



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 393 839 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1270/88

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 499/86**
C07D 499/84

(22) Anmeldetag: 5. 4.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1991

(45) Ausgabetag: 27.12.1991

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 1042/85

(30) Priorität:

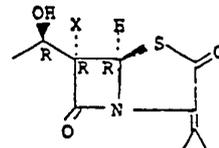
6. 4.1984 US 597765 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

(54) STEREOGESTEUERTES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN PENEM-VERBINDUNGEN

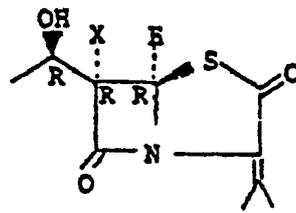
(57) Die Erfindung betrifft ein stereogesteuertes Verfahren zur Herstellung von Penem-Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) worin X für Brom steht. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung stereospezifischer Azetidinone, aus denen ihrerseits Carbapenem- oder Penemverbindungen gewünschter Stereospezifität gewonnen werden.



AT 393 839 B

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen Penem-Verbindungen der allgemeinen Formel:

5



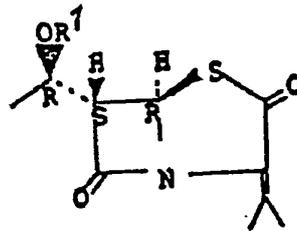
(IIa),

10

in welcher X für Brom steht.

Die Penem-Verbindungen sind Zwischenverbindungen für die Herstellung von Verbindungen der Formel

15



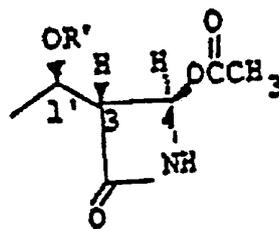
(III),

20

worin R¹ Wasserstoff oder eine herkömmliche Hydroxy-Schutzgruppe bedeutet.

Aus diesen Verbindungen (III) können ihrerseits wieder die optisch aktiven Azetidinon-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel

25



(I)

30

35

hergestellt werden, in welcher R' eine herkömmliche Hydroxy-Schutzgruppe ist und in welcher die absolute Konfiguration bei den Kohlenstoffatomen 1', 3 und 4 R, R und R ist. Diese Azetidinone dienen zur Herstellung stereospezifischer Carbapenem- und Penem-Antibiotika, die einen (R)-Hydroxyethyl-Substituenten in der 6-Stellung des Carbapenem- oder Penemkernes aufweisen und die absolute Konfiguration R und S (trans) in der 5- bzw. 6-Stellung haben. Von einer Vielzahl derartiger Verbindungen einschließlich des natürlichen Fermentationsproduktes Thienamycin wurde in der Patent- und in der Fachliteratur berichtet, daß sie außergewöhnliche antibakterielle Wirksamkeit aufweisen.

40

Es wurden mehrere Totalsyntheseverfahren zur Herstellung der oben genannten Penem- und Carbapenem-Antibiotika berichtet, jedoch waren diese Verfahren bis heute vom wirtschaftlichen Standpunkt unzufriedenstellend geblieben, u. zw. wegen der erforderlichen großen Anzahl von Stufen und wegen der Notwendigkeit, die bei derartigen Verfahren gebildeten Mischungen von Diastereomeren zu trennen.

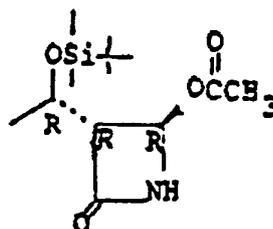
45

Eine Methode zur Synthese von Carbapenemen und Penemen der oben beschriebenen Art verwendet als Ausgangsmaterial 6-Aminopenicillansäure (6-APA), eine rasch verfügbare Substanz, die durch Fermentationsverfahren leicht erhalten werden kann.

