

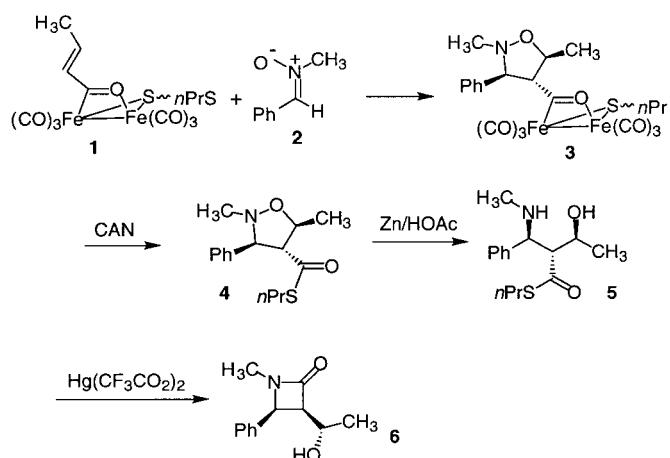
**Kinetische Enantiomerentrennung von Dieisenacyl-Komplexen – ein Zugang zu asymmetrischen bicyclischen  $\beta$ -Lactamen\*\***

Scott R. Gilbertson\* und Omar D. Lopez

In den letzten Jahren haben wir uns mit dipolaren Cycloadditionen von Nitronen an Dieisenacyl-Komplexe beschäftigt.<sup>[1, 2]</sup> Diese Reaktionen erwiesen sich als effektiv bei der diastereo- und enantioselektiven Addition einer Vielzahl von Nitronen an mono- und disubstituierte,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Acyl-Komplexe. Die Oxidation des resultierenden Komplexes liefert nach der Cycloaddition ein Sulfanylcarbonylisoxazolidin,<sup>[1–3]</sup> und Isoxazolidine können durch Reduktion der N-O-Bindung zu Aminoalkoholen umgesetzt werden.<sup>[4–6]</sup> Im Falle der unten diskutierten Cycloaddukte führt dies zur Bildung von Sulfanylcarbonylderivaten von  $\beta$ -Aminosäuren. Hier berichten wir darüber, daß die Reaktion eines von Prolin abgeleiteten cyclischen Nitrons mit dem einen Enantiomer eines Dieisen-Komplexes erheblich schneller verläuft als mit dem anderen. Außerdem wird die Nützlichkeit dieses Ansatzes durch die Synthese eines einfachen Carbapenems gezeigt.

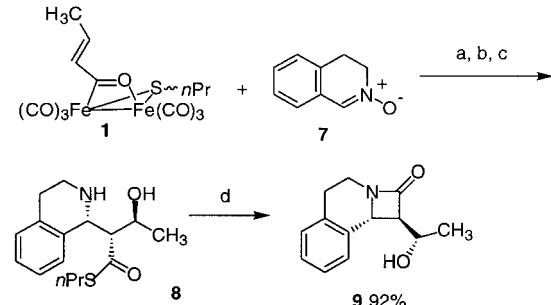
Die Reaktion des Komplexes **1** mit dem (*Z*)-Nitron **2** lieferte das erwartete Isoxazolidin, das sich zum entsprechenden Thioester **4** oxidieren ließ. Durch Reduktion mit Zink/Essigsäure erhielt man dann den  $\beta$ -Amino- $\beta$ -hydroxythioester **5**. Wir hofften, daß eine Behandlung des Thioesters mit Quecksilbertrifluoracetat zur Entfernung des Schwefels und anschließender intramolekularer Reaktion mit der Aminogruppe unter Bildung des  $\beta$ -Lactams führen würde.<sup>[7–9]</sup> Da optisch aktive Dieisenacyl-Komplexe zugänglich sind, würde dieser Ansatz möglicherweise einen milden Zugang zu optisch aktiven  $\beta$ -Lactamen eröffnen.<sup>[2]</sup> Leider führte der ursprüngliche Versuch, das  $\beta$ -Lactam aus dem Aminoalkohol **5** zu bilden, zu einer Ausbeute des gewünschten Produkts **6** von weniger als 15 %. Die Cyclisierung unter Bildung von  $\beta$ -Lactamen mit Gruppen in *cis*-Stellung an den benachbarten Atomen des Vierrings wurde als schwierig beschrieben (Schema 1).<sup>[10]</sup>

