

## 44. Synthese eines optisch aktiven Penem-Zwischenprodukts mittels asymmetrischer Amidoalkylierung

von Thomas Allmendinger\*, Greta Rihs und Hansjürg Wetter

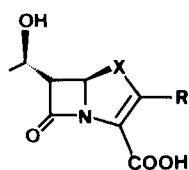
Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(1.XII.87)

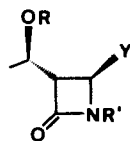
### Synthesis of an Optically Active Penem Intermediate by Asymmetric Amidoalkylation

The amidoalkylation of an optically active, cationic glycine derivative with methyl acetoacetate furnishes an intermediate **10a** (Scheme 2) that is transformed in six steps to the optically active, silyl-protected 4-acetoxy-3-(1-hydroxyethyl)-2-azetidinon **18a**, a well known intermediate in penem synthesis.

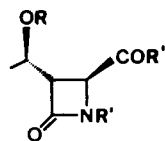
**1. Einleitung.** – Unter den modernen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika nehmen die 6-Hydroxyethyl-substituierten Vertreter **1** eine wichtige Stellung ein [1]. Zu ihrer Herstellung sind eine Reihe von Verfahren vorgeschlagen worden [2], wobei sich die optisch aktiven, monocyclischen Vorläufer **2** zum Aufbau des bicyclischen Penem- oder Carbapenem-Gerüsts als ausgesprochen flexibel erwiesen haben [3]. Verbindungen des Typs **2** sind durch Abbau der 6-Aminopenicillansäure [1] [3f] [4], durch Cycloaddition von (3*R*)-Hydroxybuttersäure-Derivaten mit Chlorsulfonyl-isocyanat [5] und durch oxidative Decarboxylierung von **3a** bzw. durch *Bayer-Villiger*-Oxidation der Ketone **3b** [6] erhalten worden.



**1** X = CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), S



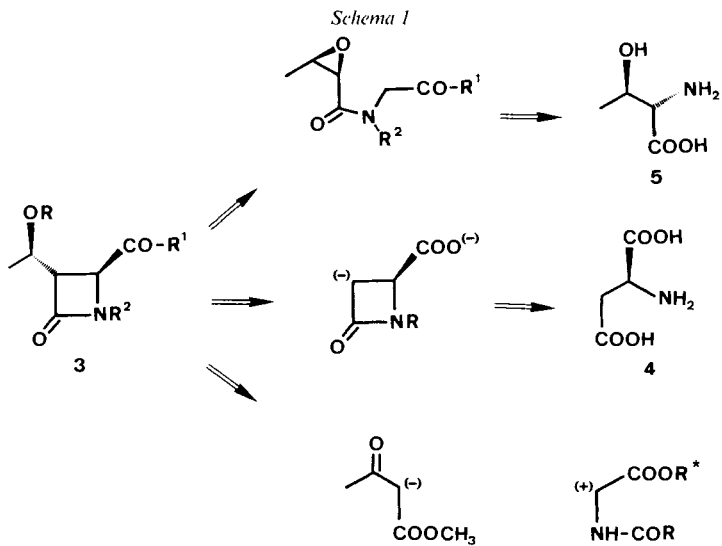
**2** Y = OAc, OCOPh.  
Y = SO<sub>2</sub>R, Cl



**3** a R'' = OH  
b R'' = CH<sub>3</sub>, PH

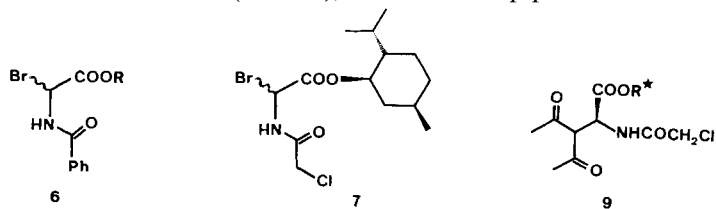
Die wichtigsten Verfahren zur Herstellung von **3** (s. *Schema 1*) verwenden Asparaginsäure (**4**) [7], Threonin (**5**) [6] [8] oder (3*R*)- bzw. (3*S*)-Hydroxybuttersäure-Derivate [9] als optisch aktive Ausgangsmaterialien. Kürzlich berichteten *Kametani* und Mitarbeiter über eine asymmetrische Synthese von **3a** über eine [3 + 2]-dipolare Cycloaddition von Crotonsäure-benzylester mit einem chiralen Nitron [10]. Wir berichten im folgenden über einen neuen Zugang zu **3a**, in dessen Schlüsselschritt, der asymmetrischen Amidoalkylierung von Acetessigester mit einem optisch aktiven Glycin-Kation-Äquivalent, das gesamte für **3** erforderliche C-Gerüst aufgebaut wird.

**2. Ergebnisse und Diskussion.** – Obwohl die Amidoalkylierung von (C–H)-aciden Verbindungen sehr gut untersucht ist [11], sind nur wenige Beispiele bekannt geworden,

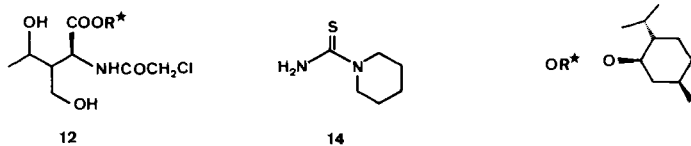


die optisch aktive Glycin-Kation-Äquivalente verwenden [12]. Unsere Wahl fiel auf die einfachen, von *Steglich* und Mitarbeitern beschriebenen Glycin-Derivate **6** [12a], wobei allerdings zur Gewährleistung einer selektiven Abspaltbarkeit eine andere N-Schutzgruppe gewählt wurde. Die Chloroacetyl-Gruppe verbindet diese Eigenschaft mit der vorteilhaften Kristallisierbarkeit vieler ihrer Derivate (im Gegensatz zur Z-Schutzgruppe). Das so konzipierte optisch aktive Amidoalkylierungsreagens **7** (ein Diastereoisomerengemisch) wurde durch *Schotten-Baumann*-Acylierung von Glycin, gefolgt von der Veresterung mit (-)-Menthol zu **8** und anschließender *N*-Bromosuccinimid(NBS)-Bromierung hergestellt (*Schema 2*).

