 (m, 2H, CH₂-CH=), 2.6 (m, 1H, H3a), 3.1 (ddd, 1H, J=2.5 u. 15 Hz, H3b), 3.7 (m, 1H, H4), 4.95-5.3 (m, 2H, CH=CH₂), 5.75 (m, 1H, CH=CH₂), 6.5 (br, 1H, NH).
- 7b: δ (CDCl₃), 0.9 (t, 3H, CH₃), 1.2-1.45 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃), 2.1 (m, 2H, =CH-CH₂), 2.7 (ddd, 1H, J=1.6, 2.5 u. 15Hz, H3a), 3.25 (ddd, 1H, J=1.6, 5 und 15Hz, H3b), 4.45 (m, 1H, H4), 5.3-5.8 (m, 2H, 2x-CH=), 6.3 (br, 1H, NH).
- 10: δ (CDCl₃), 0.95 (t, 3H, CH₃), 1.1-1.95 (m, 6H, (CH₂)₃-CH₃), 3.65 (m, 1H, H4), 4.55 (s, 2H, OCH₂), 4.7 (dd, 1H, J=2 u. 8.5Hz, H3), ~7 (br, 1H, H1), 6.9-7.55 (m, 5H, Ar), 7.85 (d, 1H, J=8.5Hz, NH-C3).

(Received in Germany 19 January 1982)