Wegen dieser Beobachtung sowie der Tatsache, daß viele der bekannten  $\beta$ -Lactam-Antibiotika die entgegengesetzte Konfiguration aufweisen, wurde die dipolare Cycloaddition mit einem (*E*)-Nitron durchgeführt (acyclische Nitrone sind üblicherweise (*Z*)-konfiguriert). Folglich war es notwendig, dafür ein cyclisches Nitron zu verwenden. Die *endo*-Addition



Schema 1. Synthese des  $\beta$ -Lactams **6** aus **1** und **2**.

eines solchen Nitrons ergäbe eine  $\beta$ -Aminosäure mit der richtigen Konfiguration, um leicht ein  $\beta$ -Lactam bilden zu können. Durch Cyclisierung des Nitrons **7** mit dem Dieisen-Komplex **1** und anschließende oxidative Entfernung des Metalls erhält man den Aminothioester **8**, der bei Behandlung mit Quecksilbertrifluoracetat leicht zum  $\beta$ -Lactam **9** cyclisiert.<sup>[11]</sup> Die bei dieser Reaktion erhaltene Konfiguration erleichtert nicht nur die Cyclisierung zum  $\beta$ -Lactam, sondern entspricht auch der Konfiguration wichtiger Carbapeneme wie Thienamycin (Schema 2).<sup>[12–17]</sup>



Schema 2. Synthese von **9** aus **1** und **7**. a) Cycloaddition, b) CAN,  $CH_3CN$ , c)  $Zn/HOAc$ , d)  $Hg(CF_3CO_2)_2$ .

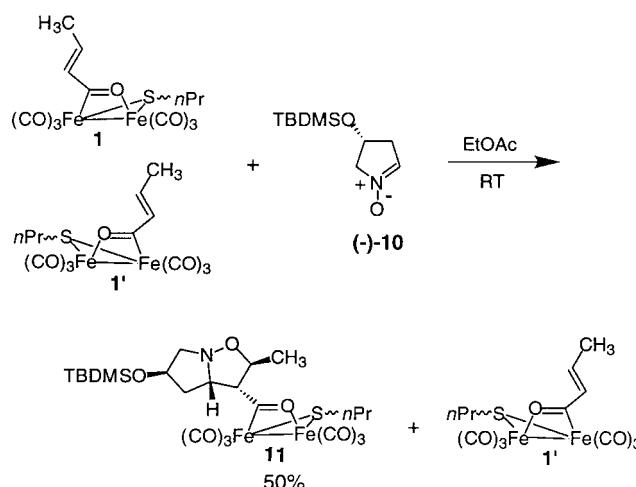
Nachdem sich gezeigt hatte, daß dieser Ansatz ein vielversprechender Weg zu  $\beta$ -Lactamen ist, wurde versucht, die Reaktionsfolge bei der Synthese von Carbapenem-Strukturen zu verwenden. Dazu wurde der racemische Komplex **1** mit dem enantiomerenreinen Nitron **10** umgesetzt. Diese Reaktion führte zu einer 50proz. Ausbeute des erwarteten bicyclischen Isoxazolidins, doch wurde überraschenderweise nur ein einziges Diastereomer gebildet. Wenn beide Enantiomere des racemischen Komplexes mit dem enantiomerenreinen Nitron  $(-)$ -**10** reagiert hätten, wären zwei diastereomere Produkte (*S,S* und *S,R*) zu erwarten gewesen. Das nicht umgesetzte Edukt wurde isoliert, und der Messung seiner optischen Drehung zufolge war es optisch aktiv. Dies bestätigte, daß die Reaktion mit dem Nitron  $(-)$ -**10** zu einer

[\*] Prof. S. R. Gilbertson, Dr. O. D. Lopez  
Department of Chemistry, Washington University  
St. Louis, MO 63130 (USA)  
Fax: (+1) 314-935-4481  
E-mail: srg@wuchem.wustl.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (CHE-9316821) und der Washington University gefördert. Wir danken der Washington University High-Resolution NMR Facility (unterstützt durch die National Institutes of Health; NIH RR02004, RR05018 und RR07155) und dem Washington University Mass Spectrometry Resource Center (unterstützt durch NIH RR00954).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

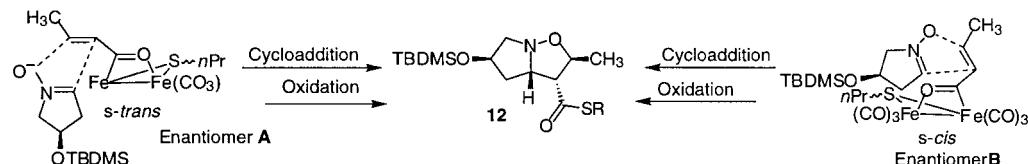
kinetischen Enantiomerentrennung des racemischen Komplexes führte. Anschließend wurde festgestellt, daß nach hinreichender Zeit auch das andere Enantiomer des Eisen-Komplexes mit dem Nitron ( $-$ )-**10** reagiert (Schema 3).



