

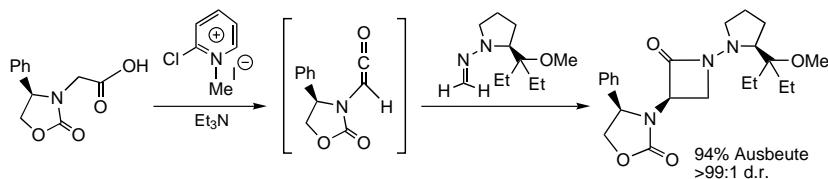
Neues über die enantioselektive Synthese von β -Lactamen: Entwicklung der ersten katalytischen Ansätze

Plato A. Magriotis*

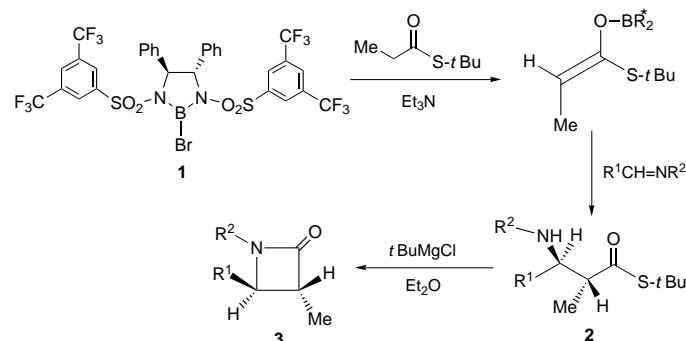
Die wirtschaftliche Bedeutung enantiomerenreiner Verbindungen^[1] und das Ringsystem Azetidin-2-on (β -Lactam) als Bestandteil mehrerer Antibiotika-Familien mit breitem Anwendungsspektrum wie der Penicilline, Cephalosporine, Thienamycine und monocyclischer β -Lactame (z. B. Monobactame),^[2] in Verbindung mit der kürzlichen Entdeckung, dass β -Lactame Serin-Proteasen inhibieren können, indem sie in deren enzymatischen Mechanismus eingreifen,^[3] und ebenso Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT),^[4] die für die arteriosklerotischen Erkrankungen der Herzkranzgefäße hauptsächlich verantwortlich ist, führten zur intensiven Suche nach enantioselektiven Synthesen von β -Lactamen. Zusätzlichen Auftrieb gab die Einführung des β -Lactam-Synthons, wodurch enantiomerenreine β -Lactame zu nützlichen Zwischenprodukten bei organischen Synthesen wurden.^[5] Bis vor kurzem nutzte man zur enantioselektiven β -Lactam-Synthese entweder stereokontrollierte Keten-Imin-Cycloadditionen (Staudinger-Reaktion),^[6] bei denen chirale Hilfsstoffe zur Stereokontrolle dienen, oder stereoselektive Esterenolat-Imin-Kondensationen (Gilman-Speeter-Reaktion),^[7] wobei entweder der Ester oder das Imin enantiomerenrein ist.^[8] Eine kürzlich beschriebene enantioselektive Staudinger-Reaktion, bei der die Vorstufe zum Keten (Keten vom Evans-Sjoegren-Typ)^[6b] und das Imin (ein Hydrazon)^[9b] enantiomerenrein vorlagen, verlief nahezu vollständig diastereoselektiv (Schema 1).^[9a]

Die erste hohenantio- und -diastereoselektive Kondensation vom Gilman-Speeter-Typ mit achiralen Estern und Iminen wurde von Corey et al. beschrieben, die die chirale, nichtracemische Organoborverbindung **1** als Lewis-Säure einsetzen (Schema 2).^[10] Behandelt man die abgeleiteten β -Aminosäureester **2** mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid,^[11] entstehen 3,4-disubstituierte β -Lactame **3** (Schema 2).^[12]

Die erste katalytische enantioselektive Synthese von β -Lactamen, eine asymmetrische Gilman-Speeter-Reaktion

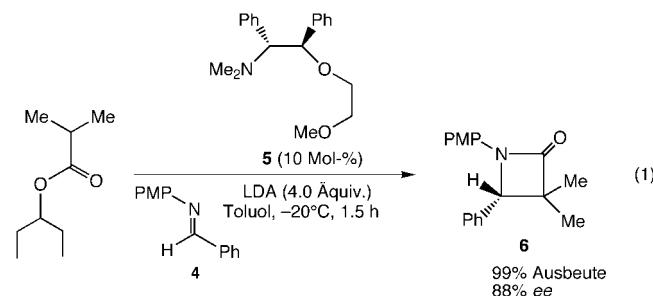


Schema 1. Für eine doppelt diastereoselektive Reaktion passend gemachte Staudinger-Hydrazone-Cycloaddition.



