

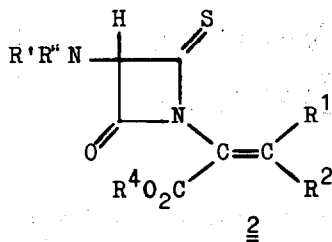
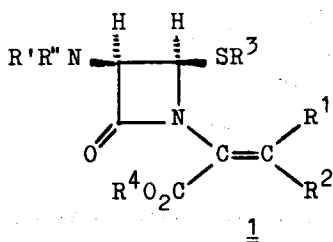
(±)-trans-7-AZIDO-1,2-SECOCEPH-3-EM-4-CARBONSÄUREESTER MIT MODIFIZIERTEN SEITENKETTEN AUS 5-SUBSTITUIERTEN 2-THIAZOLIN-4-CARBONSÄUREESTERN

Michael Kloft und Dieter Hoppe*

Organisch-Chemisches Institut der Universität,
D 3400 Göttingen, Tammannstr. 2

(Received in Germany 14 April 1977; received in UK for publication 9 May 1977)

1,2-Secopenicilline 1 ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$) wurden durch Ringöffnung ¹⁾ von Sulf-oxiden, Sulfonium-Salzen sowie -Yliden natürlicher Penicilline oder total-synthetisch dargestellt ²⁻⁴⁾. Sie dienen als Ausgangsstoffe für die Synthese kernmodifizierter Penicilline ⁵⁾ und Cephalosporine ^{5a,6)} sowie der reaktiven 1,2-Seco-5,6-dehydropenicilline ⁷⁾ 2.



Wir beschreiben hier ein einfaches und ergiebiges Verfahren zur Totalsynthese der racemischen ⁸⁾ trans-1-Alkyl-7-azido-1,2-secoceph-3-em-4-carbonsäure-ester ⁹⁾ 10 und 11, welches die Variation der Reste $R^1 - R^4$ in weiten Grenzen gestattet. Die β -Lactame 10 und 11 lassen sich nach bekannten Methoden ^{2,10)} in 1,2-Secopenicilline 1 mit modifizierten Seitenketten abwandeln.

Ausgangsprodukte sind die nach Schöllkopf und Hoppe ¹¹⁾ leicht zugänglichen 5-substituierten 2-Thiazolin-4-carbonsäureester 3; diese sind mit 3 Reaktionsstufen aus Isocyano-essigsäureestern und Carbonylverbindungen ($R^1R^2C=O$) erhältlich ¹²⁾. Die Behandlung von 3 mit Kalium-tert.-butylat ¹³⁾ (THF, -70 bis -10°C) führt über die Enolate ¹⁴⁾ 4 und deren baseninduzierte Ringöffnung ¹⁵⁾ zu den Thioformamid-Anionen 5, welche mit Methyljodid oder Tritylbromid (-50 bis 20°C) zu den Thioformimidsäureestern 6 und 7 (bzw. 8) alkyliert werden. Ohne Reinigung ¹⁶⁾ setzt man diese in Dichlormethan (ca. 0.1 M Lösung, bei 20°C) und Triethylamin (2.0 Äquiv.) nach Bose et al. ¹⁷⁾ mit Azidoacetylchlorid (1.1 Äquiv.) um. Filtration der Rohprodukte über Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan (1 : 1) - nach Kristallisation von 11 aus Ether - ergibt die ¹H-NMR-spektroskopisch reinen trans- β -Lactame 10 und 11 ($J_{H-6/H-7} = 2 \text{ Hz}$) ⁹⁾ mit 60 - 90% Ausbeute (bezogen auf 3, vgl. Tabelle).

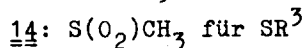
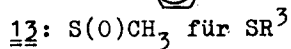
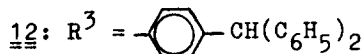
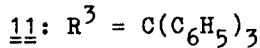
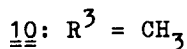
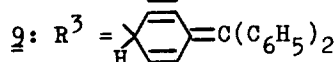
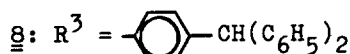
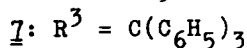
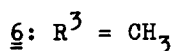
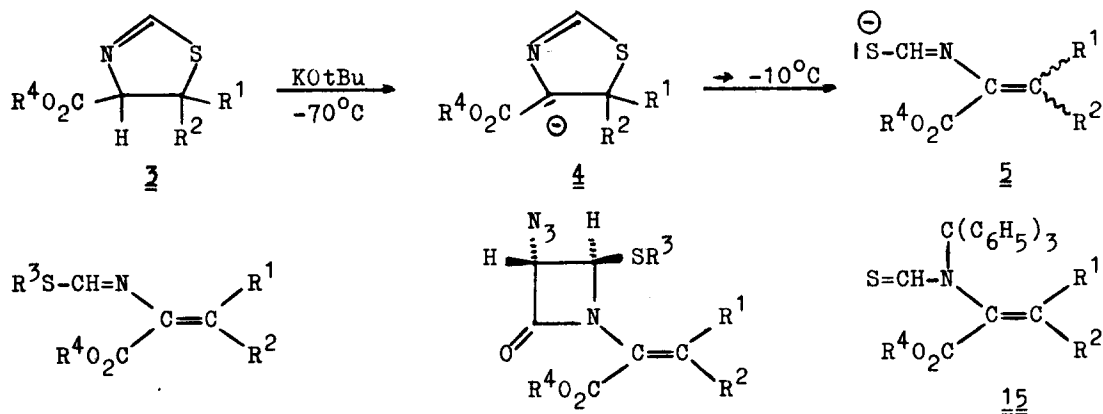