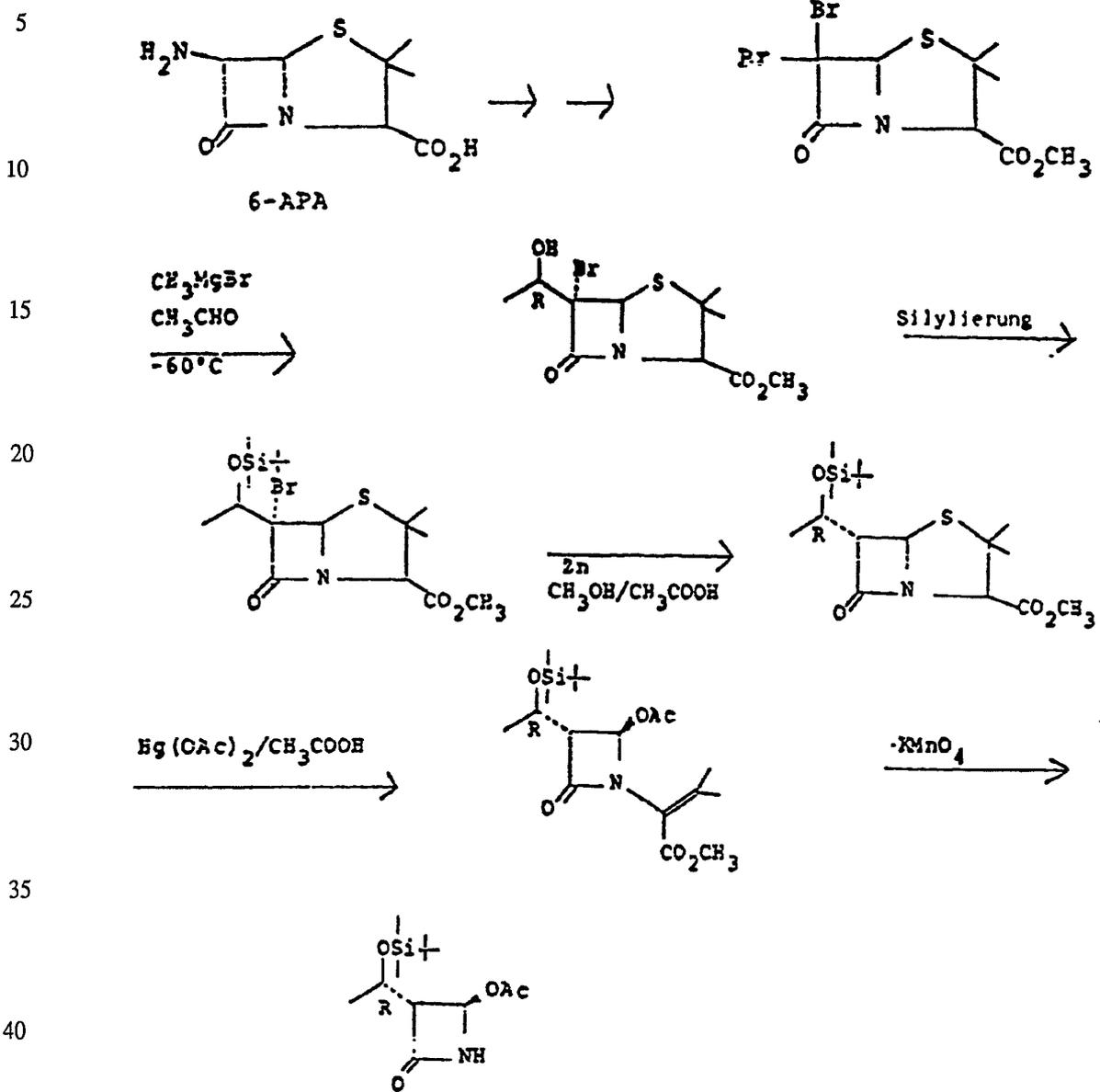
Hirai, et al. in Heterocycles 17: 201-207 (1982) berichten ein Verfahren zur Überführung von 6-APA in das optisch aktive 4-Acetoxy-3-azetidinon der allgemeinen Formel

50

55



welches nach bekannten Verfahren in biologisch wirksame Peneme und Carbapeneme übergeföhrt werden kann. Bei diesem Verfahren wird 6-APA in das oben angegebene Azetidinon nach dem folgenden Schema übergeföhrt:

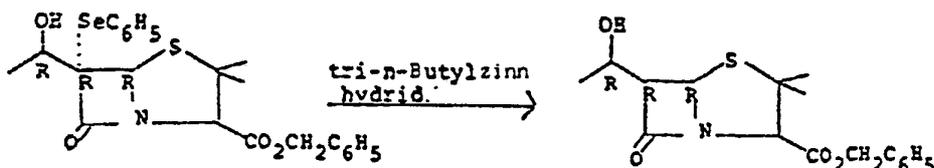
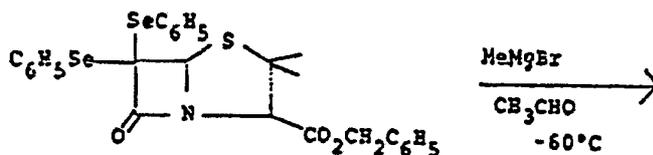
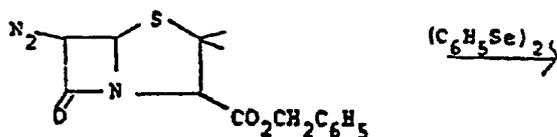


45 Zur ausführlichen Erläuterung: 6-APA wird verestert unter Bildung des Methylesters und sodann nach bekannten Methoden, z. B. den in der GB-PS 2 045 755 A beschriebenen, in den Methylester von 6,6-Dibrompenicillin überföhrt. Dieser Ester wird sodann durch das in J. Org. Chem. 42, 2960-2965 (1977), beschriebene Metall-Halogen-

50 Austauschverfahren hydroxyethyliert unter Bildung einer Mischung von cis- und trans-Diastereomeren, welche, zumindest in kleinem Maßstab, chromatographisch getrennt werden können unter Herstellung des gewünschten (R)-Hydroxyethyl-cis-isomeren. Dieses Isomere wird mit tert. Butyldimethylchlorsilan silyliert unter Herstellung des

55 entsprechenden hydroxygeschützten Zwischenproduktes, welches sodann einer reduktiven Entbromierung mit Zink unterworfen wird unter Herstellung einer Mischung der cis- und trans-(R)-Hydroxyethylprodukte, aus welcher das gewünschte trans-Isomere abgetrennt werden kann. Der hydroxyethylierte Penicillinester wird sodann mit $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ in Essigsäure behandelt, um den Thiazolidinring zu spalten, wobei ein 4-Acetoxyazetidinon-Zwischenprodukt entsteht, welches zur Entfernung des β -Methylcrotonat-Anteiles mit KMnO_4 oxydiert wird, wobei das gewünschte optisch aktive 4-Acetoxyazetidinon-Zwischenprodukt erhalten wird.

Tetrahedron Letters 23 (29), 4021-4024 (1982), beschreiben das folgende Reaktionsschema:



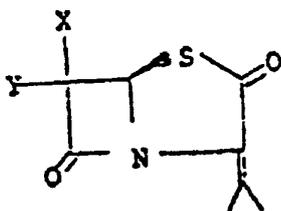
30 Das Diazopenicillinester-Ausgangsmaterial wird dabei in Benzyl-6,6-bis (phenylselenyl)-penicillinat überführt, welches mit $MeMgBr$ und CH_3CHO bei $-60^\circ C$ hydroxyethyliert wird unter Bildung einer Mischung von Diastereomeren, aus welcher das gewünschte cis-Isomere isoliert werden kann.