Schema 2. Enantio- und diastereoselektive Gilman-Speeter-Reaktion und β -Aminosäureester \rightarrow β -Lactam-Ringschluss ohne chirales Auxiliar.

[Gl. (1); LDA = Lithiumdiisopropylamid, PMP = *p*-Methoxyphenyl], beschrieben Tomioka et al., wobei sie von der bereits vorhandenen Kenntnis der Struktur von Komplexen und

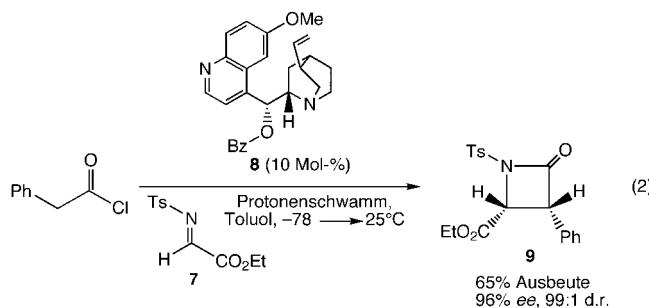


gemischten Aggregaten zwischen Esterenolaten und Amidbasen^[13] profitierten:^[14] Die Reaktion des Lithiumenolats von Pent-3-yl-2-methylpropanoat mit dem Imin **4** in Gegenwart

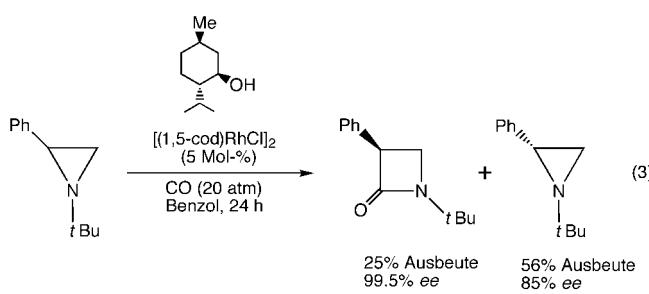
[*] Dr. P. A. Magriotis
Merck & Co. Inc.
126 E. Lincoln Ave., Rahway, NJ 07065 (USA)
Fax: (+1) 732-594-4172
E-mail: pmagriotis@earthlink.net

katalytischer Mengen des enantiomerenreinen Ether-Liganden **5** lieferte einen ternären Komplex (bestehend aus einem achiralen Lithiumamid (LDA), dem Esterenolat und **5**), der in hoher Ausbeute und hohem Enantiomerenüberschuss (*ee*) das β -Lactam **6** ergab.^[14]

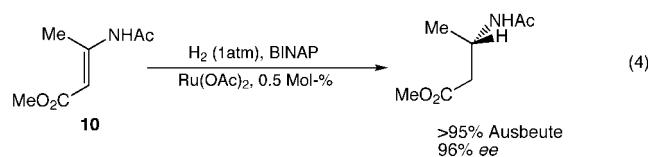
Der nächste Fortschritt kam durch Lectka et al., die als Erste die Staudinger-Reaktion zu einem katalytischen Prozess machten, indem sie mit **7** ein nichtnucleophiles Imin und mit Benzoylchinin **8** einen nucleophilen Katalysator einsetzen [Gl. (2); Bz = Benzoyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl],^[15a] um so das *cis*- β -Lactam **9** in guter Ausbeute und mit einem hohem *ee*-Wert zu erhalten.^[15b]