Tabelle: Dargestellte *trans*-7-Azido-1,2-secoceph-3-em-4-carbons\u00e4ure-alkyl-ester, 10, 11 und 12 ^{a)}

	R ¹	R ²	R ³	Ausb. (%) ^{b)}	% <u>12</u> ^{c)}	E/Z ^{d)}	¹ H-NMR ^{e)}	Schmp. ^{f)}
<u>10a</u>	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	97	-	-	5.06, 5.52	01
<u>10b</u>	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	94	-	4 : 6	4.92, 5.92 (E) 5.72, 6.10 (Z)	01
<u>10c</u>	H	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	85	-	>20	5.00, 5.60 (E)	01
<u>10d</u>		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	86	-	-	4.94, 5.55	01
<u>11a+12a</u>	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	87	20	-	5.44, 5.64	167°C
<u>11b+12b</u>	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	82	15	3 : 7	5.38, 5.80 (E) 5.82, 6.04 (Z)	169°C
<u>11c+12c</u>	H	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	87	25	>20	5.47, 5.73 (E)	168°C
<u>11d+12d</u>		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	88	20	-	5.38, 5.67	154°C
<u>11e+12e</u>	CH ₃	CH ₂ SC ₆ H ₅	C ₂ H ₅	81	20	6 : 4	5.54, 5.78 (E) 5.62, 5.93 (Z)	138°C

a) Die Tritylthioether 11, 12d sowie die Methylthioether 10 oder ihre Sulfoxide 13 ergaben korrekte Elementar-Analysen. - b) Die Ausbeuten an 10 und 11 + 12 sind auf das Thiazolin 3 bezogen. - c) Der Anteil 12 wurde NMR-spektroskopisch ermittelt. - d) Die Strukturformeln stellen die E-Isomeren dar. - e) Chemische Verschiebungen der β -Lactam-Protonen (τ , in CDCl₃), J = 2.0 bis 2.5 Hz. - f) Unter Zersetzung, ggf. Schmp. von E-11.

2-Azetidinone 10 und 11 mit ungleichen Aryl- oder Alkylresten R^1 und R^2 fallen als E/Z-Gemische an, während die 3-monosubstituierten Derivate 10c und 11c ausschließlich ein (wahrscheinlich das E-) Isomer liefern. Die stereochemische Zuordnung folgt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Vergleich der chemischen Verschiebungen des Vinylprotons im Thioäther 10c (in CDCl_3 , $\tau = 3.08$) mit denen der epimeren Sulfoxide ¹⁸⁾ 13c (3.04 und 3.17) und des Sulfons ¹⁹⁾ 14c (3.13).

In den Mutterlauge der S-Triptylverbindungen 11 finden sich ca. 20% der isomeren trans-4-[p-(Diphenylmethyl)phenylthio]-2-azetidinone 12. Das Cyclopentyliden-Derivat 12d isolierten wir durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Cyclohexan 1 : 1) als viskoses Öl. Während von 12d das IR-Spektrum (als Film, 2095, N_2 ; 1760, Lactam-C=O; 1720, Ester-C=O, und 1625 cm^{-1} , C=C) nahezu deckungsgleich mit dem von 11d ist, weisen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren signifikante Unterschiede auf: Neben den Absorptionen der β -Lactam-Protonen (in CDCl_3 , $\tau = 4.68$ und 5.53 , $J = 2.0\text{ Hz}$) findet sich ein Signal bei $\tau = 4.48$ (HCAR_3) und im Aromatenbereich das für p-Substitution charakteristische AA'BB'-Muster ($\tau = 2.5$ bis 3.1). Analoges gilt für die übrigen Paare 11 und 12. Nach Aussage der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren enthalten bereits die S-Triptyl-thioformimidsäureester 7 ca. 20% der Isomeren 8. Vermutlich entsteht 8 durch basenkatalysierte Aromatisierung des intermediären 4-Methylen-2,5-cyclohexadiens 9, entstanden durch Kupplung des Thioformimidoyl-Radikals mit einer p-Position ²⁰⁾ im Triptyl-Radikal. Ob das Radikalpaar durch Ein-Elektronen-Übergang zwischen den Reaktanden bei der Alkylierung oder nachträglich durch Homolyse eines zuvor gebildeten Thioformamids 15 generiert wird, ist noch ungewiß.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sachmittel
und ein Habilitanden-Stipendium (D. H.)