Schema 3. **11** besteht vorwiegend aus einem Diastereomer ( $\text{dr} > 20:1$ ). Das isolierte Edukt ist hochgradig zugunsten eines der Enantiomere angereichert. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Die Selektion eines Enantiomers des Dieisen-Komplexes durch das enantiomerenreine cyclische Nitron erfordert mehrere Faktoren. Erstens muß sich das Nitron dem Olefin von einer Seite her nähern, und am wahrscheinlichsten geschieht dies von der Seite, die dem Schwefelatom gegenüberliegt (Schema 4). Zweitens muß das Nitron in Anbetracht des gebildeten Produkts selektiv über einen *endo*-Übergangszustand reagieren. Drittens kann sich nur eine Seite des Nitrons an den Komplex addieren, und zwar am leichtesten an die Seite, die von der großen *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBDMS)-Gruppe weggerichtet ist. Der letzte zu berücksichtigende Punkt ist die Konformation, in der der Komplex reagiert, *s-cis* oder *s-trans*. Die hohe Selektivität spricht dafür, daß entweder das Enantiomer **A** in der *s-trans*-Konformation oder das Enantiomer **B** in der *s-cis*-Konformation reagiert (Schema 4). Wir kennen noch nicht die absolute Konfiguration des Komplexes am Metallzentrum und wissen daher auch nicht, in welcher Konformation das Molekül reagiert, doch der hohen Diastereoselektivität zufolge muß es überwiegend eine einzige sein. Aufgrund all dieser Tatsachen reagiert das enantiomerenreine Nitron mit einem der beiden Enantiomere des racemischen Gemischs mit erheblich höherer Geschwindigkeit.

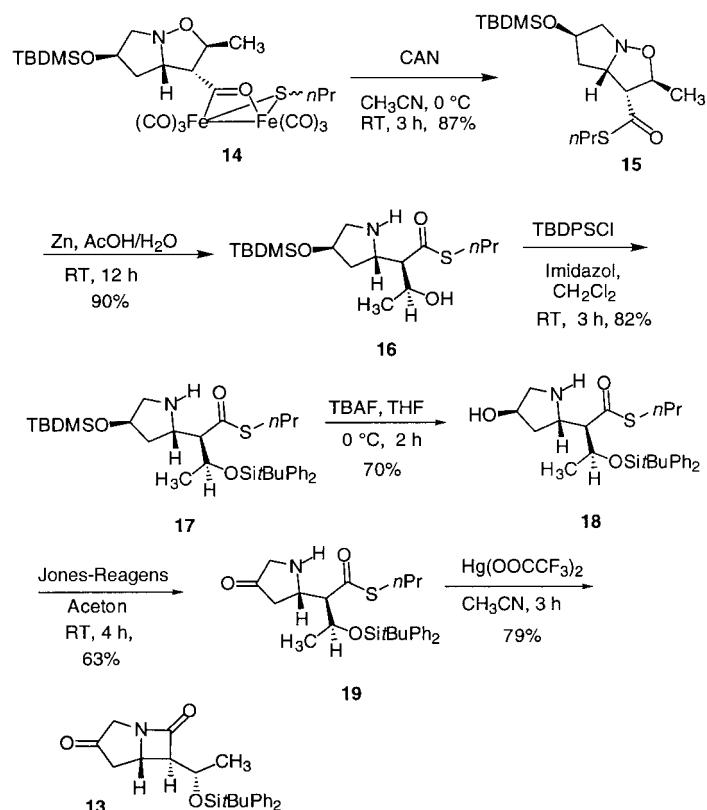
Während also die absolute Konfiguration am Metallzentrum noch nicht bestimmt wurde, ist die absolute Konfiguration der drei chiralen Kohlenstoffatome im Produkt bekannt. Sie wurde relativ zu der bekannten Konfiguration



Scheme 4. Die beiden möglichen *endo*-Übergangszustände für die Produktbildung.

des Kohlenstoffatoms im Nitron bestimmt, das die Hydroxygruppe trägt. Wenn man das aus *cis*-Hydroxyprolin gebildete Nitron (+)-**10**, also das Enantiomer von ( $-$ )-**10**, verwendet, erhält man das andere Enantiomer des  $\beta$ -Lactams.

