

Auswirkungen der Substituenten am Imin auf die [2+2]-Cycloaddition mit Ketenen**

Claudio Palomo*, Jesus M. Aizpurua*, Marta Legido, Regina Galarza, Pere M. Deya, Jacques Dunoguès, Jean Paul Picard, Alfredo Ricci und Giancarlo Seconi

Die Cycloaddition von Iminen mit Ketenen (aus Säurechloriden mit tertiären Aminen erzeugt) ist einer der gebräuchlichsten Wege zu β -Lactamen^[1]. In nahezu allen Untersuchungen wurden jedoch nichtenolisierbare Imine eingesetzt, die aus Aldehyden hergestellt wurden. Dies erfordert meist zusätzliche Schritte, um zur Zielverbindung zu gelangen. Cycloadditionen von Ketenen mit enolisierbaren Aldiminien würden zu β -Lactamringen mit einer breiten Palette von Substituenten in C4-Position führen. Wegen der Instabilität der entsprechenden Imine und wegen konkurrierender Deprotonierungen waren diese Umsetzungen bislang nicht durchführbar. Wir berichten hier über unsere ersten Ergebnisse bei der Weiterentwicklung dieses Ansatzes hin zu einer asymmetrischen Synthese von 3-Amino-4-alkyl- β -lactamen. Die Bedeutung dieser Verbindungen als Vorstufen von β -Lactamantibiotika, komplexeren organischen Verbindungen, großen und mittleren Heterocyclen und Aminosäurederivaten liegt auf der Hand^[2]. α -(Trimethylsilyl)methylimine^[3] sollten aus zwei Gründen eine Lösung für die zuvor genannten Probleme bieten: Erstens wegen der Stabilisierung elektronenärmer Kohlenstoffzentren in β - oder γ -Position durch Silylgruppen^[4] und zweitens wegen des zwitterionischen Charakters des für diesen Typ von Cycloaddition angenommenen Übergangszustands^[5].

Bei der Reaktion von **1**^[6] mit **2**^[7] werden ausschließlich die β -Lactame *cis*-3 und *trans*-3 mit guten bis sehr guten Diastereoselektivitäten und mit vollständiger asymmetrischer Induktion an C3 gebildet. Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse belegen die Leistungsfähigkeit dieser Methode der direkten Herstellung homochiraler β -Lactame mit linearen oder verzweigten Substituenten in C4-Position. Wurden die Reaktionen in siedendem Benzol oder Chloroform durchgeführt, waren die Ausbeuten für alle getesteten Verbindungen gleich gut. Man konnte die Ausbeute noch merklich erhöhen, indem man das Säurechlorid **1** in zweifachem Überschuß einsetzte, insbesondere bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur führte zu geringeren Ausbeuten ohne signifikante Erhöhung des Verhältnisses von *cis*- zu *trans*-Diaste-

[*] Prof. Dr. C. Palomo, Dr. J. M. Aizpurua, M. Legido, R. Galarza

Departamento de Química Orgánica

Universidad del País

Vasco, Facultad de Química

Apdo 1072, E-200080 San Sebastián (Spanien)

Telefax: Int. + 43/212236

E-mail: qppaiipj@sc.ehu.es

Dr. P. M. Deya

Departament de Química, Universidad de les Illes Balears
E-07071 Palma de Mallorca (Spanien)

Prof. Dr. J. Dunoguès, Dr. J. P. Picard

Laboratoire de Chimie Organique et Organometallique
Université de Bordeaux, F-33405 Talence (Frankreich)

Prof. Dr. A. Ricci

Dipartimento di Chimica Organica
Università di Bologna
I-40136 Bologna (Italien)

Dr. G. Seconi

C.N.R.-Istituto dei Composti del Carbonio
Contenenti Eteroatomi e loro Applicazioni
I-40064 Bologna (Italien)

[**] Diese Arbeit wurde von der EU (Project: SC1 CT 91/0646) und teilweise von der baskischen Regierung (Project: PI9386) gefördert. M. L. dankt dem spanischen Erziehungsministerium und R. G. der Regierung von Navarro.

Tabelle 1. Cycloadditionen von **1** mit den Iminen **2** [a].