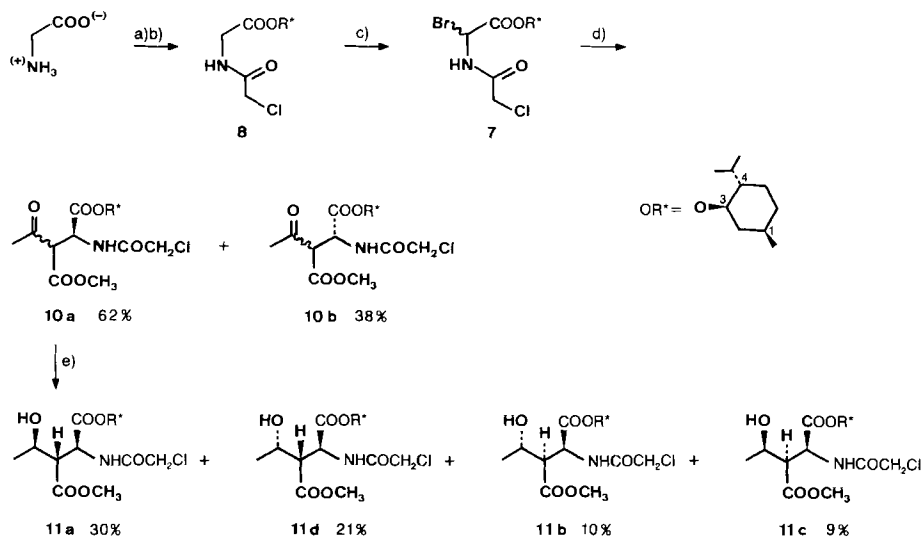
Die Untersuchungen von *Steglich* [12a] über die Amidoalkylierung mit **6a** liessen keine hohen Diastereoisomerenüberschüsse in der analogen Umsetzung von **7** mit Natrium-acetylacetonat erwarten. Tatsächlich ergab die Reaktion bei  $-70^\circ$  ein (2:1)-Gemisch zweier Diastereoisomere (30% de), wobei das Hauptprodukt **9** durch Kristallisa-



R = (-)-und(+)-Menthyl, (-)-8-Phenylmenthyl



Schema 2



a)  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$ , NaOH,  $5\text{--}10^\circ$ , 65%; b) (–)-Menthol (ROH), TsOH, Toluol,  $110^\circ$ , 88%; c) NBS,  $\text{CCl}_4$ , *h\nu*, 68%; d)  $\text{CH}_3\text{C}(\text{ONa})=\text{CHCOOCH}_3$ , THF,  $-70^\circ$ , 100%; e) *t*-BuNH $_2$ ·BH $_3$ , Mg(OTf) $_2$ , THF,  $-70^\circ$ , 70%.

tion abgetrennt werden konnte. Bei der Reaktion des Na-Salzes von Acetessigsäure-methylester mit **7** wurde in quantitativer Ausbeute ein *ca.* (6:4)-Gemisch von **10a**<sup>1)</sup> und **10b**<sup>1)</sup> erhalten (Schema 2). Verbindung **10a** war durch Fällung aus Et $_2$ O in 45% Ausbeute (bzgl. **7**) leicht abzutrennen. Da es selbst ein Epimerengemisch darstellt, ergab seine nicht-selektive Reduktion<sup>2)</sup> ein Gemisch von 4 diastereoisomeren Alkoholen **11a–d**<sup>3)</sup> in total 70% Ausbeute, wobei das Hauptprodukt **11a** (30% isolierte Ausbeute<sup>4)</sup> – wie sich im Verlauf der weiteren Synthese zeigte – die gewünschte relative und absolute Konfiguration aufwies.

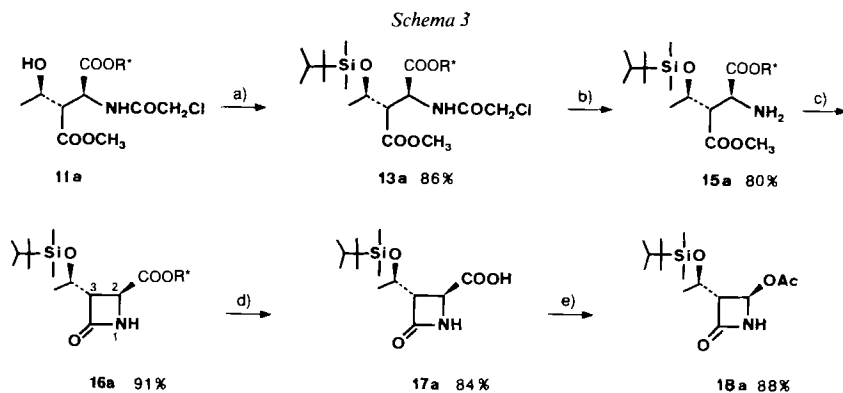
Um die offenbar abgeschirmte OH-Funktion in **11a**<sup>4)</sup> schützen zu können, musste das sehr reaktionsfähige Dimethyl(thexyl)silyl-triflat [**14**] verwendet werden ( $\rightarrow$ **13a** Schema 3). Das Abspalten der relativ selten verwendeten Chloroacetyl-Schutzgruppe erfolgte durch Kochen von **13a** mit *N,N*-Pentamethylthioharnstoff (**14**) in EtOH [15]. Allerdings wurden hohe Ausbeuten an freiem Amin (80%) **15a** nur dann erhalten, wenn die zu vollständigem Umsatz nötige Reaktionszeit durch einen grossen Überschuss an **14** (6fach) auf 20 min begrenzt wurde. Bei 1,5, 3 und 4,5 h Reaktionszeit fielen die isolierten

<sup>1)</sup> **10a** ist das (2*S*)- und **10b** das (2*R*)-Isomere (*vide infra*), C(3) ist nicht konfigurationsstabil ( $\beta$ -keto-ester).

