

β-Lactam-Synthese durch die Kinugasa-Reaktion

José Marco-Contelles*

Stichwörter:

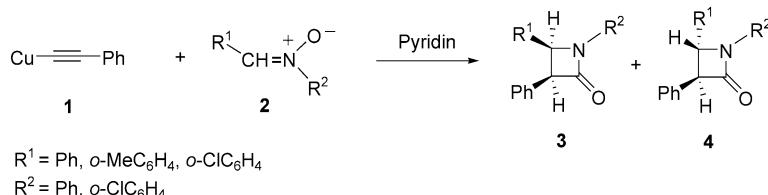
β-Lactame · Kinugasa-Reaktionen ·

Nitronen · Synthesemethoden

Die β-Lactame zählen aufgrund ihrer biologischen Aktivität als Antibiotika^[1] und ihrer Vielseitigkeit als Syntheseintermediate^[2] zu den bekanntesten und am besten untersuchten heterocyclischen Ringsystemen. Unter den verschiedenen Synthesewegen für β-Lactame^[1] ist die Kinugasa-Reaktion^[3] bis vor kurzem weitgehend unbeachtet geblieben. Erst in jüngster Zeit haben die Gruppen um Basak und Fu in einigen Publikationen das große Synthesepotenzial der Kinugasa-Reaktion herausgestellt und so die Aufmerksamkeit auf diese außerordentlich interessante Reaktion gelenkt.

Als erste Kinugasa-Reaktion^[3] wurde die Umsetzung von Kupfer(I)-phenylacetylid mit Nitronen zu β-Lactamen beschrieben (Schema 1). Die Reaktion wurde in wasserfreiem Pyridin bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt (Reaktionszeit: 30 min bis 1 h). Nach der Hydrolyse und der Aufarbeitung wurden die *cis*-konfigurierten Produkte in guten Ausbeuten erhalten (51.2 bis 60.2 %). Interessanterweise gelang diese Umsetzung nur mit Kupfer(I)-phenylacetylid als Reagens; die Reaktionen von Alkinen mit Nitronen lieferten dagegen Pyrrolidione oder Isoxazoline.^[4b]

Ding und Irwin diskutierten 1976 die Anwendungsbreite der Kinugasa-Reaktion in einem Full Paper.^[5] Sie zeigten, dass unter den gängigen experimentellen Bedingungen^[3] Mischun-



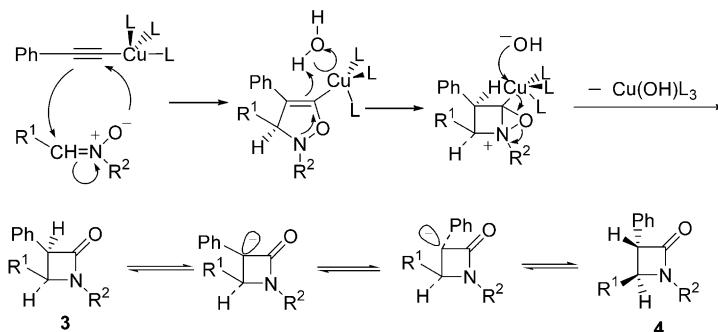
Schema 1. Synthese von β-Lactamen mit der Kinugasa-Reaktion.

gen von *cis*- und *trans*-β-Lactamen in verschiedenen Diastereomerenverhältnissen erhalten wurden (1:1 bis 12:1); in den meisten Fällen wurde überwiegend das *cis*-β-Lactam 3 gebildet. Der Anteil des *trans*-β-Lactams 4 schien dann zu steigen, wenn die Isomerisierung an C3 unter alkalischen Bedingungen leichter erfolgen konnte (Schema 1), was wiederum von den Substituenten in dieser Position bestimmt wurde. Die Autoren schlugen als erste einen Mechanismus für die Kinugasa-Reaktion vor, der heute noch akzeptiert ist (Schema 2).

Sandhu und Mitarbeiter übersahen Kinugasas richtungsweisende Arbeit^[3] und beschrieben 1986 die Reaktion von Kupfer(I)-phenylacetylid mit Benzoyl-*N*-tolylnitron in Pyridin, die *trans*-1-Tolyl-3-phenyl-4-benzoylazetidin-2-on

als einziges Produkt in 88 %iger Ausbeute erbrachte.^[6]