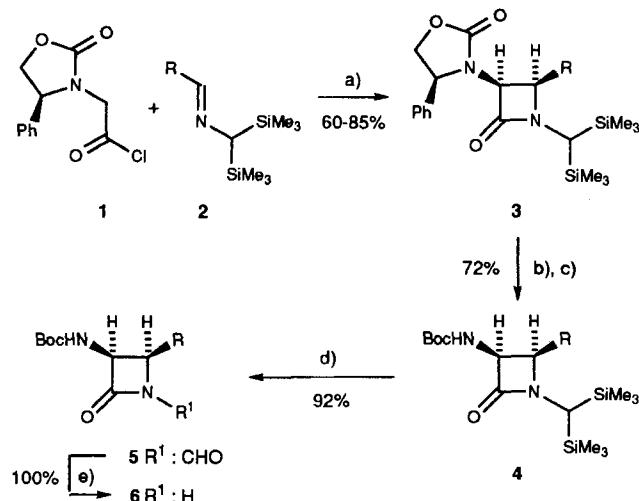
Verb. [b]	R	Lösungs- mittel	Ausb. [%] [c]	<i>cis</i> -3: <i>trans</i> -3 [d]	<i>cis</i> -3-Isomer [e] Schmp. [°C] [z] ²⁵
3a	CH ₃	CH ₂ Cl ₂ [f]	48	80:20	142–144 +91.9
		C ₆ H ₆	70	70:30	
		CHCl ₃	65 (70) [g]	81:19	
3b	CH ₃ CH ₂	CHCl ₃	60 (75) [g]	>98:2	152–154 +74.1
3c	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CHCl ₃	70 (75) [g]	90:10	138–139 +67.1
3d	PhCH ₂ CH ₂	C ₆ H ₆	72 [g]	83:17	Öl +30.2
		CHCl ₃	82 [g]	92:2	
3e	PhCH ₂	CHCl ₃	55 [g]	>98:2	Öl +80.0
3f	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₆	60	90:10	160–162 +91.1
		CHCl ₃	78 [g]	>98:2	
3g	PhCH ₂ OCH ₃	CHCl ₃	70	>98:2	Öl +73.8
3h	tBuO ₂ CCH ₂ CH ₂	CHCl ₃	65	88:12	110–112 +44.9

[a] Die Reaktionen wurden im 10-mmol-Maßstab in siedendem Benzol oder Chloroform durchgeführt; Verhältnis Säurechlorid: Imin: Triethylamin 1.2:1:1.4.

[b] Die Imine wurden als Rohprodukt direkt eingesetzt. Im Falle von Imin **2a** betrug das *E*:*Z*-Isomeroverhältnis 90:10. Alle anderen Imine zeigten *E*:*Z*-Verhältnisse > 98:2, bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie (300 MHz). [c] Ausbeute der entsprechenden Mischung von *cis*- und *trans*- β -Lactamen. [d] Bestimmt durch Integration der Dubletts bei δ \approx 4.51 und \approx 4.40, die jeweils zu den *cis*- und *trans*-ständigen Protonen an C3 gehören. [e] Man erhielt die reinen Verbindungen durch Kristallisation aus Hexan/CH₂Cl₂ (10:1). Alle Daten wurden in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel ermittelt. [f] Die Reaktion wurde unter Erwärmung von \sim 78 °C auf Raumtemperatur durchgeführt; die Reaktionsdauer betrug ca. 12 h. [g] Säurechlorid und Triethylamin wurden in zweifachem Überschuß eingesetzt.

reomer. Selbst das aus dem leicht enolisierbaren Phenylacetaldehyd hergestellte Imin **2e** ergab das erwartete β -Lactam. Die entsprechenden *N*-Benzyl- oder *N*-(4-Methoxy)phenylimine lieferten hingegen lediglich Enamide und Hydrolyseprodukte^[18].

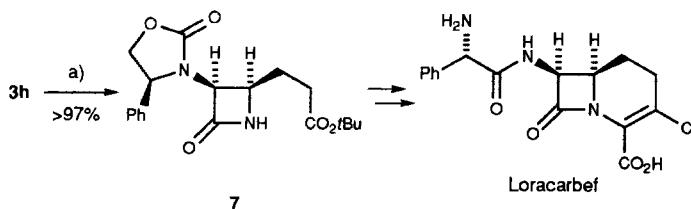
Die absolute Stereochemie der Cycloadditionsprodukte wurde durch Umwandlung des Azetidinons *cis*-**3a** in die bekannte Verbindung **6a**^[19] festgelegt, wie in Schema 1 gezeigt. Dabei



Schema 1. a) NEt₃, CHCl₃, Rückfluß, 20 h; b) Li (6 Äquiv.), NH₃, THF, tBuOH (33, 10, 1 Äquiv.), -78°C , 10 min; c) (Boc)₂O, CH₂Cl₂, Raumtemperatur, 3 h; d) (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, MeCN, H₂O, 0 °C, 6 h; e) NaHCO₃, NaHSO₃, Na₂CO₃, H₂O, Me₂CO, Raumtemperatur, 5 h.