<sup>2)</sup> Boran-(*tert*-Butyl)amin-Komplex/Mg(OTf) $_2$  erwies sich als das beste Reduktionsmittel. Andere Boran-Amine reagierten unvollständig oder gar nicht. Allzu basische Reduktionsmittel lieferten Lactone unter Abspaltung von Menthol (z. B. Zn(BH $_4$ ) $_2$ ) oder führten zur Enolat-Bildung (z. B. LiAlH(*t*-BuO) $_3$ ). L-Prolin·NaBH $_4$  [13] ergab zwar ein ziemlich günstiges Produktverhältnis von 6:4 für **11a**/(**11b** + **11c** + **11d**); die Gesamtausbeute betrug aber nur 30%.

<sup>3)</sup> Die Isomeren **11a–d** weisen in dieser Reihenfolge fallende  $R_T$ -Werte auf (s. *Exper. Teil*); Nebenprodukt **12**.

<sup>4)</sup> Die Verbindungen **11a–d** wurden chromatographisch und durch Kristallisation getrennt und separat, wie für **11a** beschrieben, weiter umgesetzt.



a)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{OTf}$ , Collidin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ$ ; b) **14** (6 Äquiv.), EtOH,  $78^\circ$ , 20 min; c) 1.  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2. *i*-PrMgBr (4 Äquiv.); d) NaOH (1 Äquiv.), THF/MeOH; e)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , DMF/HOAc.

Ausbeuten kontinuierlich auf 57, 48 bzw. 33% ab, was auf Instabilität des Produkts unter den Reaktionsbedingungen hinweist.

Der  $\beta$ -Aminoester **15a** wurde mit Chlorotrimethylsilan and  $\text{NEt}_3$  umgesetzt und *in situ* mit überschüssigem *i*-PrMgBr in 91% Ausbeute zu **16a** cyclisiert. Die Abspaltung der

Tab. 1. Chemische Verschiebungen [ppm] in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der isomeren Verbindungen **11**, **13** und **15–18<sup>a)</sup>**

		$\text{CH}_3(5)$	H–C(4)	H–C(3)	H–C(2)	$\text{CH}_2\text{Cl}$	NH	$\text{COOCH}_3$	$\text{CH}_3\text{COO}$
<b>11</b>	a	1,24	3,79	3,00	5,05	4,14	7,61	3,66	
	b	1,31	4,29	3,08	5,10	4,06	7,55	3,73	
	c	1,33	4,05	2,91	5,03	4,07	7,77	3,75	
	d	1,32	4,08	3,18	4,91	4,09	7,67	3,75	
<b>13</b>	a	1,21	4,20	3,11	4,94	4,06	7,87	3,70	
	b	1,23	4,35	2,94	5,14	4,05	7,45	3,70	
	c	1,34	4,29	3,00	4,70	4,05	7,38	3,69	
	d	1,24	4,07	3,11	4,85	4,09	7,91	3,68	
<b>15</b>	a	1,23	4,23	2,89	3,89			3,63	
	b	1,23	4,33	2,78	3,85			3,66	
	c		4,40	2,69	3,75			3,65	
	d	1,28	4,32	2,92	3,64			3,63	
<b>16</b>	a	1,23	4,28	3,19	4,24 <sup>b)</sup>		5,93		
	b	1,31	4,38	3,53	4,20 <sup>c)</sup>		6,05		
	c	1,29	4,20	3,53	4,18 <sup>c)</sup>		5,97		
	d	1,36	4,21	3,29	4,06 <sup>b)</sup>		5,91		
<b>17</b>	a	1,24	4,32	3,36	4,36 <sup>c)</sup>		6,31		
	d	1,35	4,20	3,39	4,10 <sup>b)</sup>		6,36		
<b>18</b>	a	1,25	4,21	3,17	5,81 <sup>d)</sup>		6,39		2,10
	d	1,32	4,25	3,23	5,67 <sup>d)</sup>		6,35		2,10

a) Willkürliche Numerierung  $\text{CH}_3(5)$ –CH(4)(O–)–CH(3)(CO–)–CH(2)(NH–)–COO–; die chemischen Verschiebungen der Dimethyl(hexyl)siloxy-Gruppe und Menthyl-Gruppe (0,8–2,0 und 4,7–4,8 (m)) werden hier nicht angegeben.

b)  $d, J = 3 \text{ Hz}$ .

c)  $d, J = 7 \text{ Hz}$ .

d)  $d, J = 1 \text{ Hz}$ .