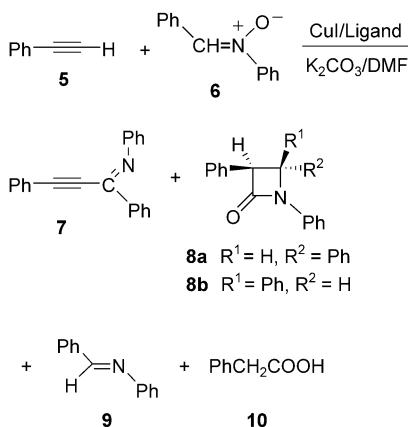
Miura und Mitarbeiter beschrieben 1993 in einer Kurzmitteilung und 1995 in einem Full Paper^[7] eine interessante Variante der Kinugasa-Reaktion für die Umsetzung von Phenylacetylen (5) mit einer Reihe von *C,N*-Diarylnitronen (6) in Gegenwart katalytischer Mengen Kupferiodid und Kaliumcarbonat (Schema 3). Die Ausbeuten an 7–10 waren dabei abhängig von den Phosphanen oder Stickstoffverbindungen, die als Liganden eingesetzt wurden. Ohne Liganden oder mit Triphenylphosphan, Tributylphosphan, 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan (dppe), 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) oder 2,2'-Bipyridin wurde das *trans*-Lactam 8a in geringen Ausbeuten, aber als einziges Produkt erhalten. Dagegen er-



Schema 2. Von Ding und Irwin vorgeschlagener Mechanismus für die Kinugasa-Reaktion.^[5]

[*] Dr. J. Marco-Contelles

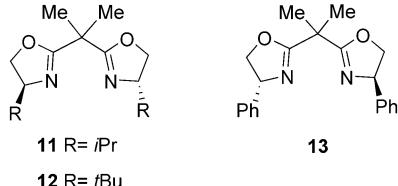
Laboratorio de Radicales Libres
 Instituto de Química Orgánica General
 (CSIC)
 C/Juan de la Cierva, 3
 28006 Madrid (Spanien)
 Fax: (+34) 915-644-853
 E-mail: iqoc21@iqog.csic.es



Schema 3. Die Kinugasa-Reaktion von Miura et al.^[7]

höhten Pyridin oder 1,10-Phenanthrolin die Ausbeuten der Lactame deutlich (55–71 %); dabei wurden Mischungen von *cis*- (8b) und *trans*-Isomere (8a) im Verhältnis 2:1 (Pyridin) und 1:1.2 (1,10-Phenanthrolin) isoliert.

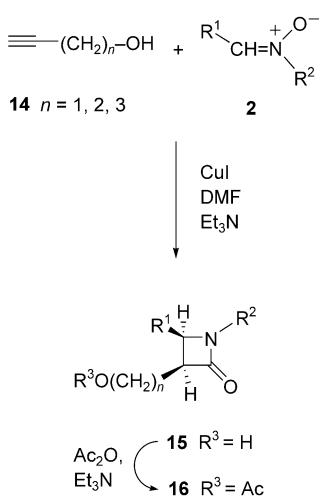
Diese Resultate wurden von Miura und Mitarbeitern durch die erste intermolekulare asymmetrische Kinugasa-Reaktion mit chiralen Liganden erweitert.^[7] Dafür wurden die Bis(oxazolin)-Liganden 11–13 ausgewählt. In Gegen-



wart stöchiometrischer Mengen von 11 ergab die Reaktion von Alkin 5 mit Nitron 6 (Schema 3) die β -Lactame 8a und 8b in 45 % Ausbeute mit einem Verhältnis von 35:65; dabei entstehen die einzelnen Isomere mit 40 % ee. Die Erhöhung der CuI-Menge auf 1 mmol verbesserte den ee-Wert auf 68 %. Die chiralen Liganden 12 und 13 lieferten ähnliche Produkte mit Enantiomerenüberschüssen von 67 % bzw. 45 %. Die Variation der Reaktionsbedingungen zeigte, dass die Selektivität durch langsame Zugabe von Phenylacetylen (5) zu einer Mischung aus Nitron 6, CuI (0.1 mmol) und 11 (0.2 mmol) auf 57 % ee gesteigert werden konnte. Bei der Verwendung der Katalysatoren 12 und 13 unter diesen Bedingungen ver-

hinderte jedoch das Ausfallen von Kupfer(i)-phenylacetylid eine weitere Reaktion.