35 Das optisch aktive 4-Acetoxyazetidinon kann nach bekannten Verfahren zur Synthese von Carbapenem- und Penem-Antibiotika verwendet werden. Beispielsweise beschreibt Tetrahedron Letters 23 (22): 2293-2296 (1982) die Umwandlung dieses Zwischenproduktes in Thienamycin, und Chem. Pharm. Bull, 29 (11): 3158-3172 (1981) beschreibt die Verwendung dieses Zwischenproduktes zur Herstellung von Penem-Antibiotika.

40 Obwohl die oben beschriebenen Verfahren prinzipiell zur Synthese von (8R)-Hydroxyethylpenem- und -carbapenem-Antibiotika in großem Maßstab geeignet sind, leiden sie unter dem Mangel an Stereospezifität bei der Aldolkondensationsstufe und bei der Reduktionsstufe, d. i. der Hydroxyethylierung des Dibrompenicillin- oder bis (Phenylselenyl)penicillinesters, und die Reduktion derartiger hydroxyethylierter Zwischenverbindungen zur Entfernung der Brom- oder Phenylselenogruppe ergibt eine Mischung von Diastereomeren, welche getrennt werden muß, um das gewünschte optisch aktive Produkt zu liefern. Eine derartige Trennung, insbesondere in wirtschaftlichem Maßstab, führt zu Verfahren, welche bedeutend weniger wirksam sind als in anderen Fällen.

45 Bei Verwendung der erfindungsgemäß hergestellten Penem-Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) im Zuge des Verfahrens zur Herstellung der gewünschten Azetidinone erhält man diese jedoch gleich in der erforderlichen Stereokonfiguration.

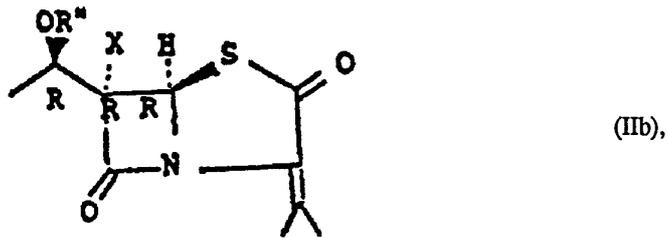
50 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Penem-Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



in welcher X und Y für Brom stehen, mit einem Grignard-Reagenz der allgemeinen Formel R_1MgX' oder einer Organolithiumverbindung der allgemeinen Formel R_1Li , in welcher R_1 für Niederalkyl oder Aryl und X' für Chlor oder Brom stehen, in einem wasserfreien inerten organischen Lösungsmittel und bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0° bis $-78^\circ C$ umsetzt und daraufhin Acetaldehyd unter (ausschließlicher) Herstellung des gewünschten neuen (8R)-Hydroxyethyl-cis-isomeren der allgemeinen Formel (IIa) hinzufügt.

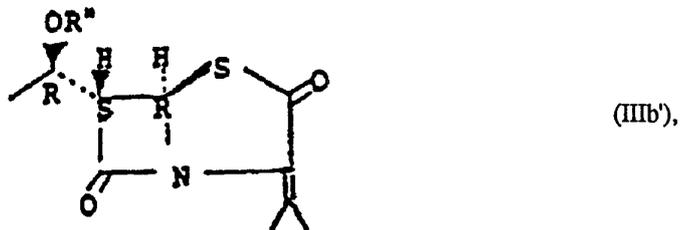
Das Verfahren zur Herstellung der gewünschten Azetidinone der Formel (I) aus den erfindungsgemäß hergestellten Penem-Verbindungen (IIa) besteht darin, daß man dieselben entweder

- a) in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bei Temperaturen von $-40^\circ C$ bis Raumtemperatur mit einem sperrigen Triorganosilylhalogenid oder Triorganosilyltriflat zur Herstellung der entsprechenden neuen Zwischenverbindung der allgemeinen Formel



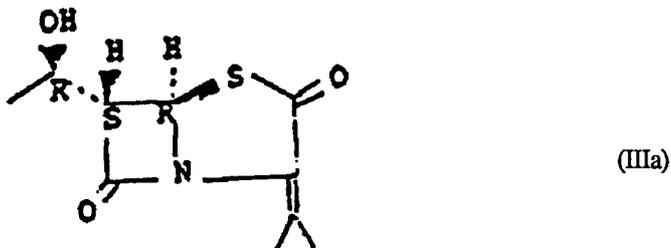
in welcher R'' eine sperrige Triorganosilylgruppe ist und X die oben genannte Bedeutung hat, umsetzt und

- b) die neue Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIb) einer Reduktion in einem inerten Lösungsmittel mit einem chemischen Reduktionsmittel wie einem Zink-Silber-Paar, einem Zink-Kupfer-Paar, SnJ_2 , Zinnhydrid, Zinnamalgam, Zink oder mit Säure (z. B. HCl oder CH_3COOH) aktiviertem Zink oder mittels katalytischer Hydrierung unterwirft, das so hergestellte neue 5,6-trans-Isomere der allgemeinen Formel



in welcher R'' die oben genannte Bedeutung hat, isoliert oder statt a) und b)