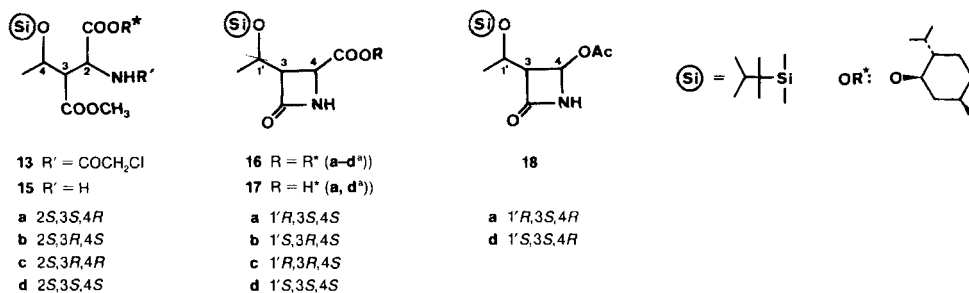
e)  $d, J = 2,5 \text{ Hz}$ .

chiralen Hilfsgruppe (–)-Menthol in **16a** und **16d** konnte durch Verseifung mit 1 Äquiv. NaOH in THF/MeOH (2 h RT.) erreicht werden (→ **17a** bzw. **17d**). Im Gegensatz dazu sind die *cis*-substituierten  $\beta$ -Lactam-ester **16b** und **16c** so hydrolyse-beständig, dass während der langen Reaktionszeit unter sonst gleichen Bedingungen schon eine Isomerisierung in die *trans*-Verbindungen erfolgte und nach 4 Tagen lediglich Gemische von **17a**, **b**, **d** bzw. **17a**, **c**, **d** isoliert wurden.

In der letzten Stufe der Synthese wurde **17a** mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in DMF/AcOH oxidativ decarboxyliert. Das erhaltene Produkt **18a** erwies sich als identisch mit einer auf anderem Wege hergestellten Probe [16] (s. *Exper. Teil*).

Die relative Konfiguration von **16a** ergab sich auch aus den spektroskopischen Daten (s. *Tab. 1*). So weist die Kopplungskonstante  $^3J(3,4)$  von nur 1–3 Hz in **16a**, **17a** und **18a** und **16d**, **17d** und **18d** (gegenüber 7 Hz in **16b** und **16c**) auf die *trans*-Konfiguration am  $\beta$ -Lactam-Ring hin. Ebenfalls ist die chemische Verschiebung der  $\text{CH}_3$ -Gruppe in der Silyloxyethyl-Seitenkette in den Verbindungen **16d**, **17d** und **18d** stets um 0,07 bis 0,13 ppm höher als in den entsprechenden Verbindungen **a** (s. *Tab. 1*, z. B. **16a**, **17a** und **18a**) in Analogie zu früheren Resultaten [17].

Schliesslich ergab die Röntgenstrukturanalyse von **13c**, dass es die absolute Konfiguration (2*S*,3*R*,4*R*) besitzt (s. *Figur* und *Exper. Teil*), wodurch die Konfiguration an C(2) von **11a–d** und damit von **10a** bewiesen wird.



<sup>a</sup>) Penem-Numerierung; systematische Namen im *Exper. Teil*.

Durch die Anwendung eines optisch aktiven kationischen Glycin-Äquivalents ist ein neuer Zugang zu zentralen Zwischenprodukten der Penem-Synthese gelungen. Der Diastereoisomenüberschuss bei der Schlüsselreaktion des einfach zugänglichen  $\alpha$ -bromierten, *N*-geschützten Glycin-menthylesters **7** mit Acetessigester ist zwar gering (24% de), das Hauptprodukt **10a** kann aber einfach durch Kristallisation isoliert werden. Nachteilig ist die geringe Selektivität der Reduktion des entstandenen  $\beta$ -Ketoesters **10a**, was eine chromatographische Trennung der entstandenen Isomeren **11** nötig macht. Alle folgenden Umwandlungen einschliesslich des Ringschlusses zum  $\beta$ -Lactam und der oxidativen Decarboxylierung verlaufen problemlos und in guten Ausbeuten.

## Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Getrocknet wurde stets mit H<sub>2</sub>O-freiem Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Schmp.: nicht korrigiert. 'Flash'-Chromatographie: Kieselgel 60 (0,04–0,063 mm). <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> mit TMS als internem Standard.

*N*-(Chloroacetyl)glycin. Die Lsg. von 180 g (2,4 mol) Glycin in 600 ml 4N NaOH wurde unter Kühlung (Eis/NaCl) so mit 298 g (2,56 mol) Chloroacetylchlorid versetzt, dass die Innentemp. 10° nicht überstieg. Dabei wurde durch kontinuierliche Zugabe von 650 ml 4N NaOH der pH-Wert zwischen 9 und 10 gehalten. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 h gerührt, 1mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die wässr. Phase mit konz. HCl-Lsg. sauer gestellt. Viermal Extrahieren mit je 600 ml AcOEt, Trocknen und Eindampfen der Extrakte und Umkristallisation aus Aceton (50% heisse Lsg.) ergaben 237 g (65%) *N*-(Chloroacetyl)glycin. Schmp. 95–96°.

(–)-*N*-(Chloroacetyl)glycin-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**8**). Die Lsg. von 140 g (0,92 mol) *N*-(Chloroacetyl)glycin, 149 g (0,95 mol) (–)-Menthol und 7,6 g *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 1300 ml Toluol wurde 16 h unter dem Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit AcOEt verdünnt, mit NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet. Das nach dem Abdampfen erhaltene feste Rohprodukt wurde aus AcOEt/Hexan umkristallisiert und ergab in 2 Kristallfraktionen 227,4 g (88%) **8**. Schmp. 99–100°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –58 ± 0,5° (*c* = 1,9, AcOEt). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3420 (NH), 1735, 1680 (CO), 1530, 1210. <sup>1</sup>H-NMR: 0,6–2,1 (*m*, 18 H); 4,08 (*d*, *J* = 5, CH<sub>2</sub>N); 4,11 (*s*, CH<sub>2</sub>Cl); 4,79 (*dt*, *J* = 10, CH–O); 7,1 (*br. s.*, NH). FD-MS: 290/292 (*M*<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> (289,80): C 58,02, H 8,34, Cl 12,23, N 4,83; gef.: C 57,82, H 8,13, Cl 12,26, N 4,78.