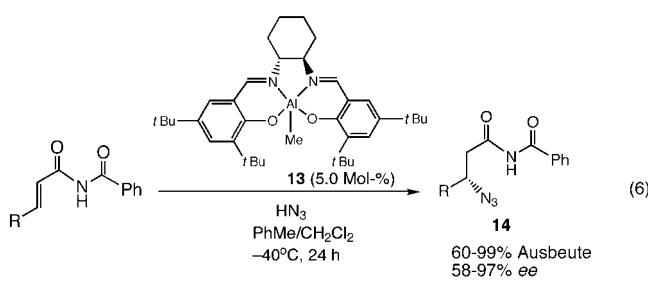
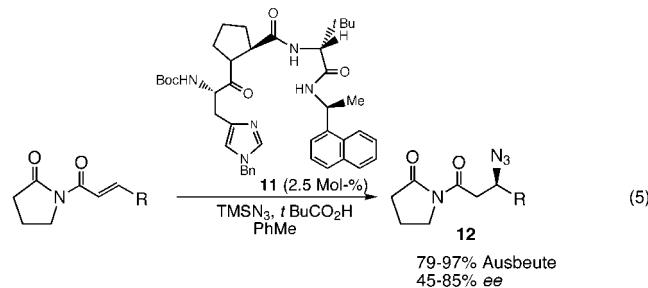
Diese Ansätze sind von bedeutend größerem praktischem Nutzen als ein früherer Ansatz, bei dem β -Lactame ausgehend von Aziridinen durch Rh^I-katalysierte Carbonylierung und Ringerweiterung asymmetrisch zugänglich wurden [Gl. (3); cod = Cyclooctadien]. Bei dieser Reaktion entsteht kein neues stereogenes Zentrum; sie ist darum lediglich eine kinetische Racematspaltung.^[15c]



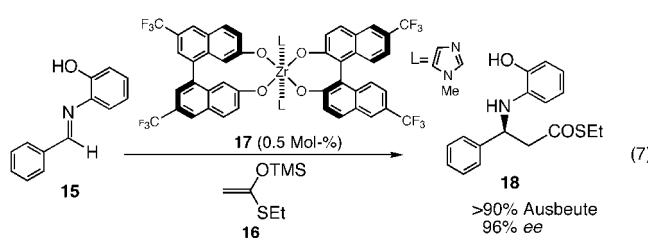
Da β -Aminosäuren und ihre Derivate zweifellos sehr wichtige Zwischenprodukte bei der Synthese von β -Lactam-Antibiotika sind (siehe Schema 2),^[11, 16] widmete man ihrer Synthese in optisch aktiver Form viel Aufmerksamkeit.^[17] Schon früh beschrieben Noyori et al. eine katalysierte enantioselektive Synthese von β -Aminosäuren, wobei sie das Vorgehen von Achiwa und Soga^[18a] verbesserten, indem sie zeigten, dass BINAP-Ru^{II}-Komplexe ausgezeichnete Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung β -substituierter (*E*)- β -(Acetylarnino)acrylsäuren **10** sind [Gl. (4); Ac = Acetyl, BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl].^[18b] Das gleiche Ziel erreichte man bei drei neueren Ansätzen: Zwei asymmetrische Michael-Additionen des Azid-Ions an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, katalysiert durch das Tripeptid **11** bzw. den chiralen, nichtrace-



