

EIN WEG ZUM SUBSTITUIERTEN CARBAPENAMSYSTEM

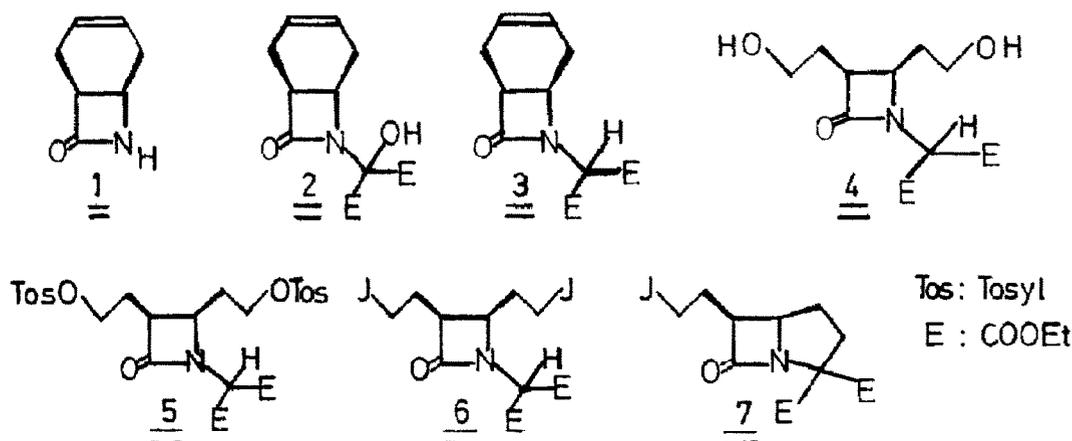
von A. Linkies, H. Pietsch und D. Reuschling

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D 6230 Frankfurt (Main) 80

Es wird eine 6-stufige Synthese für das Carbapenamsystem beschrieben. Als Ausgangsmaterial dient das gut zugängliche 7-Aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en-8-on.

β -Lactame mit einem in 1.4-Stellung ankondensierten 5-Ring, welche eine Carboxylgruppe in der von den Naturprodukten Penicillin, Clavulansäure und Thienamycin her bekannten position tragen, besitzen einige der für biologische Aktivität als essentiell angesehenen Strukturmerkmale. Uns interessierte besonders die Synthese solcher Verbindungen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen, die weitere Abwandlungen erlauben sollten.

Mesoxalsäurediäthylester¹⁾ reagiert mit 7-Aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en-8-on²⁾ (1) in 98 % Ausbeute zu Verbindung (2)³⁾ (Unter Erwärmen lösen, 24 Std. RT Schmp. 39°C). Nach Ersatz der Hydroxygruppe im Addukt (2) durch Chlor (SOCl₂, NEt₃, CH₂Cl₂, -50°C, 1 Std.) erhält man bei der anschließenden Reduktion mit Propanthiol (C₃H₇SH/NEt₃, bei -50°C zugeben, dann 17 Std. RT) im Eintopfverfahren das malonestersubstituierte β -Lactam (3)³⁾ in 75 % Ausbeute als farblosen Sirup. Die folgende Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung [O₃, CH₃OH, -60°C; NaBH₄CN, CH₃OH/HCl (pH 2-3), RT] liefert das Diol (4), das ohne weitere Reinigung in das Bistosylat (5)³⁾ überführt wird (Tosylchlorid in Pyridin vorlegen, 0°, 24 Std.; (3) \rightarrow (5) 70 %). Durch Finkelstein-Austausch mit Natriumjodid (NaJ, Aceton, 2 Std. Rückfluß) erhält man das Dijodid (6)³⁾. Dessen Cyclisierung zum kristallinen Bicyclus (7)³⁾ gelingt unter basischen Bedingungen (DEN, CH₂Cl₂, 0°, 1 Std.; Schmp. 59°C, 81 %).

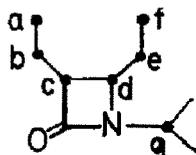


Die vom Ausgangsprodukt (1) her vorgegebene cis-Orientierung der Substituenten am β -Lactamring bleibt über alle Stufen erhalten. Die ausführlichen spektroskopischen Daten von (7) und seine große Tendenz in Pyrrolizidine umzulagern, wurden an anderer Stelle⁴⁾ veröffentlicht.

1.) Org. Synth. Coll. Vol. I, 266 (1951)

2.) L.A. Paquette, J. Am. Chem. Soc. 90, 3897 (1968)

3.)



2 [¹H-NMR (CD₃)₂SO: δ = 1,18 u. 1,20 zwei t (6H, 2xCH₃-Ester) u. 1,9-2,7 (4H, H_b u. H_e) u. 3,3 m (1H, H_c) u. 4,0-4,4 (5H, 2xCH₂-Ester u. H_d) u. 5,5-5,9 m (2H, H_a u. H_f) u. 7,43 s (1H, -OH)]

3 [¹H-NMR (CD₃)₂SO: δ = 1,19 u. 1,20 zwei t (6H, 2xCH₃-Ester) u. 1,9-2,6 (4H, H_b u. H_e) u. 3,4m (1H, H_c) u. 4,0-4,4 (5H, 2xCH₂-Ester u. H_d) u. 5,1 s (1H, H_g) u. 5,5-5,9 m (2H, H_a u. H_f)]

5 [¹H-NMR (CD₃)₂SO: δ = 1,19t (6H, 2xCH₃-Ester) u. 1,6-2,2 m (4H, H_b u. H_e) u. 2,4s (6H, 2xCH₃-Aromat) u. 3,1-3,4 m (1H, H_c) u. 3,7-4,4 m (9H, 2xCH₂-Ester, H_d u. H_a u. H_f) u. 5,1 s (1H, H_g) u. 7,3-7,9_q (8H, Aromaten)]

6 [¹H-NMR (CD₃)₂SO: δ = 2,2 t (6H, 2xCH₃-Ester) u. 1,9-2,3m (4H, H_b u. H_e) u. 3,0-3,6 (5H, H_a u. H_f u. H_c) u. 3,8-4,3 (5H, 2xCH₂-Ester u. H_d) u. 5,2 s (1H, H_g)]

4.) F. Cavagna, A. Linkies, H. Pietsch, D. Reuschling Angew.Chem. 92, 126 (1980)

(Received in Germany 28 March 1980)