Synthese einer chiralen Thienamycin-Vorstufe

Synthesis of a Chiral Thienamycine Intermediate

Hubert Martin, Rudolf Herrmann und Ivar Ugi*

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München,
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Herrn Professor Dr. Ernst Bayer zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **42b**, 1588–1590 (1987); eingegangen am 1. September 1987

Chiral Nitrone, Stereoselective 1.3-Dipolar Cycloaddition, Thienamycine

A key intermediate of Kametani's total synthesis of racemic thienamycine has now been prepared in chiral form *via* a 1.3-dipolar cycloadduct of a chiral nitrone and benzyl crotonate.

Unter den natürlich vorkommenden „nicht klassischen“ β -Lactam-Antibiotika ist das Carbapenem-Derivat (+)-Thienamycin (**1**) [1] wegen seiner ausgeprägten antibiotischen Wirkung und seiner ungewöhnlichen Struktur in besonderem Maße Gegenstand des Interesses der Synthese-Chemiker [2, 3] (Abb. 1).

In der von Kametani *et al.* [3] 1980 publizierten Totalsynthese des rac. Thienamycins wurde das stereochemische Hauptproblem, nämlich der Aufbau der drei Chiralitätszentren 5, 6 und 8 in der natürlichen Konfigurationsbeziehung, auf sehr elegante Weise gelöst, indem zwei dieser stereochemischen Strukturmerkmale im Zuge der 1.3-dipolaren Cycloaddition [4] festgelegt wurden. Bei dieser Synthese wird die racemische Zwischenstufe **5** durchlaufen. Uns erschien die Synthese von chiralem **5** reizvoll, nicht nur, weil es in den Naturstoff (+)-Thienamycin überführbar ist, sondern auch, weil diese Synthese als Vorstufe einer geplanten, recht stufenarmen Synthese des (+)-Thienamycins mittels der Vierkomponenten-Kondensation [5] gemäß $6 \rightarrow 7 \rightarrow 1$ dient (Abb. 2).

Aus (S)-(-)- α -Phenylethylamin ist **8** leicht zugänglich [6], aus dem mit **9** [7] das Nitron **10** erhältlich ist. Die 1.3-dipolare Cycloaddition von **10** und **11** in siedendem Toluol verläuft regioselektiv und stereoselektiv unter bevorzugter Bildung von **12** (RSRS):**12**-(SRSS) = 4:1. Die vom Ferrocen abgeleiteten Nitrone (**10**, Ferrocenyl statt Phenyl [8]) gehen derlei 1.3-dipolare Cycloadditionen nicht ein. Durch Hydrieren von (RSRS)-**12** zu **13** und Veresterung erhält man **5**, dessen Racemat bei der Thienamycin-Synthese von Kametani *et al.* [3] eine Schlüsselrolle spielt (Abb. 3).

Experimentelles

Nitron (**10**) aus (S)-(-)-1-Phenylethylhydroxylamin (**8**) und 3,3-Dimethoxypropanal (**9**)

6,85 g (50 mmol) (S)-(-)-1-Phenylethylhydroxylamin [6] werden in 100 ml trockenem Benzol oder

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Ivar Ugi.

Ethanol gelöst. Dazu gibt man 5,90 g (50 mmol) 3,3-Dimethoxypropanol und erwärmt unter Stickstoff bei 50 °C 1 h. Man trocknet über Molekularsieb (3 Å) und zieht das Lösungsmittel ab, wobei ein gelbes Öl zurückbleibt.

Ausbeute: 9,6 g (81% d. Th.). – ^1H (CDCl_3): 1,71 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,85 (2H, tr, $J = 6$ Hz), 3,32 (6H, s), 4,52 (1H, tr, $J = 6$ Hz), 4,92 (1H, qu, $J = 6$ Hz), 6,91 (1H, tr, $J = 6$ Hz), 7,02–7,42 (5H, m). – ^{13}C (CDCl_3): 19,06 (–CH₃), 30,98 (–CH₂–), 53,61 (–OCH₃), 73,49 (–CH–), 101,27 (–CH), 127,13, 128,62, 132,72 (Ar), 138,28 (N=CH). – MS: 237 (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (237,27)

Ber. C 65,81 H 8,07 N 5,90,

Gef. C 66,14 H 7,81 N 5,67.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59,8^\circ$ ($c = 1$, Benzol).

(3*R*,4*S*,5*R*)-2-[(*S*)-Phenylethyl]-3-(2,2-dimethoxyethyl)-5-methyl-4-benzyloxycarbonyl-isoxazolidin (**12**)

11,85 g (50 mmol) Nitron (**10**) und 17,6 g (100 mmol) Crotonsäurebenzylester (**11**) werden in 100 ml Toluol und unter N₂ 12 h zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Cycloaddukt als Rohprodukt erhalten, das ca. 80% **12** enthält. Die weitere Reinigung, verbunden mit einer Diastereomerentrennung, erfolgte durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Hexan/Essigester 90:10–70:30).