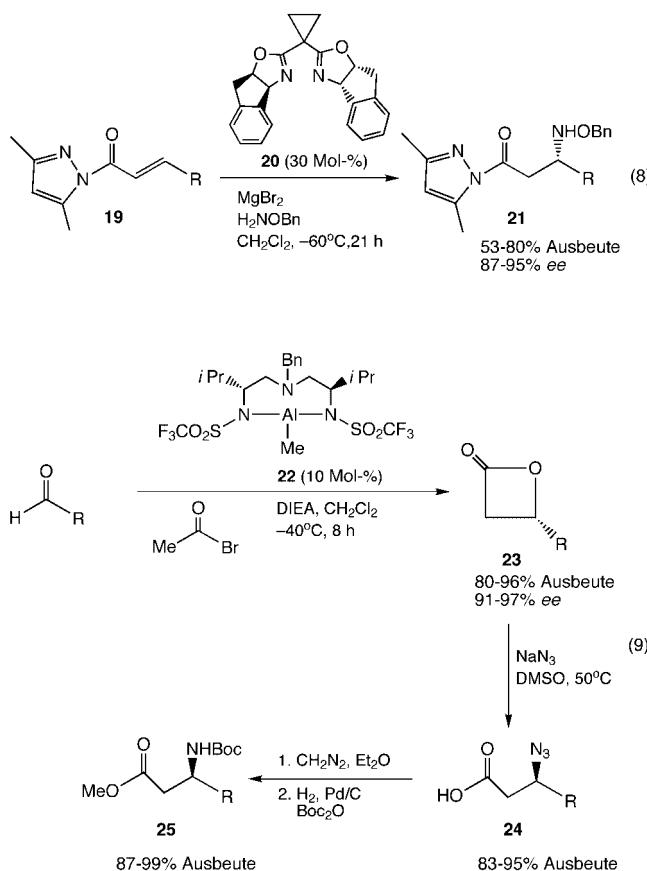
mischen [(salen)Al^{III}]-Komplex **13** (salen = *N,N'*-Bis(salicylidien)ethylendiamin anion), führten in ausgezeichneten Ausbeuten zu den β -Azidoamiden **12** bzw. **14** [Gl. (5) bzw. (6);



Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Bn = Benzyl, TMS = Trimethylsilyl; [18c, 18d] bei der enantioselektiven Reaktion vom Mannich-Typ zwischen dem von 2-Aminophenol abgeleiteten Aldimin **15** und dem Silyketenthioacetal **16** unter Einsatz des neuartigen enantiomerenreinen Zirconiumkatalysators **17** entstand quantitativ der β -Aminothioester **18** [Gl. (7)]. [18e]



Auch die Forschungsgruppen von Sibi und Nelson beschrieben Strategien zur enantioselektiven Synthese von β -Aminosäuren: eine katalysierte asymmetrische konjugierte Addition von *O*-Benzylhydroxylamin an ungesättigte Amide [Gl. (8)] bzw. eine katalysierte asymmetrische Acylhalogenid-Aldehyd-Cyclo kondensation [Gl. (9); DIEA = Diisopropyl-ethylamin].^[19] So ergab die Michael-Addition von *O*-Benzylhydroxylamin an die sich von Pyrazol ableitenden α,β -ungesättigten Amide **19** in Gegenwart einer chiralen, nicht-racemischen Lewis-Säure, die aus MgBr·OEt, und dem



Bisoxazolin **20** entstand, die β -Aminoamide **21** mit zufriedenstellender Enantiomerenreinheit [Gl. (8)],^[19a] und die Ringöffnung der β -Lactone **23**, die aus der durch den Al^{III} -Triamin-Komplex **22** katalysierten Acylhalogenid-Aldehyd-Cyclo kondensation hervorgingen, mit Natriumazid führte zu den β -Azidosäuren **24**, die sich mit Standardreaktionen in die N -Boc-geschützten β -Aminosäurederivate **25** überführen ließen [Gl. (9)].^[19b]

Angesichts der Cyclo kondensationen zwischen Acylhalogenid und Imin oder Aldehyd, die in Gleichung (2) bzw. (9) beschrieben sind, liegt die Versuchung sehr nahe, über das Ergebnis einer Staudinger-Cycloaddition von **7** zu spekulieren, die durch eine enantiomerenreine Lewis-Säure wie **22** [Gl. (9)] oder **1** (Schema 2) katalysiert wird, wenn zugleich eine geeignete Base zur wirksamen In-situ-Erzeugung des Ketens zugegen ist.^[15b, 19b]

- [1] a) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2000**, 78(43), 55; b) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1998**, 76(38), 83; c) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1993**, 71(39), 38; d) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, 70(39), 46.
- [2] a) *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Vol. 1–3 (Hrsg.: R. B. Morin, M. Goldman), Academic Press, New York, **1982**; b) *Antibiotics containing the β -Lactam Structure, Parts 1&2* (Hrsg.: A. L. Demain, N. A. Solomon), Springer, Berlin, **1983**.
- [3] a) P. D. Edwards, P. R. Bernstein, *Med. Res. Rev.* **1994**, 14, 127; b) O. A. Mascaretti, C. E. Boschetti, G. O. Danelon, E. G. Mata, O. A. Roveri, *Curr. Med. Chem.* **1995**, 1, 441; c) R. C. Wilmouth, S. Kasamally, N. J. Westwood, R. J. Sheppard, T. D. Claridge, R. T. Alpin, P. A. Wright, G. J. Pritchard, C. J. Schofield, *Biochemistry* **1999**, 38, 7989.
- [4] a) D. A. Burnett, M. A. Caplen, H. R. Davis, Jr., R. E. Burrier, J. W. Clader, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1733; b) G. Wu, W. Tornos, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6412; c) S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, H. R. Davis, N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 973.