Referenzen und Fußnoten

- Übersichten: a) P. G. Sammes, Chem. Rev., **76** 113 (1976);
b) R. J. Stoodley, Tetrahedron **31**, 2321 (1975).
- R. Lattrell und G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 901.
- Zur Synthese von trans-1 aus einem Thiazolin 3: M. D. Bachi und O. Goldberg, J. C. S. Perkin I **1974**, 1184.
- Zu einer weiteren Synthese von N- und S-geschützten (\pm)-trans-7-Amino-1,2-secoceph-3-em-4-carbonsäureestern: D. Hoppe und M. Kloft, Tetrahedron Lett. **1977**, nachstehend.
- a) S. Nakatsuka, H. Tanino und Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5008 und 5010 (1975); b) A. Brandt, L. Bassignani und L. Re, Tetrahedron Lett. **1976** 3979.
- a) J. Gosteli, Chimia **30**, 13 (1976);
b) G. Franceschi, M. Foglio, P. Masi, A. Suarato, G. Palamidessi, L. Bernardi, F. Arcamone und C. Cainelli, J. Am. Chem. Soc. **99**, 248 (1977).

7. a) A. Brandt, L. Bassignani und L. Re, Tetrahedron Lett. 1976, 3975;
 b) M. D. Bachi und J. Vaya, J. Am. Chem. Soc. 98, 7825 (1976);
 c) T. S. Chou, G. A. Koppel, D. E. Dorman und J. W. Paschal, J. Am. Chem. Soc. 98, 7864 (1976).
8. In den Formeln 10 - 15 ist nur ein Enantiomeres wiedergegeben.
9. Zur Nomenklatur siehe lit. 1b).
10. Zur Reduktion der Azidogruppe und zur Epimerisierung an C-7:
 a) R. A. Firestone, N. S. Maciejewicz, R. W. Ratcliffe und B. G. Christensen, J. Org. Chem. 39, 437 (1974);
 b) K. Kühlein und H. Jensen, Liebigs Ann. Chem. 1974, 369.
11. U. Schöllkopf und D. Hoppe, Angew. Chem. 85, 1102 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 12, 1006 (1973).
12. a) U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder und D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 766, 116 (1972);
 b) U. Schöllkopf, R. Harms und D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973, 611.
13. Zur Ringöffnung des Thiazolins 3a ($R^4 = CH_3$) mit Natriumhydrid siehe lit. 3).
14. Enolate 2-arylsubstituierter Thiazoline 2 wurden mit Methyljodid abgefangen:
 a) M. D. Bachi und M. Rothfield, J. C. S. Perkin I 1972, 2326;
 b) A. I. Scott, S. E. Yoo, S.-K. Chung und J. A. Lacadie, Tetrahedron Lett. 1976, 1137; sowie lit. 5a).
15. Baseninduzierte Ringöffnungen in der Oxazolin-Reihe (O für S in 3):
 a) U. Schöllkopf, F. Gerhart und R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 8, 672 (1969), sowie lit. 12a);
 b) D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1843;
 c) Übersicht: D. Hoppe, Angew. Chem. 86, 878 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 13, 789 (1974).
16. Die Methylthioester 6 fallen ¹H-NMR-spektroskopisch rein an. 6a wurde durch Destillation (78°C / 0,1 Torr) analysenrein gewonnen. IR: 1710 (C=O), 1630 C=C und 1570 cm^{-1} (C=N); NMR ($CDCl_3$, τ): 1.90 (s, HC=N), 8.10 und 8.13 (je s, CH_3), 5.88 (q) und 8.72 (t), (C_2H_5), 7.65 (s, SCH_3).
17. A. K. Bose, B. Anjaneyulu, S. K. Bhattacharya und M. S. Manhas, Tetrahedron 23, 4769 (1967).
18. Dargestellt aus 10c mit m-Chlorperbenzoesäure in $CHCl_3$ bei 0°C, Ausbeute 92%. Schmp. 122°C (polareres Diastereomeres).
19. Dargestellt aus den (diastereomeren) Sulfoxiden 13c mit m-Chlorperbenzoesäure in $CHCl_3$ bei 25°C, Ausbeute 96% (als analysenreines visköses Öl).
20. Zur Kupplung von Triarylmethyl-Radikalen aus der p-Stellung:
 a) H. Lankamp, W. Th. Nauta und C. MacLean, Tetrahedron Lett. 1968, 249;
 b) H. A. Staab, H. Brettschneider und H. Brunner, Chem. Ber. 103, 1101 (1970).