Ausbeute: 8,47 g (41% d. Th.). – ^1H (CDCl_3): 1,31 (6H, d, $J = 6$ Hz), 1,71–1,86 (2H, m), 2,64 (1H, dd), 3,00 (6H, s), 3,45–3,48 (1H, m), 4,03 (1H, q), 4,45–4,58 (2H, m), 5,10 (2H, s), 7,16–7,28 (10H, m). – ^{13}C (CDCl_3): 18,70, 20,78, 40,19, 51,61, 52,85, 61,55, 66,81, 75,05, 79,28, 102,65, 128,17, 128,37, 128,56, 142,59, 172,58. – MS: 513 (M^+).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (413,46)

Ber. C 69,72 H 7,56 N 3,39,

Gef. C 70,04 H 7,31 N 3,17.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52,8^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

2-[(*R*)-1-Hydroxyethyl]-(2*S*,3*R*)-3-amino-5,5-dimethoxypentansäure (**13**)

4,95 g (12 mmol) **12** werden unter Zusatz von 3,00 g 10-proz. Palladium-Aktivkohle in 60 ml trockenem Methanol gelöst. Man läßt bei R.T. rühren, bis die berechnete Menge an Wasserstoff verbraucht ist. Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Methanol abdestilliert. Das Rohprodukt wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,57 g (98% d. Th.). – Fp.: 67–69 °C (Z).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (221,23)

Ber. C 48,86 H 8,66 N 6,33,

Gef. C 48,52 H 8,81 N 6,04.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21,6^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

2-[(*R*)-1-Hydroxyethyl]-(2*S*,3*R*)-3-amino-5,5-dimethoxypentansäuremethylester (**5**)

1,11 g (5 mmol) **13** werden mit frischer etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis sich das β -Alanin-Derivat völlig gelöst hat. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether abgezogen. Der Methylester **5** wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,08 g (93%). – ^1H (CDCl_3): 1,14 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,58–1,96 (3H, m), 2,40–2,51 (1H, m), 2,78–2,87 (2H, br), 3,30 (6H, s), 3,68 (3H, s), 4,01–4,27 (2H, m), 4,51–4,64 (1H, m). – ^{13}C (CDCl_3): 21,69, 39,54, 51,49, 52,37, 53,76, 58,57, 67,52, 102,65, 173,04.

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (235,23)

Ber. C 51,06 H 9,00 N 5,95,

Gef. C 51,32 H 8,87 N 5,71.

IR (Film): 1725 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25,7^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

- [1] J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff und J. Birnbaum, *J. Antibiot.* **32**, 1 (1979).
- [2] D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard und B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 313 (1978); H. Onone, M. Narisada, S. Uyeo, H. Matsu-mura, K. Okada, T. Yano und W. Nagata, *Tetrahe-dron Lett.* **1979**, 3867; A. J. G. Baxter, R. J. Ponsford und R. Southgate, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 429; D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan und M. Sletzing, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2783; S. M. Schmidt, D. B. R. Johnston und B. G. Christen-sen, *J. Org. Chem.* **45**, 1142 (1980); T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen und F. A. Bouf-fard, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6161 (1980); T. Kame-tani, T. Nagahara und M. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 3048; R. V. Stevens und K. Albizati, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 104; T. Kametani, S.-P. Huang, A. Nakayama und T. Honda, *J. Org. Chem.* **47**, 2328 (1982); P. J. Reider und E. J. J. Gra-bowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 2293; I. Shinkai, T. Liu, R. A. Reamer und M. Sletzing, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4899; M. Shiozaki und T. Hiraoka, *Tetra-hedron* **38**, 3457 (1982); M. Shibasaki, A. Nishida und S. Ikegami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1324; M. Aratani, K. Sawada und M. Hahimnoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 3921; S. Hanessian, D. Desilets, G. Rancourt und R. Fortin, *Can. J. Chem.* **60**, 2292 (1982); K. Okano, T. Izawa und M. Ohno, *Tetrahe-dron Lett.* **1983**, 217; T. Kametani, A. Nakagame und T. Honda, *J. Org. Chem.* **50**, 2327 (1985); D. J. Hart und D.-Ch. Ha, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 5493; T. Iimori und M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 1523; S. T. Hodgson, D. M. Hollinshead und St. V. Ley, *Tetrahedron* **41**, 5871 (1985); D. G. Melillo, R. J. Cvetovich, K. M. Ryan und M. Sletzing, *J. Org. Chem.* **51**, 1498 (1986); D. Evans und E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 4961; M. Hatanaka und H. Nitta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 69.
- [3] T. Kametani, T. Nagahara, Y. Suzuki, S. Yokohama, S.-P. Huang und M. Ihara, *Heterocycles* **14**, 403 (1980); T. Kametani, S.-P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki und M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2060 (1980).
- [4] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 604, 742 (1963); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 728 (1969); R. Huisgen, R. Grashey und J. Sauer, in S. Patai (Herausg.): *The Chemistry of Alkanes*, S. 806, Interscience, New York (1964); R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **33**, 2291 (1968); s. a.: L. I. Smith, *Chem. Rev.* **23**, 193 (1938); A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley-Inter-science, New York (1984).
- [5] I. Ugi, *Angew. Chem.* **94**, 826 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 810 (1982).
- [6] T. Polonski und A. Chimiak, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2453.
- [7] A. P. Skoldivov, A. P. Arendaruk und T. M. God-zhello, *Zh. Org. Khim.* **6**, 421 (1970); M. G. Veliev und M. M. Guseinov, *Synthesis* **1980**, 461.
- [8] H. Martin, R. Herrmann und I. Ugi, *J. Organomet. Chem.* **269**, 87 (1984).