- [5] a) I. Ojima, F. Delalage, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 377; b) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 383; c) I. Ojima in *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: G. I. Georg), VCH, New York, **1993**, S. 197; d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1763.
- [6] a) H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51; b) D. A. Evans, E. B. Sjoegren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 27, 3783; c) G. I. Georg, V. T. Ravikumar in *The Organic Chemistry of β -Lactams* (Hrsg.: G. I. Georg), VCH, New York, **1993**, S. 295; d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223.
- [7] a) H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2255; b) M. J. Brown, *Heterocycles* **1989**, 29, 2225; c) D. J. Hart, D.-C. Ha, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447; d) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.
- [8] a) D. J. Hart, C.-S. Lee, W. H. Pirkle, M. H. Hyon, A. Tsipouras, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6054; b) T. Yamada, H. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1987**, 293; c) L. Y. Chen, A. Zaks, S. Chackalamannil, S. Dugar, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8341.
- [9] a) R. Fernandez, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, A. Mong, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2893; b) R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Synlett* **2000**, 1228; frühere Arbeiten zu doppelt stereodifferenzierenden Staudinger-Cycloadditionen: Lit. [6d], S. 3227.
- [10] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 113, 4026.
- [11] a) J.-L. Luche, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2260; b) T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Cristensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6161.
- [12] E. J. Corey, C. P. Decicco, R. C. Newbold, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 39, 5287; ein neuerer Ansatz für eine asymmetrische β -Lactam-Synthese (mit mäßiger Enantioselektivität) unter Verwendung einer stöchiometrischen Menge einer chiralen, nichtracemischen Lewis-Säure: F. Zhou, M. R. Detty, R. J. Lachiotte, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 585.
- [13] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624; b) Y.-J. Kim, M. P. Bernstein, A. S. Galiano Roth, F. E. Romesberg, P. G. Williard, D. J. Fuller, A. T. Harrison, D. B. Collum, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4435; c) P. G. Williard, Q.-Y. Liu, L. Lochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 348.
- [14] a) K. Tomioka, H. Fujieda, S. Hayashi, M. A. Hussein, T. Kambara, Y. Nomura, M. Kanai, K. Koga, *Chem. Commun.* **1999**, 715; b) T. Kambara, M. A. Hussein, H. Fujieda, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9055; c) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2060.
- [15] a) H. Wack, W. J. Drury III, A. E. Taggi, D. Ferraris, T. Lectka, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1985; b) A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7831; c) S. Calet, F. Ursu, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 931.
- [16] a) W. B. Wang, E. J. Roskamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9417; b) C. Palomo, J. M. Aizpurua, R. Urchegui, M. Iturburu, A. O. de Retana, C. Cuevas, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2244; c) N. Miyachi, F. Kanda, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5511.
- [17] a) E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**; b) G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117; c) E. Juaristi, D. Quintana, J. Escalante, *Aldrichimica Acta* **1994**, 27(1), 3; d) D. C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517.
- [18] a) K. Achiwa, T. Soga, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 26, 1119; b) W. D. Lubell, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 543; c) T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3635; d) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8959; e) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8180; erst kürzlich wurde ein nahezu identischer Ansatz beschrieben: S. Xue, S. Yu, Y. Deng, W. D. Wulf, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2271.
- [19] a) M. Sibi, J. J. Shay, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6615; ein sehr ähnlicher Ansatz findet sich in: L. Falborg, K. A. Jorgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2823; b) S. G. Nelson, K. L. Spencer, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1323; siehe auch: S. G. Nelson, T. J. Peelen, Z. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9742.