

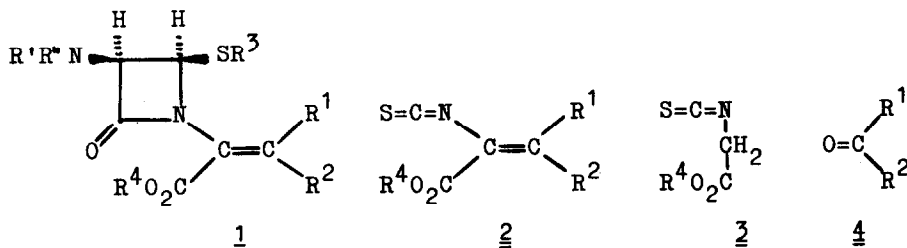
(±)-trans-7-AZIDO- und 7-PHTHALIMIDO-1,2-SECOCEPH-3-EM-4-CARBONSÄUREESTER
 AUS 3-SUBSTITUIERTEN 2-ISOTHIOCYANATO-ACRYLSÄUREESTERN

Dieter Hoppe * und Michael Kloft

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

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

Bei der Suche nach einfachen und verallgemeinerungsfähigen Verfahren zur Synthese von 1,2-Secopenicillinen 1 mit modifizierten Seitenketten ¹⁾ untersuchen wir 2-Isothiocyanato-acrylsäureester ²⁾ 2 als mögliche Ausgangsprodukte. Die Acrylester 2 sind mit einem breiten Spektrum an Substituenten R¹ und R² aus Isothiocyanatoessigsäureestern 3 und Carbonylverbindungen 4 im "Eintopf-Verfahren" zugänglich ²⁾. Zu ihrer Überführung in N- und S-geschützte (±)-trans-1,2-Secoceph-3-em-4-carbonsäureester (Typ 9 bzw. 10) ist lediglich Reduktion ³⁾ und Alkylierung der Isothiocyanato-Gruppe zum S-Alkyl-thioformimidsäureester 6 sowie die Angliederung eines "Aminoketen-Äquivalentes" an die verbleibende C=N-Doppelbindung notwendig.



Zur Reduktion rührten wir das Isothiocyanat 2 (10 mmol) mit Natriumborhydrid (5.5 mmol) in wasserfreiem 2-Propanol ³⁾ (ca. 2 Stdn. bei 10°C, IR-Kontrolle) und entfernten dann überschüssiges Hydrid mit Aceton (12 mmol, 1 Stde. bei 25°C). Die Lösung des Thioformamids 5 wurde bei -30°C mit einem Alkyljodid oder -bromid (10.5 mmol) und Kalium-tert.-butylat (10 mmol) versetzt und 1 Stde. bei 20°C gerührt. Den nach dem Abziehen des Solvens verbleibenden Rückstand extrahierte man mit Benzol und gewann aus dem Filtrat den rohen Thioformimidsäureester 6 mit 30 bis 50% Ausbeute (¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt durch Vergleich mit authentischen ¹⁾ Proben). Zur (ungereinigten) Lösung von 6 und Triethylamin (20 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (150 ml) tropfte man Azidoacetylchlorid ⁴⁾ 7 oder Phthalimidoacetylchlorid ⁵⁾ 8 (jeweils 10 mmol) und arbeitete wie üblich auf.

Chromatographie über Kieselgel (mit Ethylacetat/Cyclohexan 1 : 1 für 9 oder Ether/n-Pentan 2 : 1 für 10) ergab die trans-2-Azetidinone 9 bzw. 10 (vgl. Tabelle). Die Trityl-Derivate 9a und 10c enthalten ca. 20% der isomeren 4-(Diphenylmethyl)phenyl-thioether ¹⁾ 11a oder 12c, welche beim Umkristallisieren aus Ether abgetrennt werden.

Da ausgehend von einem beliebigen Keton 4 nur 2 Substanz-Isolierungen notwendig sind, sehen wir in dieser Methode trotz der niedrigen Ausbeute einen attraktiven Zugang für 1,2-Secoceph-3-em-4-carbonsäureester.

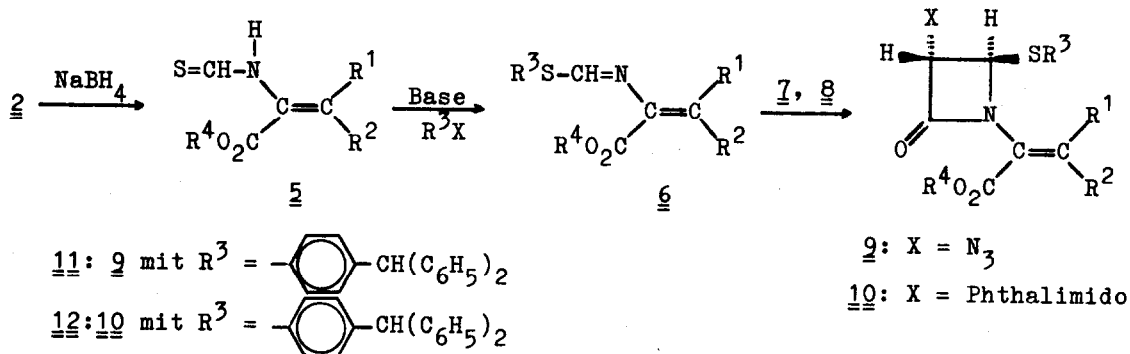


Tabelle: Dargestellte 2-Azetidinone 9 und 10

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. (%) ^{a)}	E/Z ^{b)}	¹ H-NMR ^{c)}	Schmp. ^{d)}
<u>9a</u> ¹⁾	CH ₃	CH ₃	C(C ₆ H ₅) ₃	C ₂ H ₅	18 ^{e)}	-	5.44, 5.64	167°C
<u>10a</u> ^{f)}	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	25	-	4.55, 4.75	105°C
<u>10b</u> ^{f)}	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	22	45 : 55	4.78, 5.74(Z) - 4.40, 4.78(E) -	
<u>10c</u> ^{f)}	CH ₃	C ₆ H ₅	C(C ₆ H ₅) ₃	C ₂ H ₅	20 ^{g)}	35 : 65	4.98, 5.26(Z) 170°C(Z) 4.67, 4.74(E) 199°C(E)	

a) Isolierte Ausbeute an 9 bzw. 10 (bezogen auf 2). b) ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. c) β-Lactam-Protonen (τ, in CDCl₃), J = 2.0 - 3.0 Hz.

d) aus Ether. e) daneben 4% 11a. f) Die Verbindungen ergaben korrekte Elementar-Analysen. g) daneben 3% 12c.

- 1) M.Kloft und D.Hoppe, Tetrahedron Lett. 1977, voranstehend, Literatur-Hinweise siehe dort.
- 2) D.Hoppe und M.Kloft, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1850.
- 3) Zur Reduktion von Isothiocyanaten im aprotischen Medium: S.E.Ellzey, Jr. und C.H.Mack, J. Org. Chem. 28, 1600 (1960); W.Walter und R.F.Becker, Liebigs Ann. Chem. 753, 187 (1971).
- 4) A.K.Bose, B.Anjaneyulu, S.K.Bhattacharya und M.S.Manhas, Tetrahedron 23, 4769 (1967).
- 5) J.C.Sheehan und E.J.Corey, Org. Reactions 9, 388 (1957).