(2*RS*)-Bromo[(chloroacetyl)amino]essigsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**7**). Die Lsg. von 58 g (0,200 mol) **8** in 450 ml CCl<sub>4</sub> wurde in einer ausgeflamten und mit N<sub>2</sub> gespülten Apparatur mit 46 g (0,26 mol) NBS versetzt und 1 h mit einer unter dem Reaktionsgefäss angebrachten 200-W-Glühlampe bestrahlt (Rückfluss). Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der feste Rückstand in 50 ml AcOEt heiss gelöst. Nach Zugabe von 50 ml heissem Hexan wurde **7** durch langsames Abkühlen bis auf –20° als farblose nadelförmige Kristalle erhalten: 50,6 g (68%). Schmp. 94–96°. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3380 (NH), 1735, 1700 (CO), 1500. <sup>1</sup>H-NMR: 0,6–2,1 (*m*, 18 H); 4,1 (*s*, CH<sub>2</sub>Cl); 4,80 (*dt*, *J* = 4, 10, CH–O); 6,35 (*d*, *J* = 9, CH–Br); 7,86 (*d*, *J* = 9, NH). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>BrClNO<sub>3</sub> (368,70): C 45,61, H 6,29, Br 21,67, Cl 9,62, N 3,80; gef.: C 45,66, H 6,22, Br 21,56, Cl 9,36, N 3,83.

(2*S*,3*RS*)-2-[(chloroacetyl)amino]-3-(methoxycarbonyl)-4-oxopentancarbonsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**10a**). Die Suspension von 25 g (0,18 mol) Na-Salz des Acetessigsäure-methylester in 250 ml abs. THF wurde unter Ar bei –70° innert 5 h mit einer Lsg. von 43,8 g (0,119 mol) **7** in 120 ml THF versetzt. Nach weiteren 30 min bei –70° wurde mit 300 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gequentscht, mit H<sub>2</sub>O homogenisiert, das THF abgedampft und der Rückstand mit AcOEt extrahiert. Die Extrakte wurden mit NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde 1 Tag mit Et<sub>2</sub>O verrührt, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat nach dem Einengen nochmals verrührt. Die vereinigten Kristallisate wurden getrocknet: 22 g (45%) **10a** (Diastereoisomerenmischung). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3380 (NH), 1735, 1695 (CO), 1500. <sup>1</sup>H-NMR<sup>5)</sup>: 0,7–2,0 (*m*, 18 H); 2,32 (2,30) (*s*, CH<sub>3</sub>CO); 3,77 (3,75) (*s*, CH<sub>3</sub>O); 4,25 (4,29) (*d*, *J* = 5, H–C(3)); 4,71 (*dt*, CH–O); 5,21 (*dd*, *J* = 5, 10, CH–N); 7,57 (*d*, *J* = 10, NH). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>6</sub> (403,90): C 56,60, H 7,49, Cl 8,78, N 3,47; gef.: C 56,21, H 7,68, Cl 8,82, N 3,64.

(2*S*,3*RS*,4*RS*)- und (2*S*,3*RS*,4*SR*)-2-[(Chloroacetyl)amino]-3-(methoxycarbonyl)-4-hydroxypentancarbonsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**11**). Die Lsg. von 20,2 g (50,2 mmol) **10a** in 180 ml abs. THF wurde bei –70° mit 24 g (74,5 mmol) Magnesiumtriflat und danach tropfenweise mit der Lsg. von 6,4 g (73,5 mmol) Boran-(*tert*-butyl)amin-Komplex in 100 ml THF versetzt (1 h). Nach 1 weiteren h bei –70° wurde mit 100 ml H<sub>2</sub>O gequentscht, das THF abgedampft und der Rückstand 3mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 10 min mit 200 ml 2N HCl gerührt, die org. Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen und getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel durch Eluierung mit Hexan/AcOEt 4:1 in die Isomeren **11a** ((2*S*,3*S*,4*R*); 6,1 g, 30%), **11b** ((2*S*,3*R*,4*S*); 1,85 g, 9%) und ein Gemisch von **11c** (2*S*,3*R*,4*R*) und **11d** ((2*S*,3*S*,4*S*); 8,7 g, 42%) aufgetrennt<sup>6)</sup>. Eluierung mit Hexan/AcOEt 1:2 lieferte noch 2,7 g (14%) (2*S*,3*RS*,4*RS*)-2-[(Chloroacetyl)amino]-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)pentancarbonsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (Diastereoisomerenmischung; **12**). Die Mischfraktion konnte durch Kristallisation aus Hexan weitgehend in ihre Komponenten **11c** und **11d** getrennt werden, wobei **11c** auskristallisierte. Schmp. 110–111°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –30,2° (*c* = 2, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR: Tab. I. Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>6</sub>: C 56,22, H 7,95, Cl 8,74, N 3,45; gef.: C 55,96, H 7,94, Cl 8,64, N 3,52.

<sup>5)</sup> Die Werte in Klammern beziehen sich auf das zweite Isomere.

<sup>6)</sup> Die Konfigurationszuordnung erfolgte aufgrund der Röntgenstrukturanalyse von **13c**, dem Silylierungsprodukt von **11c**, sowie aufgrund der Zuordnung der relativen Anordnung der Substituenten in den vier aus **13a–d** hergestellten isomeren  $\beta$ -Lactamen **16a–d**.