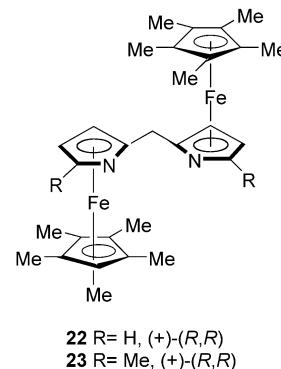
Basak et al. beschrieben in ihren ersten Beiträgen zu diesem Forschungsgebiet 1997 und 1998 die Synthese der *cis*- β -Lactame 16 durch die Kinugasa-Reaktion der Nitrone 2 mit den Alkinylalkoholen 14, gefolgt von der Acetylierung des Alkohols 15 (Schema 4).^[8] Die selektive Hydrolyse von 16 mit Schweinepankreaslipase (pig pancreatic lipase, PPL) lieferte enantiomerenreine 2-Azolidinone.



Schema 4. Die von Basak et al. beschriebene Kinugasa-Reaktion.^[8]

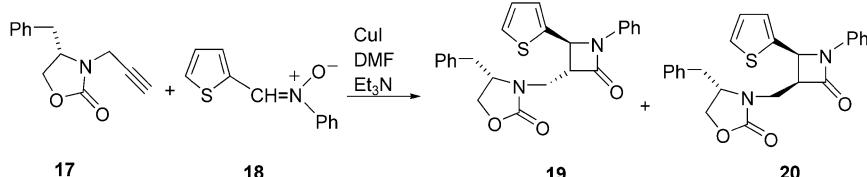
geklärt. Außerdem bestätigten die Autoren die Vermutung,^[5] dass die *cis*-Isomere in Gegenwart von basischen Reagentien wie *n*BuLi bei tiefer Temperatur zu den *trans*-Isomeren isomeren. Allerdings versuchten sie nicht, das Auxiliar von den Zwischenstufen abzuspalten, um freie enantiomerenreine β -Lactame zu erhalten.

Lo und Fu berichteten 2002 über die erste vollständig diastereo- und enantioselektive katalytische Kinugasa-Reaktion mit chiralen Liganden.^[10] Dies gelang durch die Kombination der sterisch gehinderten Base *N,N*-Dimethylcyclohexylamin mit den neuen, planar-chiralen Bis(azaferrocen)-Liganden mit *C*₂-Symmetrie. Unter den von Miura et al. beschriebenen Bedingungen^[7] verlief die Kupplung von Phenylacetylen (5) mit *N,α*-Diphenylnitron (21, Ar = R = Ph) in Gegenwart von 22 und katalytisch

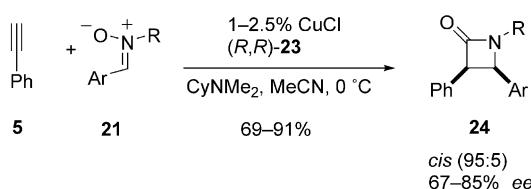


Kürzlich beschrieben Basak et al. eine asymmetrische Variante der Kinugasa-Reaktion mit dem Evans-Oxazolidinon als chiralem Auxiliar.^[9] Die entsprechende Ausgangsverbindung 17 wurde synthetisiert und mit dem Nitron 18 umgesetzt, wobei eine Mischung der *trans*- und *cis*- β -Lactame 19 und 20 entstand (Schema 5); beide Verbindungen fielen enantiomerenrein und mit einer Stereoselektivität von ca. 95 % an. Die absolute Konfiguration an den Stereozentren wurde durch eine Kristallstrukturanalyse der Verbindung 19 auf-

schen Mengen CuCl mit moderater Stereoselektivität. Mit dem Katalysator 23 bildete sich das β -Lactam 24 (Schema 6) mit hervorragender *cis*-Diastereo- und Enantioselektivität (95:5) und guter Enantioselektivität (67 bis 85 % ee). Je elektronenreicher der aromatische Substituent am Nitron war, desto besser war die Enantioselektivität: Die besten Resultate wurden mit den *p*-Anisylderivaten von 21 (Ar = *p*-MeO) erzielt.

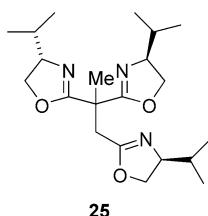


Schema 5. Asymmetrische Kinugasa-Reaktion mit einem chiralen Auxiliar.^[9]



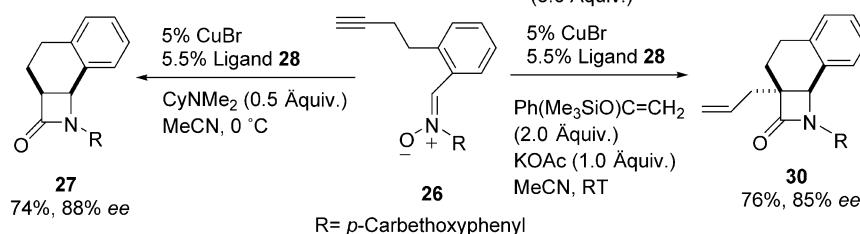
Schema 6. Asymmetrische Kinugasa-Reaktion nach Lo und Fu.^[10] (Cy=Cyclohexyl)