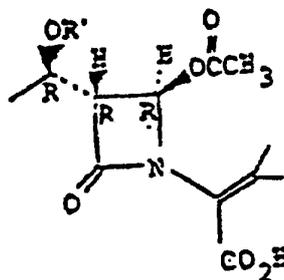
- a') die neue Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIa) einer Reduktion wie unter b) unterwirft und das so hergestellte neue 5,6-trans-Isomere der allgemeinen Formel



isoliert und gewünschtenfalls

b) die Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIIa) in an sich bekannter Weise in die entsprechende neue Verbindung der allgemeinen Formel (IIIb) überführt, in welcher man dann

c) den Thiazolidinring spaltet unter Herstellung einer Acetoxyazetidinon-Zwischenverbindung der allgemeinen Formel

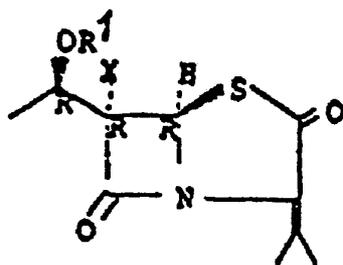


(IV)

und

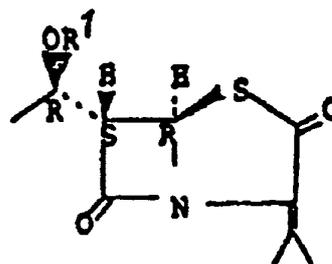
d) die Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IV) zur Entfernung des β -Methylcrotonat-Anteiles oxidiert und das gewünschte optisch aktive Azetidinon der allgemeinen Formel (I) herstellt. Bei einer Variante des oben beschriebenen Verfahrens kann die neue Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIa) vor dem Schutz der funktionellen Hydroxygruppe reduziert werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln:



(II)

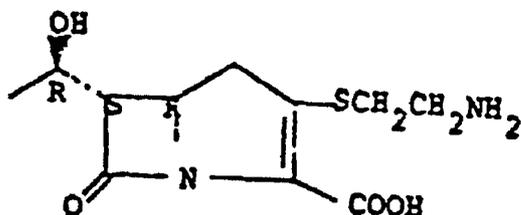
und



(III)

in welchen X für Brom steht und R^1 Wasserstoff oder eine herkömmliche Hydroxy-Schutzgruppe bedeutet, sind neue Verbindungen.

Das erfindungsgemäße Verfahren führt zu einer beträchtlichen Verbesserung des bereits bekannten Verfahrens zur Überführung von 6-Aminopenicillansäure in die optisch aktive Acetoxyazetidinon-Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (I), welche zur Synthese von verschiedenen Carbapenem- und Penem-Antibiotika einschließlich des in dem breiten Spektrum von Carbapenem liegenden Thienamycin der allgemeinen Formel:

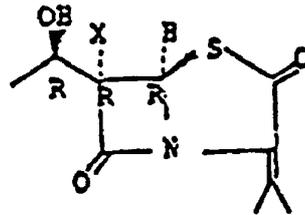


verwendet wird.

Wie oben erwähnt, umfassen die bekannten auf dem Wege über das 6-APA erfolgenden Verfahren zur Herstellung von (8R)-Hydroxyethyl-carbapenem- und penemverbindungen eine Aldolkondensationsreaktion zur Einführung des gewünschten 6-Hydroxyl-Substituenten. Ein Verfahren der Literatur umfaßt das Überführen von 6-APA in das 6-Acetylderivat und darauffolgenden Reduktion dieses Derivates unter Herstellung des Hydroxyethylpenicillinproduktes (JACS 103: 6765-6767, 1981). Jedoch ist die Reduktionsstufe nicht stereospezifisch, und das gewünschte optische Isomere muß aus der Mischung der Diastereomere abgetrennt werden. Direkte Hydroxy-

ethylierung eines 6-Halogenpenicillins, 6,6-Dihalogenpenicillins oder 6,6-bis-(Phenylselenyl)penicillins ist beispielsweise in Chem. Pharm. Bull. 29 (10): 2899-2909 (1981), J. Org. Chem. 42: 2960-2965 (1977), Heterocycles 17: 201-207 (1982) und Tetrahedron Letters 23 (39): 4021-4024 (1982) beschrieben, jedoch leidet dieses Verfahren unter der Tatsache, daß die Aldolreaktion an dem Penicillin-Zwischenprodukt nicht stereospezifisch ist und es notwendig ist, das gewünschte (8R)-Hydroxyethylisomere abzutrennen, bevor man die verbleibenden Stufen der Synthese durchführt.