(2*S*,3*S*,4*R*)-, (2*S*,3*R*,4*S*)-, (2*S*,3*R*,4*R*)- und (2*S*,3*S*,4*S*)-2-[(Chloroacetyl)amino]-3-(methoxycarbonyl)-4-{dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyloxy}pentancarbonsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**13a-d**). Allgemeine Vorschrift zur Silylierung von **11**. Die Lsg. eines Isomeren **11** (12 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) wurde mit Collidin (14 mmol) und danach tropfenweise bei 0° mit Trifluoromethansulfonsäure-[dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyloxy]ester [14] versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde noch 30 min gerührt, eingedampft und das Gemisch ohne Aufarbeitung an einer Kieselgelsäule mit Hexan/AcOEt 9:1 chromatographiert. Ausbeute 57–92%. Das Isomere **13c** (2*S*,3*R*,4*R*) wurde aus Hexan kristallisiert. Schmp. 108–109°. <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 1. Anal. ber. für C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>ClNO<sub>3</sub>Si (548,24): C 59,15, H 9,19, Cl 6,47, N 2,55, Si 5,12; gef.: C 59,09, H 9,18, Cl 6,51, N 2,72, Si 5,11.

Röntgenstrukturanalyse von **13c**. Kristalldaten. C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>ClNO<sub>3</sub>Si, monoklin. Raumgruppe P2<sub>1</sub> (Nr. 4). Zellkonstanten: *a* = 12,632, *b* = 9,286, *c* = 14,460 Å, β = 99,58°. Volumen der Elementarzelle: 1672 Å<sup>3</sup>. *Z* = 2. Im Bereich von 2θ = 6–51° wurden auf einem Philips-Einkristalldiffraktometer PW 1100 3458 Reflexe vermessen (MoK<sub>α</sub>-Strahlung, Graphit-Monochromator, (θ–2θ)-scan-Verfahren), von denen 1766 als beobachtet angenommen wurden (1 > 2σ(1)). Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst (Programm MULTAN 78). Trotz Unordnung der Atome C(35) und C(36) konnten die Parameter bis zu einem *R*-Faktor von 0,072 verfeinert werden. Die Analyse bestätigt die absolute Konfiguration (2*S*,3*R*,4*R*) von **13c**; Bindungslängen und Atomkoordinaten s. Tab. 2 und 3.

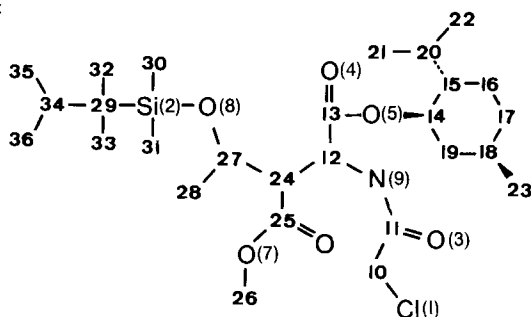
(2*S*,3*S*,4*R*)-2-Amino-3-(methoxycarbonyl)-4-{dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyloxy}pentancarbonsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**15a**). Die Lsg. von 9,6 g (17,5 mmol) **13a** und 15,2 g (105 mmol) **14** [18] in 60 ml EtOH wurde unter Zusatz von 0,5 g AcOH 20 min unter Rückfluss erhitzt und danach eingedampft. Die Lsg. des Rückstands in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet, eingedampft und an 450 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 5:1 chromatographiert: 6,64 g (80%) **15a** [<sup>1</sup>H-NMR: Tab. 1; FD-MS: 471 (M<sup>+</sup>)], das als Perchlorat (mit HClO<sub>4</sub> aus H<sub>2</sub>O) zusätzlich charakterisiert wurde. Schmp. 145°. <sup>1</sup>H-NMR: 0,11, 0,20 (2*s*, je 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); 0,7–1,0 (*m*, 24 H); 1,4–2,0 (*m*, 12 H); 1,54 (*d*, *J* = 6, CH<sub>3</sub>CH(OSi)); 3,17 (*t*, H–C(3)); 3,74 (*s*, CH<sub>3</sub>O); 4,57 (*d*, *J* = 3, CH–N); 4,60 (*m*, CH–OSi); 4,83 (*dt*, CH–OCO). Anal. ber. für C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>ClNO<sub>9</sub>Si (572,21): C 52,48, H 8,81, Cl 6,20, N 2,45; gef.: C 52,72, H 8,90, Cl 6,08, N 2,52.

(2*S*,3*S*)-3-(1*R*)-{[Dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyloxy]ethyl}-4-oxoazetidin-2-carbonsäure-[(1*R*,3*R*,4*S*)-menthyl]ester (**16a**). Die Lsg. von 5,38 g (11,4 mmol) **15a** in 25 ml Et<sub>2</sub>O wurde mit 1,24 g (11,4 mmol) Chloro(trimethyl)silan und 1,15 g (11,4 mmol) NEt<sub>3</sub> versetzt und 2 h bei RT. gerührt. Danach wurde das aus 5,05 g (42 mmol) *i*-PrBr und 1,2 g (49 mmol) Mg in 25 ml Et<sub>2</sub>O hergestellte Grignard-Reagenz unter Eiskühlung so zugetropft, dass die Temp. 15° nicht überstieg. Nach weiteren 18 h bei RT. wurde auf eiskalte NH<sub>4</sub>Cl-Lsg.