Die relativen Geschwindigkeiten der Reaktion des Nitrons mit dem Komplex bei gleichsinniger und ungleichsinniger Paarung wurden bestimmt. Dazu wurde mit dem racemischen Komplex durch Reaktion mit enantiomerenreinem ( $-$ )-**10** eine Enantiomerentrennung durchgeführt. Danach wurde das optisch aktive isolierte Edukt mit dem „passenden“ und mit dem „nicht passenden“ Nitron, ( $-$ )-**10** bzw. (+)-**10**, umgesetzt. Der durch Reaktion mit ( $-$ )-**10** (d.h. mit dem isolierten Edukt) einer Enantiomerentrennung unterzogene Komplex reagierte elfmal so schnell mit dem Nitron (+)-**10**.



Scheme 5. Synthese des Carbapenems **13**. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Um die Möglichkeiten dieses Ansatzes für die Synthese von  $\beta$ -Lactamen aufzuzeigen, wurde das Carbapenem **13** synthetisiert (Schema 5).<sup>[18]</sup> Das Cycloaddukt **14** wurde durch die Cycloaddition des Nitrons ( $-$ )-**10** an ein racemisches Gemisch des Komplexes **1** erhalten. Dann wurde der resultierende

Komplex **14** mit Cerammoniumnitrat (CAN) behandelt, wobei der Thioester **15** freigesetzt wurde. Um die Synthese von **13** zu beenden, muß die zur Festlegung der Konfigura-

tion verwendete Hydroxygruppe zur Ketogruppe oxidiert werden. Es erwies sich als am besten, diese Oxidation durchzuführen, bevor das  $\beta$ -Lactam gebildet wurde. Dies wurde durch Reduktion der N-O-Bindung mit Zink/Essigsäure erreicht, wobei man den  $\beta$ -Aminothioester **16** erhielt. Dann wurde an der freien Hydroxygruppe eine *tert*-Butyldiphenylsilyl(TBDPS)-Gruppe als Schutzgruppe eingeführt ( $\rightarrow$ **17**). Die selektive Entfernung der *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) lieferte dann den gewünschten Alkohol **18** für die folgende Oxidation. Durch Jones-Oxidation des freien Alkohols und anschließende Cyclisierung mit Quecksilber(II)-trifluoracetat erhielt man das optisch aktive bicyclische  $\beta$ -Lactam **13**. Verwendete man das aus *cis*-Hydroxyprolin gebildete Nitron (+)-**10**, so entsprach die relative Konfiguration der drei chiralen Zentren des  $\beta$ -Lactams **13** der vieler therapeutisch verwendbarer Carbapeneme wie Thienamycin.

Durch Umsetzung des Nitrons (-)-**10** lassen sich optisch aktive Dieisenacyl-Komplexe erhalten. Diese Komplexe können bei einer Vielzahl von asymmetrischen Cycloadditionen verwendet werden. Die Reaktion des Nitrons **10** mit Dieisen-Komplexen liefert  $\beta$ -Aminosäuren, die zu  $\beta$ -Lactamen umgesetzt werden können, deren absolute Konfiguration der von Carbapenemen wie Thienamycin entspricht. Wir arbeiten zur Zeit an der Umwandlung von Zwischenstufen wie **13** in eine Reihe biologisch aktiver  $\beta$ -Lactame. Außerdem versuchen wir, die absolute Konfiguration dieser Komplexe an den Metallzentren zu bestimmen.

### Experimentelles

Allgemeine Synthese der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Acyl-Komplexe: Ein 100-mL-Rundkolben wurde mit  $[Fe_3(CO)]_{12}$  (5.00 g, 9.93 mmol) gefüllt und dann mit Stickstoff gespült. Man fügte THF (120 mL) und anschließend *n*-Propanthiol (0.87 g, 11.40 mmol) sowie Triethylamin (1.17 g, 11.53 mmol) hinzu. Die Lösung wurde 20 min gerührt, wobei eine Farbänderung von Grün zu Gelbbraun auftrat. Dann wurde *trans*-Crotonylchlorid (2.10 g, 20.25 mmol) hinzugefügt; dabei beobachtete man eine Gasentwicklung. Das Gemisch wurde 15 h gerührt, wobei das Reaktionsgemisch dunkelrot wurde und ein weißer Niederschlag entstand. Nach dem Filtrieren der Lösung und Entfernen des Lösungsmittels blieb ein rotes Öl zurück. Dieses wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan) gereinigt, wodurch ein etwas lufempfindliches, dunkelrotes Öl erhalten wurde (3.40 g, 8.02 mmol, 81%). Vor dem gewünschten Produkt wurde eines eluiert, das als das von Seyerth et al. beschriebene Decarbonylierungsprodukt identifiziert wurde.<sup>[3, 19–21]</sup>