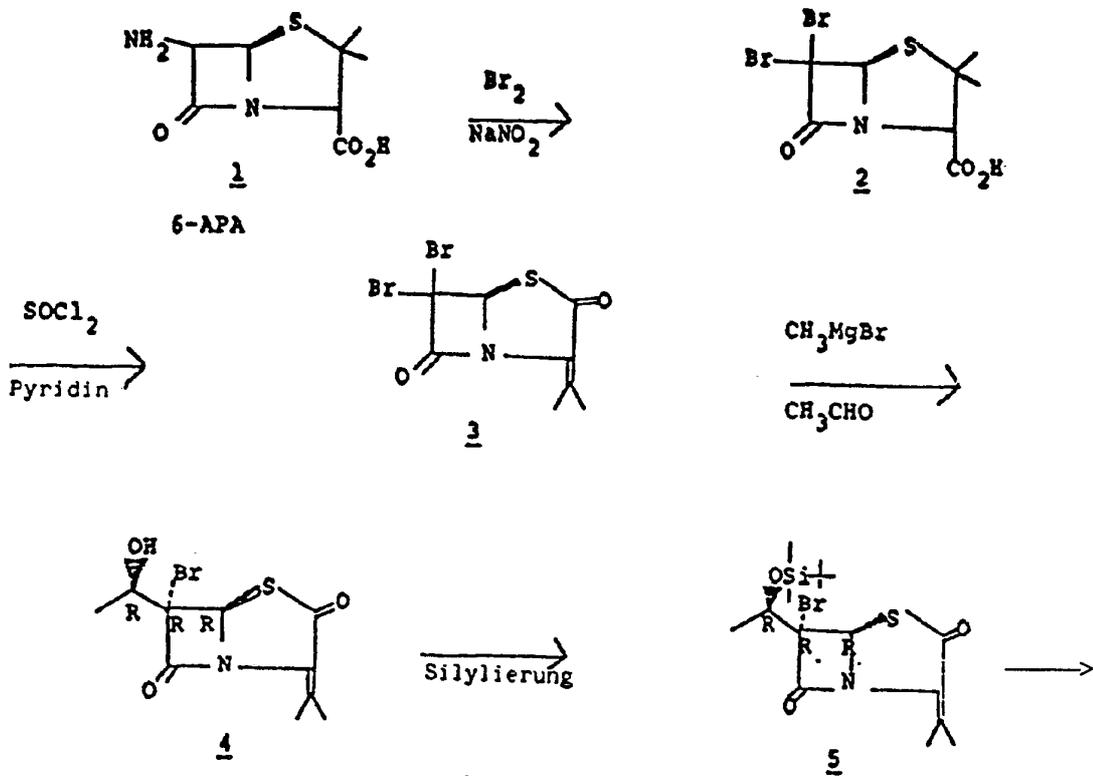
Die Erfindung basiert auf der unerwarteten Entdeckung, daß eine Aldolkondensationsreaktion an bestimmten 6,6-disubstituierten Anhydropenicillinen zur ausschließlichen Bildung von nur einem einzigen Stereoisomeren, nämlich dem Isomeren der allgemeinen Formel:

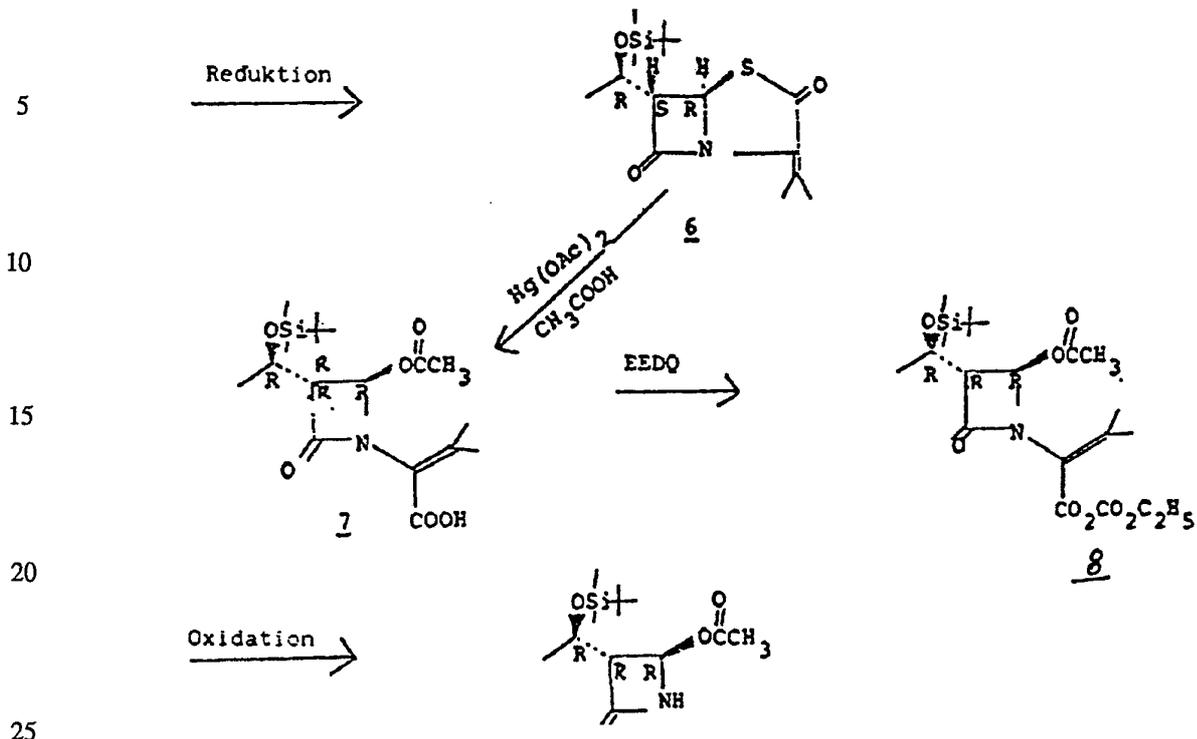


X = Brom

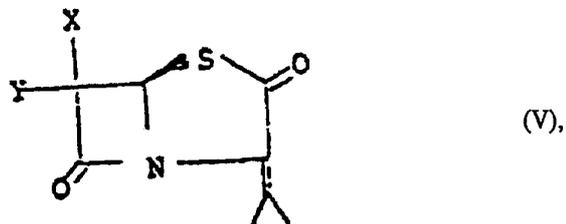
führt, welches die gewünschte 5R, 6R, 8R-Stereochemie aufweist. Diese stereospezifische Hydroxyethylierung beseitigt die Notwendigkeit, die Stereoisomeren im Anschluß an diese Stufe zu trennen, und verbessert, gekoppelt mit der stereo-selektiven reduktiven Entfernung von X, in hohem Maße die Brauchbarkeit des über 6-APA erfolgenden Weges für die Synthese von Penem- und Carbapenem-Antibiotika.