 Tab. 2. Bindungslängen [Å] für **13c**<sup>a)</sup>

Cl(1)–C(10)	1,75 (1)	O(6)–C(25)	1,22 (2)	C(14)–C(15)	1,54 (2)	C(20)–C(22)	1,56 (3)
Si(2)–O(8)	1,649 (7)	O(7)–C(25)	1,33 (2)	C(14)–C(19)	1,51 (2)	C(24)–C(25)	1,52 (2)
Si(2)–C(29)	1,92 (3)	O(7)–C(26)	1,48 (2)	C(15)–C(16)	1,55 (1)	C(24)–C(27)	1,54 (2)
Si(2)–C(30)	1,91 (2)	O(8)–C(27)	1,42 (2)	C(15)–C(20)	1,57 (2)	C(27)–C(28)	1,58 (3)
Si(2)–C(31)	1,87 (3)	N(9)–C(11)	1,35 (1)	C(16)–C(17)	1,51 (3)	C(29)–C(32)	1,66 (2)
O(3)–C(11)	1,21 (1)	N(9)–C(12)	1,44 (1)	C(17)–C(18)	1,49 (2)	C(29)–C(33)	1,57 (4)
O(4)–C(13)	1,18 (2)	C(10)–C(11)	1,54 (2)	C(18)–C(19)	1,60 (2)	C(29)–C(34)	1,55 (6)
O(5)–C(13)	1,34 (1)	C(12)–C(13)	1,57 (2)	C(18)–C(23)	1,55 (3)	C(34)–C(35)	1,64 (8)
O(5)–C(14)	1,481 (7)	C(12)–C(24)	1,53 (2)	C(20)–C(21)	1,56 (3)	C(34)–C(36)	1,27 (6)

<sup>a)</sup> Numerierungsschema:



Tab. 3. Atomkoordinaten für 13c<sup>d</sup>

Atom	x	y	z	Atom	x	y	z
Cl(1)	1,2791 (3)	0,098	0,0991 (3)	C(19)	0,741 (1)	0,322 (2)	-0,305 (1)
Si(2)	0,8676 (5)	0,1088 (9)	0,2777 (3)	C(20)	0,636 (1)	-0,067 (2)	-0,2611 (6)
O(3)	1,0620 (6)	-0,011 (1)	0,0543 (6)	C(21)	0,698 (2)	-0,171 (2)	-0,318 (1)
O(4)	0,9088 (8)	0,024 (1)	-0,1644 (7)	C(22)	0,519 (2)	-0,121 (3)	-0,2633 (6)
O(5)	0,7700 (6)	0,174 (1)	-0,1700 (3)	C(23)	0,702 (2)	0,486 (3)	-0,4482 (8)
O(6)	0,6718 (8)	0,021(1)	-0,0086 (6)	C(24)	0,7888 (9)	0,233 (1)	0,0134 (7)
O(7)	0,5980 (8)	0,238 (1)	-0,0096 (5)	C(25)	0,683 (1)	0,151 (2)	-0,0053 (6)
O(8)	0,8072 (7)	0,147 (1)	0,1703 (4)	C(26)	0,490 (1)	0,173 (3)	-0,016 (1)
N(9)	0,9779 (7)	0,200 (1)	0,0029 (7)	C(27)	0,820 (1)	0,274 (1)	0,118 (1)
C(10)	1,167 (1)	0,208 (2)	0,0624 (8)	C(28)	0,746 (2)	0,395 (2)	0,147 (1)
C(11)	1,0631 (9)	0,118 (1)	0,0403 (5)	C(29)	0,851 (2)	-0,094 (3)	0,298 (1)
C(12)	0,8729 (8)	0,136 (1)	-0,0190 (7)	C(30)	1,018 (2)	0,139 (3)	0,286 (1)
C(13)	0,8556 (8)	0,101 (2)	-0,1262 (9)	C(31)	0,821 (3)	0,226 (3)	0,367 (1)
C(14)	0,743 (1)	0,166 (1)	-0,2735 (4)	C(32)	0,864 (2)	-0,170 (3)	0,1961 (6)
C(15)	0,632 (1)	0,093 (2)	-0,2967 (6)	C(33)	0,926 (3)	-0,143 (4)	0,390 (2)
C(16)	0,598 (1)	0,102 (2)	-0,4046 (5)	C(34)	0,734 (4)	-0,124 (5)	0,314 (3)
C(17)	0,597 (1)	0,254 (2)	-0,4415 (8)	C(35)	0,766 (8)	-0,290 (6)	0,345 (3)
C(18)	0,703 (2)	0,327 (2)	-0,4157 (8)	C(36)	0,657 (3)	-0,057 (4)	0,264 (2)

<sup>a</sup>) Numerierungsschema: s. Tab. 2.

gegossen und mit 1N HCl angesäuert. Die wässr. Phase wurde 2× mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigte org. Phase mit NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde an 190 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 5:1 chromatographiert. Man erhielt 4,57 g (91 %) festes **16a**. Eine Probe wurde aus Pentan umkristallisiert (-20°). Schmp. 65–67°. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3400 (NH), 1780, 1735 (CO). <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 1. FD-MS: 440 (M<sup>+</sup>), 354 (100, M<sup>+</sup> - 85, M<sup>+</sup> - CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Anal. ber. für C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>4</sub>Si (439,71): C 65,56, H 10,32, N 3,19, Si 6,39; gef.: C 65,54, H 10,32, N 3,37, Si 6,3.

Auf analoge Weise wurden **16b–d** in 34–83 % Ausbeute erhalten.