Dipolare Cycloaddition (Beispiel): Der Crotonylacyl-Komplex **1** (1.6 mg, 3.78 mmol) wurde in Ethylacetat (20 mL) gelöst und in ein 50-mL-Schlenk-Rohr überführt. (-)-**10** (974.0 mg, 4.53 mmol) wurde hinzugefügt, und das Gemisch wurde durch dreimaliges Einfrieren, Abpumpen und Auftauen entgast. Nach der Entgasung rührte man das Reaktionsgemisch 3 h. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, 5% Ethylacetat in Hexan) und als rotes Öl isoliert; 1.89 mmol, 50%; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =4.33 (dd,  $J=7.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.25 (dq,  $J=6.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J=9.0, 8.1$  Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.04 (dd,  $J=10.0, 4.8$  Hz, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.13 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J=6$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); in kleinerer Menge vorhandenes Isomer: 4.40 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.11 (t,  $J=5.9, 1$  Hz), 2.97 (d,  $J=5.74$  Hz, 1H), 1.14 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J=5.6$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ =300.3, 211.5, 211.2, 208.9, 208.7, 208.6, 81.4, 72.3, 72.0, 65.4, 65.0, 40.6, 37.3, 26.8, 25.8, 18.0, 17.4, 13.4, -4.7, -4.8; in kleinerer Menge vorhandenes Isomer: 82.4, 72.9, 72.7, 65.9, 65.3, 40.8, 36.7, 25.7, 18.1, 13.5, -4.9; IR (Film):  $\tilde{\nu}$ =2932, 2898, 2858, 2074, 2031, 1997, 1970, 1462,

1114, 1071 cm<sup>-1</sup>; FAB-MS:  $m/z$ : 641 ([M+H], 10), 133 (100); HR-FAB-MS: ber. für  $C_{23}H_{34}Fe_2NO_9SSi$  ([M+H]): 640.0422, gef.: 640.0413; DC:  $R_f$ =0.52 (15 % Ethylacetat in Hexan).

Eingegangen am 27. Oktober 1998 [Z 12576]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1116–1119

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Cycloadditionen • Eisen • Lactame

- [1] S. R. Gilbertson, D. P. Dawson, O. D. Lopez, K. L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4431–4432.
- [2] S. R. Gilbertson, O. D. Lopez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3399–3400.
- [3] S. R. Gilbertson, X. Zhao, D. P. Dawson, K. L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8517–8518.
- [4] R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Siedl, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2568–2584.
- [5] A. Vasella, R. Voeffray, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1134–1144.
- [6] H. Iida, K. Kasahara, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4647–4648.
- [7] S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515–3516.
- [8] S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6756–6758.
- [9] E. J. Corey, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614–5616.
- [10] J. J. Tufariello, D. J. P. Pinto, A. S. Milowsky, D. V. Reinhardt, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5481–5484.
- [11] S.-I. Murahashi, Y. Imada, H. Ohtake, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6170–6172.
- [12] D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 313–315.
- [13] T. Kametani, S.-P. Huang, A. Nakayama, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2328–2331.
- [14] T. Kametani, T. Nagahara, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2327–2331.
- [15] T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161–6163.
- [16] R. V. Stevens, K. Albizati, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 104–105.
- [17] J. J. Tufariello, G. E. Lee, P. A. Senaratne, M. Al-Nuri, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4359–4362.
- [18] W. S. Faraci, A. V. Bakker, R. W. Spencer, R. A. Williams, V. J. Jasys, M. S. Kellogg, R. A. Volkman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2271–2276.
- [19] D. Seyerth, C. M. Archer, J. C. Dewan, *Organometallics* **1991**, *10*, 3759–3763.
- [20] D. Seyerth, C. M. Archer, D. P. Ruschke, *Organometallics* **1991**, *10*, 3363–3380.
- [21] D. Seyerth, G. B. Womack, C. M. Archer, J. C. Dewan, *Organometallics* **1989**, *8*, 430–442.