Das allgemeine Reaktionsschema für die Herstellung des Azetidinons aus 6-APA wird im folgenden mit der erfindungsgemäß verwendeten 6,6-Dibrompenicillin-Zwischenverbindung veranschaulicht:





Zur näheren Darstellung des obigen Verfahrens wird 6-APA zuerst nach bekannten Verfahren in eine 6,6-Dibromanhydropenicillin-Zwischenverbindung der allgemeinen Formel



40 in welcher X und Y für Brom stehen, übergeführt. Die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (V) - die Ausgangsverbindungen des Verfahrens gemäß der Erfindung - sind bekannte Verbindungen oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Sie können hergestellt werden, indem 6-APA in die entsprechende 6,6-Dibrompenicillansäure übergeführt wird, ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid hiervon hergestellt und dieses sodann mit einem tertiären Amin unter Herstellung des Anhydropenicillins umgesetzt wird. GB-PS 2 405 755A beschreibt die Herstellung von verschiedenen 6,6-Dihalogenpenicillansäure, wie 6,6-Dibrompenicillansäure, 6-Chlor-6-jodpenicillansäure, 6-Brom-6-jodpenicillansäure und 6,6-Dijodpenicillansäure. Tetrahedron Letters 23 (39): 4021-4024 (1982) beschreibt die Herstellung von 6,6-bis-(Phenylselenyl)penicillinen. Die Umwandlung von 6,6-Dihalogenpenicillansäuren in das entsprechende Anhydropenicillin wird beispielsweise in J. Chem. Soc. (C), 2123-2117 (1968), wo die Herstellung von 6,6-Dibromanhydropenicillin spezifisch beschrieben wird, gelehrt. Die US-PS 3 311 638 lehrt allgemeine Verfahren zur Überführung von Penicillinen in Anhydropenicilline.

50 Die erfindungsgemäße Reaktionsstufe ist die Schlüsselstufe des Verfahrens zur Herstellung der stereospezifischen Azetidinone, da die Aldolkondensation an der Anhydropenicillin-Zwischenverbindung zur ausschließlichen Bildung des gewünschten optisch aktiven Isomeren, d. i. das Stereoisomere mit einer cis-Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 5 und 6 und einem (8R)-Hydroxyl-substituenten in der Stellung 6 führt. Diese unerwartete stereospezifische Aldolkondensation beseitigt die Notwendigkeit, die Diastereomere zu trennen, wie es bei den bekannten Verfahren erforderlich ist, und erhöht daher weitgehend die praktische Brauchbarkeit des über 6-APA erfolgenden Weges für die Synthese von Carbapenem- und Penem-Endprodukten.

Die Aldolkondensation kann im wesentlichen in der gleichen Weise wie bei den bekannten Umsetzungen mit Penicillinen durchgeführt werden, siehe beispielsweise J. Org. Chem. 42 (18): 2960-2965, (1977). Zuerst wird aus dem 6,6-Dibromanhydropenicillin durch ein Metall-Halogen-Austauschverfahren bei Temperaturen unter etwa 0 °C z. B. 0 °C bis 78 °C, unter Verwendung eines Organolithiumreagenzes oder eines Grignardreagenzes ein Enolat erzeugt, das so erzeugte Enolat wird sodann in situ mit überschüssigem Acetaldehyd unter Bildung des hydroxy-

5 äthylierten Produktes umgesetzt.
Die Aldolreaktionsstufe wird in einem inerten wasserfreien organischen Lösungsmittel, z. B. Methylenechlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Toluol, Dioxan, Dimethoxyäthan oder deren Mischungen bei Temperaturen unterhalb von 0 °C und vorzugsweise unterhalb von etwa -20 °C, durchgeführt. Das Enolat wird durch

10 Verwendung von etwa einem Moläquivalent Organolithiumreagenz oder Grignard-Reagenz erzeugt.
Bevorzugte Organolithium-Reagenzien sind jene der Type R_1Li , in welcher R_1 für Niederalkyl, d. i. C_1-C_6 -Alkyl, oder Aryl, d. i. C_6-C_{10} -Aryl wie Phenyl, steht. Ein Beispiel für ein geeignetes Organolithium-Reagenz ist n-Butyllithium. Das Grignard-Reagenz ist vorzugsweise ein Reagenz des Typs R_1MgX , worin R_1 für C_1-C_6 -Alkyl oder C_6-C_{10} -Aryl und X für Chlor oder Brom stehen. Bevorzugte Grignard-Reagenzien sind CH_3MgBr und CH_3MgCl .
15 Eine bevorzugte Ausführungsform umfaßt die Verwendung von CH_3MgCl bei einer Temperatur von etwa -40° bis -45 °C. Eine andere bevorzugte Ausführungsform umfaßt die Verwendung von CH_3MgBr bei einer Temperatur von etwa -20 °C. Nach der Bildung des Enolats wird ein molarer Überschuß Acetaldehyd hinzugefügt unter Herstellung des gewünschten hydroxyäthylierten Isomeren.

Bei der Weiterverarbeitung der Verbindung (IIa) durch direkte Reduktion derselben wird die Hydroxylgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel (IIIa) geschützt unter Bildung der Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIIb), bevor die darauffolgende Spaltungsstufe des Thiazolidinringes durchgeführt wird.