(-)-(3*S*,4*S*)-3-{(1'*R*)-1'-{[Dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyl]oxy}ethyl}-4-oxoazetidin-2-carbonsäure (**17a**). Die Lsg. von 2,50 g (5,7 mmol) **16a** in 40 ml THF und 15 ml MeOH wurde mit 5,8 ml 1N NaOH versetzt und 2 h bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 5,8 ml 1N HCl wurde eingedampft, mit 10 ml 1N NaOH versetzt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässr. Phase wurde mit 16 ml 1N HCl angesäuert und 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Waschen der Extrakte mit NaCl-Lsg., Trocknen und Eindampfen ergaben 1,44 g (84 %) **17a**, das aus Hexan/AcOEt umkristallisiert wurde. Schmp. 111–113°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12,8° (c = 0,87, CCl<sub>4</sub>). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3500–2500 (COOH), 3410 (NH), 1780, 1750 (CO). <sup>1</sup>H-NMR: Tab. 1. Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Si (301,46): C 55,78, H 9,03, N 4,65, Si 9,32; gef.: C 55,7, H 9,1, N 4,4, Si 9,3.

Auf analoge Weise wurden 76 % **17d** gewonnen. Schmp. 128–130°, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +31,4° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

(+)-(3*S*,4*R*)-4-Acetoxy-3-{(1'*R*)-1'-{[dimethyl(1,1,2-trimethylpropyl)silyl]oxy}ethyl}azetidin-2-on (**18a**). Die Lsg. von 1,67 g (5,5 mmol) **17a** in 7 ml DMF wurde mit 1,4 ml AcOH unter Ar mit 2,46 g (5,5 mmol) Pb(OAc)<sub>4</sub> versetzt; dabei erwärmte sich die Lsg. auf 40°. Nach 30 min wurde das Gemisch mit 120 ml Petrolether (40–60°)/AcOEt 1:1 versetzt, mit NaCl-(2×), NaHCO<sub>3</sub>-(1×) und NaCl-Lsg.-(1×) gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen verblieben 1,50 g (88 %) **18a**, das aus Hexan umkristallisiert wurde und identisch mit einer nach [16] hergestellten Probe war (Schmp., Misch-Schmp., [α]<sub>D</sub>). Schmp. 76,5–78°. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +41,8° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3400, 1775, 1745. <sup>1</sup>H-NMR: 0,09, 0,12 (2s, je 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); 0,81 (s, 6 H); 0,87 (d, 6 H); 1,25 (d, J = 6, CH<sub>3</sub>-CH(OSi)); 1,60 (quint., 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si); 2,11 (s, CH<sub>3</sub>COO); 3,18 (dd, J = 3,5, 1 H-C(3)); 4,22 (m, CH-OSi); 5,81 (d, J = 1, CH-N); 6,43 (br. s, NH). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Si (315,49): C 57,11, H 9,27, N 4,44, Si 8,90; gef.: C 57,14, H 9,33, N 4,63, Si 8,85.

Auf analoge Weise wurde **18d** mit 69 % Ausbeute erhalten.



## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. B. Sykes, D. P. Bonner, E. A. Swabb, *Pharmac. Ther.* **1985**, 29, 321.
- [2] a) T. Nagahara, T. Kametani, *Heterocycles* **1987**, 25, 729; b) T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, *Heterocycles* **1982**, 17, 463; c) R. Labia, C. Morin, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1103; d) D. G. Melillo, R. J. Cvetovich, K. M. Ryan, M. Sletzing, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1498; e) L. D. Cama, K. J. Wildonger, R. Guthikonda, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2531.
- [3] a) M. Alpegiani, A. Bedeschi, E. Perrone, F. Zarini, G. Franceschi, *Heterocycles* **1985**, 23, 2255; b) Y. Ueda, S. C. Maynard, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 6309; c) H. Maruyama, M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 3264; d) Y. Tajima, A. Yoshida, M. Takeda, S. Olida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 673; e) K. Fujimoto, Y. Iwano, K. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1363; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 89; *ibid.* **1982**, 4025; f) S. Karady, J. S. Amato, R. A. Reamer, L. M. Weinstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6765; g) C. Unkhim, B. Luh, R. A. Partyka, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 507; h) H. Maruyama, T. Hiraoka, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 399; i) I. Kawamoto, R. Endo, K. Suzuki, T. Hata, *Heterocycles* **1987**, 25, 123.
- [4] a) K. Hirai, Y. Iwano, K. Fujimoto, *Heterocycles* **1982**, 17, 201; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4021; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1887; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 999; b) W. J. Leanza, F. Di Ninno, D. A. Muthard, R. R. Wildkening, K. J. Wildonger, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2505.
- [5] T. Ohashi, K. Kan, I. Sada, A. Miyama, K. Watanabe (Kanegafuchi), EP 167 155 (Cl CO7F/10) 8.1.1986 (CA: 105, 60469f).
- [6] a) U. Maruyama, M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 3264; b) S. Hanessian, A. Bedeschi, C. Battisini, N. Mongelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1438.
- [7] P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 2293.
- [8] M. Shiozaki, N. Ishida, T. Hiraoka, H. Yanagisama, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 5205.
- [9] a) T. Chiba, M. Nagatsuma, T. Nakai, *Chem. Lett.* **1984**, 1927; b) C. Canielli, M. Contento, D. Giacomini, M. Panuzio, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 937; c) G. I. Georg, J. Kant, H. S. Gill, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1129.
- [10] T. Kametani, S.-D. Chu, T. Honda, *Heterocycles* **1987**, 25, 241.
- [11] H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85, 181.
- [12] a) R. Kober, K. Padadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1693; b) U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, M. Hauptreif, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1065; c) P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspiess, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1103.
- [13] N. Umino, T. Iwakuma, N. Kok, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 1479.
- [14] H. J. Wetter, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 5514.
- [15] W. Steglich, H.-G. Batz, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 83.
- [16] E. Hungerbühler, persönliche Mitteilung (Pharmaforschung, Ciba-Geigy AG, Basel), EP 22 1846.
- [17] H. J. Wetter, M. Riediker, unveröffentlichte Resultate.
- [18] G. V. Nair, *Indian J. Chem.* **1966**, 4, 516.