Vor kurzem berichteten Tang und Mitarbeiter,^[11] dass die Kombination aus dem chiralen Tris(oxazolin)-Ligand **25** und Cu(ClO₄)·6H₂O die Kinugasa-



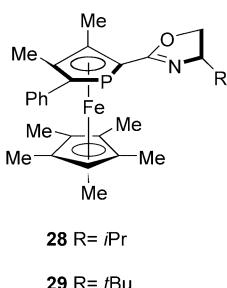
Reaktion zwischen terminalen Alkinen und Nitronen mit hohen *cis*-Diastereoselektivitäten und guten Enantioselektivitäten (55–85% ee) katalysiert. Besonders genau wurde der Einfluss der Base in der asymmetrischen Induktion untersucht; dabei stellten sie fest, dass sekundäre Amine, insbesondere Dicyclohexylamin, bessere Resultate ergaben als primäre oder tertiäre Amine. Dadurch dass sie erstmalig Kupfer(II)-Salze bei der Kinugasa-Reaktion einsetzten, konnten die Autoren zudem auf eine Schutzgasatmosphäre verzichten.

Schließlich beschrieben Shintani und Fu 2003 die erste intramolekulare asymmetrische Kinugasa-Reaktion.^[12]



Schema 7. Intramolekulare asymmetrische Kinugasa-Reaktion.^[12]

Die Reaktion des Alkinylnitrions **26** mit den Katalysatoren **11** und **23** ergab unter den zuvor beschriebenen experimentellen Bedingungen^[10] das erwartete Addukt **27** mit geringer bis moderater Stereoselektivität. Der Einsatz der planar-chiralen Phosphaferrocen-Oxazoline **28** und **29**^[13] führte zu einer merkli-



chen Verbesserung der Enantioselektivität (Schema 7). Zusätzlich zu diesen interessanten Beobachtungen gelang es den Autoren, das im Mechanismus der Kinugasa-Reaktion^[5,7] postulierte Kupferenolat-Intermediat mit geeigneten Elektrophilen *in situ* abzufangen (in Gegenwart von Allyliodid lieferte Verbindung **26** ausschließlich das Produkt **30**, Schema 7) und so die Anwendungsbreite dieses Verfahrens erheblich zu erweitern.

Die Kinugasa-Reaktion ist eine einfache, aber effiziente Synthesemethode für racemische oder enantiomerenreine β -Lactame. Durch die leichte Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien (Alkine und Nitronen), die Konvergenz und

die große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ist dieses Verfahren besonders attraktiv. Die kürzlich beschriebenen neuen Aspekte der Kinugasa-Reaktion sind eine wichtige Ergänzung für die bereits bekannten Methoden zur Synthese von enantiomerenreinen β -Lactamen.^[14]

- [1] a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, New York, **1996**, Kap. 1.18–1.20; b) I. Ojima, F. Delalage, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377–386; c) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383–389; d) P. A. Magriots, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4507–4509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4377–4379.
- [2] *Synthesis of β -Lactam Antibiotics: Chemistry, Biocatalysis and Process Integration* (Hrsg.: A. Bruggink), Kluwer, Dordrecht, **2001**.
- [3] M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466–467.
- [4] a) R. Huisgen, H. Seidl, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2019–2022. Die Reaktion von Silylacetylenen mit Aldonitronen ergibt monocyclische β -Lactame nach Behandlung der 5-(Trimethylsilyl)isoxazolin-Intermediate mit Base; b) C. Ahn, J. W. Kennington, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6282–6286.
- [5] L. K. Ding, W. J. Irwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 2382–2386.
- [6] a) D. K. Dutta, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Heterocycles* **1986**, *24*, 655–658; b) D. K. Dutta, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, *25*, 350–353.
- [7] a) K. Okuro, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1107–1108; b) M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999–5004.
- [8] a) A. Basak, T. Mahato, G. Bhattacharya, B. Mukherjee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 643–646; b) A. Basak, G. Bhattacharya, H. M. M. Bdour, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6529–6538.
- [9] A. Basak, S. C. Ghosh, T. Bhowmick, A. K. Das, V. Bertolasi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5499–5501.
- [10] M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572–4573.
- [11] M.-C. Ye, J. Zhou, Z.-Z. Huang, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2003**, 2554–2555.
- [12] R. Shintani, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4216–4219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082–4085.
- [13] R. Shintani, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699–3702.