Der Schutz der Hydroxylgruppe wird gemäß bekannten Verfahren unter Verwendung von dem Fachmann bekannten herkömmlichen Hydroxy-Schutzgruppen erreicht. Der Schutz der Hydroxyl-funktionellen Gruppe der neuen Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIIa) ist erwünscht, um Nebenreaktionen und verringerte Ausbeuten bei späteren Stufen der Reaktionsabfolge, z. B. der Ringabbaustufe mit Mercurisalz, zu verhindern. Geeignete Hydroxyschutzgruppen können beispielsweise Acylgruppen wie Benzyloxycarbonyl-, Benzhydryloxycarbon-, Trityloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbonyl- und 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl-, Aralkylgruppen, wie Benzyl-, Benzhydryl-, Trityl- oder p-Nitrobenzyl- oder Triorganosilylgruppen, wie Tri (C_1-C_6)-Alkylsilyl (z. B. Trimethylsilyl, Triäthylsilyl, Triisopropylsilyl, Isopropyl dimethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Methyläthylisopropylsilyl oder Methyl-di-tert.-butylsilyl), Triarylsilyl (z. B. Triphenylsilyl, Tri-p-xylylsilyl) oder Triaralkylsilyl (z. B. Tribenzylsilyl) sein. Beispiele von diesen und anderen geeigneten Hydroxy-Schutzgruppen und Verfahren zu ihrer Herstellung und Entfernung sind bekannt, siehe beispielsweise Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons, New York, 1981, Kap. 2.

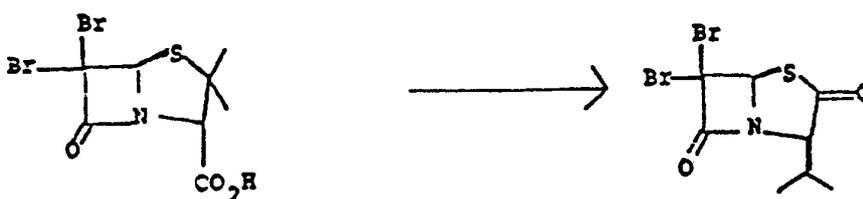
Obwohl jede Hydroxyl-Schutzgruppe bei der reduktiven Entfernung des Substituenten X verwendet werden kann, wurde unerwarteterweise gefunden, daß die Verwendung von voluminösen Triorganosilyl-Hydroxylschutzgruppen wie tert.-Butyldimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl oder Triisopropylsilyl zu im wesentlichen ausschließlicher Bildung (z. B. etwa 95 %) des gewünschten neuen trans-Isomeren der allgemeinen Formel (IIIb) führt, während die Verwendung von anderen Hydroxy-Schutzgruppen oder der ungeschützten Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIa) zur Koproduktion des unerwünschten cis-Isomeren in einer Menge die ausreicht, um eine Trennstufe erforderlich zu machen, führt. Daher wird bevorzugt die Verbindung (IIa) in die entsprechende hydroxylgeschützte Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (IIb), worin R'' eine voluminöse, sperrige Triorganosilylgruppe, vorzugsweise die tert.-Butyldimethylsilyl, tert.-Butyldiphenylsilyl- oder Triisopropylsilylgruppe ist, übergeführt, um sodann diese Zwischenverbindung der Reduktion zu unterwerfen, wobei eine im wesentlichen stereospezifische Bildung der trans-Verbindung der allgemeinen Formel (IIIb) erfolgt.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele, auf welche sie jedoch nicht beschränkt ist, näher erläutert. Alle Temperaturangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf °C.

Beispiel 1:

Herstellung von Anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroxyethyl]penicillin

A. Herstellung der Ausgangssubstanz Anhydro-6,6-dibrompenicillin



Eine kalte (Eis-Methanol-Bad) Lösung von 20,00 g (55,56 mMol) 6,6-Dibrompenicillansäure in 200 ml CH_2Cl_2 wird tropfenweise mit 8,00 ml (58,4 mMol) Triäthylamin behandelt und 15 min gerührt. Zu der Lösung gibt man tropfenweise 8,40 ml (61,2 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid. Man rührt 30 min und behandelt sodann tropfenweise mit 4,8 ml (61,2 mMol) Pyridin. Die Mischung wird 30 min bei -10°C und sodann 18 h bei 5°C gerührt. Die Mischung wird nacheinander mit 1N-wässriger HCl, Wasser, 1M-wässriger NaHCO_3 und Sole gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in Äthylacetat (ÄtOAc) wieder gelöst und mit Aktivkohle behandelt, wobei man die Titelverbindung erhält:

Tp $102\text{--}103^\circ\text{C}$ (CH_3OH), (16,1 g, 47,2 mMol, Ausbeute 85 %):

^1Hmr (CDCl_3 , 80 MHz) δ : 5.80 (1H, s, H-5), 2.21 (3H, s, CH_3), und 2.15 ppm (3H, s, CH_3);

ir (CH_2Cl_2) ν_{max} : 1800 (s, β -lactam C=O), 1708 (s, Lacton C=O) und 1640 cm^{-1} (w, Olefin);

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 88.9^\circ$ (c 0.144, CH_3OH);

Anal. Ber. für: $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2\text{SBr}_2$: C 28.17, H 2.07, N 4.10; Gef.: C 28.08, H 1.98, N 4.06.

B. Anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroxyäthyl]penicillin



15,02 g (44 mMol) Anhydro-6,6-dibrompenicillin werden in 450 ml kaltem (-78°C) THF gelöst, tropfenweise mit einer 2,85-M-Lösung von 18,0 ml (51,3 mMol) MeMgBr in Äther behandelt und 20 min bei -78°C gerührt. Das erhaltene Magnesiumenolat wird in überschüssigem Acetaldehyd (25 ml, 0,45 mMol) eingefangen und 20 min gerührt. Das Kühlbad wird entfernt, und zu der Reaktionsmischung gibt man 70 ml 1N-wässriger HCl und 300 ml Äther. Die wässrige Phase wird entfernt und zweimal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, nacheinander mit 1N-wässriger HCl, Wasser, 1M-wässriger NaHCO_3 und Sole gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, wobei die Titelverbindung (13,8 g; 42,7 mMol; Ausbeute 97 %) in Form eines Öles erhalten wird:

^1Hmr (CDCl_3) δ : 5.61 (1H, s, H-5), 4.28 (1H, q, $J=6.0$, H-1'), 2.21 (3H, s, CH_3), 2.16 (3H, s, CH_3), 1.64 (1H, bs, OH), und 1.31 ppm (3H, d, $J=6.0$ Hz, CH_3);

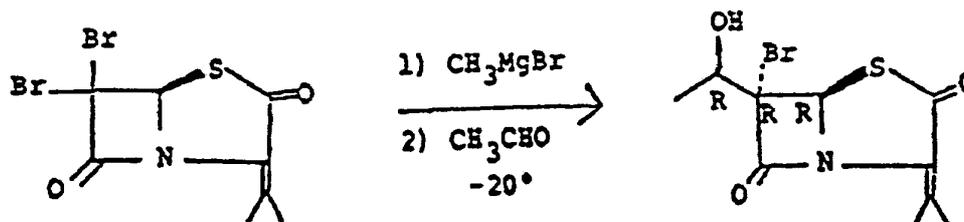
ir (CH_2Cl_2) ν_{max} : 3560 (m, OH), 1785 (s, β -Lactam C=O), 1710 (s, Lacton C=O) und 1635 cm^{-1} (m, Olefin);

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 83.8^\circ$ (c 0.128, MeOH);

Anal. Ber. für: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{SBr}$: C 39.23, H 3.95, N 4.57; Gef.: 38.31, H 4.63, N 4.61.

Beispiel 2:

Herstellung von Anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroxyethyl]penicillin, wobei die Aldolkondensation bei relativ hoher Temperatur (-20°C) abläuft:



Zu einer Lösung von 10,23 g Anhydro-6,6-dibrompenicillin 150 ml auf -20°C gekühltem, trockenem THF gibt man innerhalb von 10 min tropfenweise 12,21 ml Methylmagnesiumbromid, während man die Temperatur bei

-15° bis -20 °C hält. Die erhaltene Lösung wird 10 min bei -20° gerührt, woraufhin 8,4 ml Acetaldehyd, am Anfang tropfenweise, innerhalb von 5 min hinzugefügt werden, wobei die Temperatur bei -15° bis -20 °C gehalten wird. Die Lösung wird 15 min bei -20 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch gibt man 10 ml gesättigtes Ammoniumchlorid und daraufhin 80 ml Wasser. Sodann wird die Mischung mit Äthylacetat (150 ml, 50 ml) extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird zweimal mit je 100 ml Sole gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 8,9 g (97 %) eines Öles erhalten werden. HPLC^x 92 % cis-, kein trans-Isomeres, 8 % Verunreinigungen.

^xKolonne: μ Porasil (Wasser)
 Lösungsmittel: 3 % CH₃CN/CH₂Cl₂
 Strom: 90 ml/h
 Nachweis: uv 275 nm
 Verdünnung: 0,2

Beispiel 3:

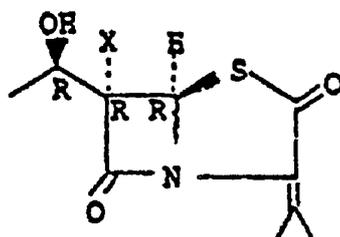
Herstellung von Anhydro-6 α -brom-6 β -[(1'R)-hydroxyethyl]penicillin, wobei als Grignard-Reagenz CH₃MgCl verwendet wird.

Eine Lösung von 34,1 g Anhydro-6,6-dibrompenicillin in 350 ml trockenem THF wird auf -45 °C gekühlt, und es werden tropfenweise innerhalb von 20 min 39,6 ml Methylmagnesiumchlorid hinzugefügt, wobei die Temperatur unter -40 °C gehalten wird. Die erhaltene Lösung wird 10 min bei -45° bis -40 °C gerührt, und 28 ml Acetaldehyd werden anfangs tropfenweise innerhalb von 5 min hinzugefügt, wobei die Temperatur unter -30 °C gehalten wird. Die Lösung wird 15 min bei -40 °C gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch gibt man 35 ml gesättigtes Ammoniumchlorid und daraufhin 400 ml Wasser. Die Mischung wird mit Toluol (350 ml und 150 ml) extrahiert. Der Toluolextrakt wird zweimal mit je 300 ml Sole gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bis auf ein Volumen von etwa 100 ml eingeeengt. Zu der eingeengten Lösung gibt man 300 ml Toluol und engt daraufhin bis auf etwa 300 ml ein.

Diese Toluol-Lösung wird ohne weitere Aufarbeitung für die Weiterverarbeitung eingesetzt.

PATENTANSPRUCH

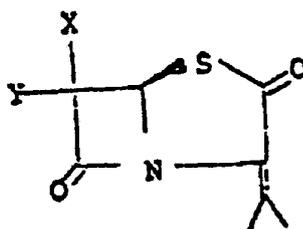
Verfahren zur Herstellung von neuen Penem-Verbindungen der allgemeinen Formel:



(IIa),

in welcher X für Brom steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

5



(V)

10

15

in welcher X und Y für Brom stehen, mit einem Grignard-Reagenz der allgemeinen Formel R_1MgX' oder einer Organolithiumverbindung der allgemeinen Formel R_1Li , in welchen R_1 für Niederal kyl oder Aryl und X' für Chlor oder Brom stehen, in einem wasserfreien inerten organischen Lösungsmittel und bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0° bis $-78^\circ C$ umgesetzt und daraufhin Acetaldehyd unter (ausschließlicher) Herstellung des gewünschten neuen (8R)-Hydroxyethyl-cis-isomeren der allgemeinen Formel (IIa) hinzufügt.

20

25

30

35

40

45

50

55