wurde ein einheitlicher Reaktionsmechanismus belegt. Die Spaltung des Oxazolidinons und anschließende Einführung einer *N*-Boc-Schutzgruppe (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) am freien Amin ergab **4a** (Öl, $[\alpha]_D^{25} = +32.8$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂)) in 72 % Ausbeute. Anschließend wurde durch Umsetzung mit Ammoniumcer(IV)-nitrat in Acetonitril/Wasser die bis(tri-

methylsilyl)methyl-Gruppe entfernt und man erhielt das entsprechende *N*-Formyl- β -lactam **5a** in 92% Ausbeute. Diese neue Methode zur Entschützung von *N*-[Bis(trimethylsilyl)methyl]amiden erweitert deutlich deren Nützlichkeit in Synthesen, denn sie ergänzt als kationische Umpolung die bekannte Fluorid-vermittelte Reaktivität von α -Amidocarbonianionen^[10]. Die Abspaltung der Formylgruppe vom Ring-N-Atom^[11] in **5a**, die in schwach basischem Medium durchgeführt wurde, ergab **6a** in nahezu quantitativer Ausbeute^[12]. Neben dieser zweistufigen Methode zum Entfernen des *N*-[Bis(trimethylsilyl)methyl]-Substituenten der Cycloadditionsprodukte **4** haben wir auch gefunden, daß die Reaktion der β -Lactame **3** mit Ammoniumcer(IV)-nitrat in Methanol anstelle von Acetonitril/Wasser über längere Zeit direkt und in nahezu quantitativer Ausbeute zu den entsprechenden β -Lactamen mit unsubstituiertem Stickstoffatom führt. Schema 2 verdeutlicht dies anhand der Synthese des Loracarbef-Vorläufers **7** ausgehend von **3h**^[13].



Schema 2. a) $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, MeOH, 0°C , 6 h.

Unsere Ergebnisse schließen die Lücke in bezug auf das bisher nicht erklärbare Verhalten von enolisierbaren Aldiminien in [2 + 2]-Cycloadditionen mit Ketenen^[14]. Zum ersten Mal ist eine asymmetrische konvergente Synthese von 3-Amino-4-alkyl- β -lactamen möglich. Es ist zu erwarten, daß diese Methode zur Vermeidung von Enolisierungen auch auf andere Reaktionen unter Beteiligung zwitterionischer Spezies ausgeweitet werden kann.

Experimentelles

Darstellung von β -Lactam **3**: Zu einer Lösung des enolisierbaren Aldehyds (10 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 mL), welche Molekularsieb (4 Å) enthielt, gab man 1.75 g (10 mmol) *C,C*-Bis(trimethylsilyl)methylamin. Die Mischung wurde bei 20°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (in der Regel 30 min); der Reaktionsverlauf wurde mit GC-MS verfolgt. Das Molekularsieb wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und durch 3 g frisches, getrocknetes Molekularsieb und 30 mL frisch destilliertes wasserfreies Chloroform ersetzt. Unter Stickstoff tropfte man bei 0°C zu dieser Lösung 5.6 mL (40 mmol) Triethylamin und eine Lösung von 4.78 g (20 mmol) **1** in 10 mL Chloroform zu. Die Mischung wurde ca. 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung [10b] wurden die entsprechenden β -Lactame **3a–h** erhalten.

Entschützen der β -Lactame **3**: Zu einer Lösung des β -Lactams **3** (5 mmol) in 40 mL wasserfreiem Methanol gab man bei 25°C 10.96 g (20 mmol) Ammoniumcer(IV)-nitrat. Man rührte die Suspension bei der gleichen Temperatur und verfolgte den Reaktionsverlauf mit Dünnschichtchromatographie. Nach 6 h wurde die Reaktionsmischung in 50 mL Wasser aufgenommen und mit Essigester (3×80 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit 100 mL gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 3×50 mL 40proz. wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung, 100 mL gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 mL gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen und destillativem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man in quantitativer Ausbeute nahezu reines **6**.

Eingegangen am 14. November 1995,
veränderte Fassung am 23. Januar 1996 [Z 8528]

- [1] Übersichten: a) J. Backes, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th Ed., Band E16 B, **1991**, S. 31; b) L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 85; c) R. C. Thomas in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics* (Hrsg.: G. Lukacs, M. Ohno), Springer, Berlin, **1988**, S. 533; d) F. H. Van der Steen, G. Van Koten, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503; e) G. I. Georg, V. T. Ravikumar in *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: G. I. Georg), VCH Publishers, New York, **1992**, S. 295.
- [2] Übersichten zu β -Lactam-Antibiotika: a) W. Dürkheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 183; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 180; b) *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Vol. 1–3 (Hrsg.: R. B. Morin, M. Gorman), Academic Press, New York, **1982**. Übersichten zu Aminosäuren und Heterocyclen aus β -Lactamen: c) M. S. Manhas, D. R. Wagle, J. Chiang, A. K. Bose, *Heterocycles* **1988**, 27, 1755; d) M. Hesse in *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1991**; e) I. Ojima in *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: G. I. Georg), VCH Publishers, New York, **1992**, S. 197.
- [3] a) A. Capperucci, A. Ricci, G. Seconi, J. Dunoguès, S. Grelier, J. P. Picard, C. Palomo, J. M. Aizpurua, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 458, C1; b) M. Dal Colle, G. Distefano, D. Jones, A. Guerrini, G. Seconi, A. Modelli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 789.
- [4] a) L. A. Paquette, *Science* **1982**, 217, 793; b) J. B. Lambert, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2677; c) J. M. White, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1227. Colvin vermutete, daß die Regiochemie bei der Bildung racemischer β -Lactame durch Cycloaddition zwischen Allylsilanen und Chlorsulfonylisocyanaten von einem β -Silyl-Effekt bestimmt wird: d) E. W. Colvin, M. A. Loreto, M. Monteith, I. Tommasini in *Frontiers of Organosilicon Chemistry* (Hrsg.: A. R. Bassindale, P. P. Gaspar), The Royal Society of Chemistry, London, **1991**, S. 356.
- [5] a) J. A. Sordo, J. González, T. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6249; b) F. P. Cossio, J. M. Ugalde, X. Lopez, B. Lecea, C. Palomo, *ibid.* **1993**, 115, 995.
- [6] a) D. A. Evans, E. B. Sjögren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3783; b) *ibid.* **1985**, 26, 3787.
- [7] Diese Ketimine wurden aus den entsprechenden Aldehyden und *C,C*-Bis(trimethylsilyl)methylamin hergestellt. Die Darstellung dieser Verbindung im Gramm-Maßstab aus käuflichem *N,N*-Dimethylcyanamid ist beschrieben: S. Grelier, T. Constantieux, D. Deffieux, M. Bordeau, J. Dunoguès, J. P. Picard, C. Palomo, J. M. Aizpurua, *Organometallics* **1994**, 13, 3711.
- [8] Für die aus Acetaldehyd, Propionaldehyd oder Phenylacetaldehyd gewonnenen *N*-(4-Methoxy)phenylimine beobachtete man dieselbe Neigung zur Enolisierung. Siehe auch: D. Dugat, G. Just, S. Sahoo, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 88.
- [9] L. S. Hegedus, J. Montgomery, Y. Narukawa, D. C. Snustad, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5784.
- [10] a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. García, I. Ganboa, F. P. Cossio, B. Lecea, M. C. López, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2498; b) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. García, J. P. Picard, J. Dunoguès, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1921; c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, J. P. Picard, J. Dunoguès, T. Constantieux, *ibid.* **1992**, 33, 3903.
- [11] G. I. Georg, P. He, J. Kant, Z. J. Wu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5771.
- [12] Ausgehend von *trans*-**3a** gelangte man zu einer ähnlichen Reaktionsfolge. Die (*S*)-Konfiguration an C3 blieb in allen erzeugten Diastereomeren erhalten. Ausgewählte Daten: **5**: Schmp. 156–157°C, $[\alpha]_D^{25} = -43.4$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); **6**: Schmp. 182–183°C, $[\alpha]_D^{25} = +55.0$ ($c = 1.0$ in MeOH).
- [13] Überblick: R. D. G. Cooper in *The Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: M. I. Page), Chapman and Hall, London, **1992**, S. 272.
- [14] Um die Abhängigkeit des Reaktionsweges zum Enamid oder β -Lactam von den Substituenten am Imin-Stickstoffatom (CH_3 oder $\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2$) zu bestimmen, haben wir eine semiempirische SCF-MO-AM1-Rechnung durchgeführt. Die Ergebnisse stimmen mit den experimentellen Resultaten überein und legen den Schluß nahe, daß der von den beiden C-Si- σ -Bindungen ausgeübte „ β -Effekt“ die Ursache für die beobachtete Chemoselektivität ist. Diese Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Cycloadditionen · Imine · β -Lactame.