

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 284 880 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 499/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 333 701 6
(31) 260141
378743

(22) 18.10.89
(32) 19.10.88
11.07.89

(44) 28.11.90
(33) US

(71) siehe (73)
(72) O'Neill, Brian; Phillips, Douglas, US
(73) Pfizer Inc., New York, N.Y. 10017, US
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zum Herstellen von Penem-Verbindungen

(55) Penem-Verbindungen; β -Lactame; Thioether; Antibiotika; Herstellungsverfahren

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Penem-Antibiotika. Offenbart wird ein wirkungsvolles Mehrstufenverfahren für die Synthese bestimmter 6-(1-hydroxyethyl)-2-substituierter Penem-Antibiotika aus 2-[4R-(Triphenylmethylthio)-3S-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-azetidon-1-yl]essigsäureestern.

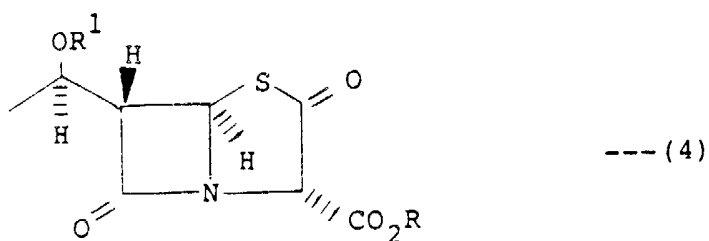
ISSN 0433-6461

42 Seiten

PFIZER INC.
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017
U S A

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der Formel



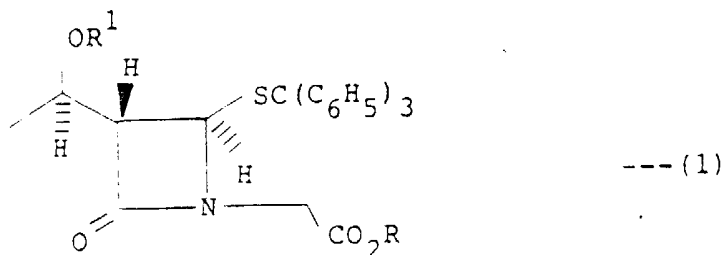
worin R $\text{CH}_2\text{CX}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, p-Nitrobenzyl oder eine gängige Estergruppe, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert wird, ist,

X H oder Cl ist und

R¹ eine gängige Silyl-Schutzgruppe ist,

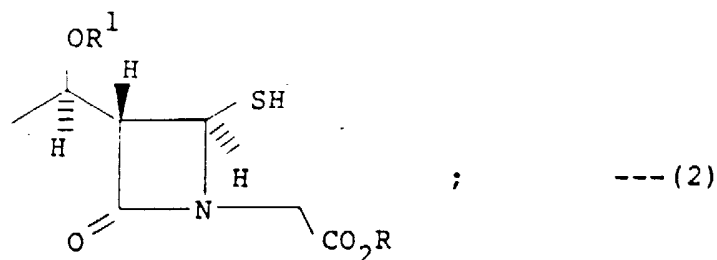
dadurch gekennzeichnet, daß es

- (a) das Umsetzen einer Verbindung mit der Formel

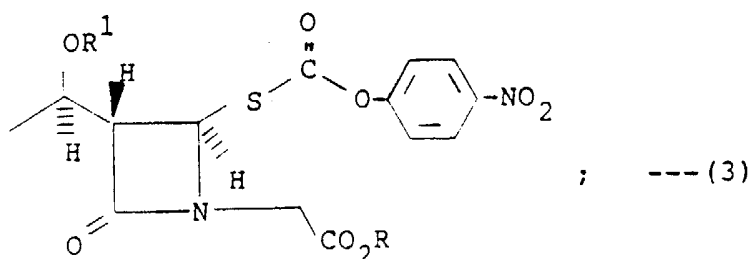


mit einem molaren Überschuß an AgNO_3 in Gegenwart eines Molüberschusses an Pyridin in einem reaktionsinerten Solvens bei einer Temperatur im Bereich von etwa -25° bis 25°C und im

Anschluß daran das Behandeln mit H_2S unter Bildung einer Verbindung mit der Formel



(b) das Acylieren dieser Verbindung mit der Formel (2) mit im wesentlichen einem Moläquivalent Chlorameisensäure-p-nitrophenylester in Gegenwart von im wesentlichen einem Moläquivalent 4-(Dimethylamino)pyridin in einem reaktionsinerten Solvens bei einer Temperatur im Bereich von etwa $-25^{\circ}C$ bis $25^{\circ}C$ unter Bildung einer Lösung einer Verbindung mit der Formel



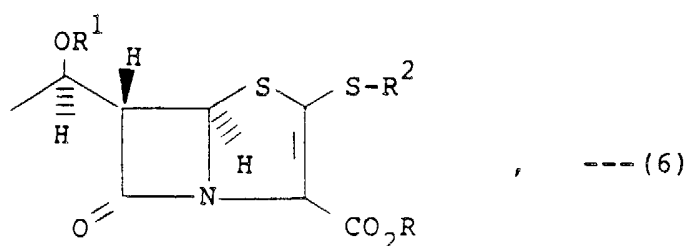
und

(c) das Umsetzen dieser Lösung der Verbindung mit der Formel (3) mit einem Molüberschuß an Lithiumhexamethyldisilylamid bei einer Temperatur im Bereich von etwa $-50^{\circ}C$ bis $-100^{\circ}C$ umfaßt, wobei die genannte Verbindung mit der Formel (4) gebildet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Dimethyl-t-butylsilyl ist und dann, wenn R ein unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbarer Ester ist, dieser Pivaloyloxymethyl oder 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ bedeutet.

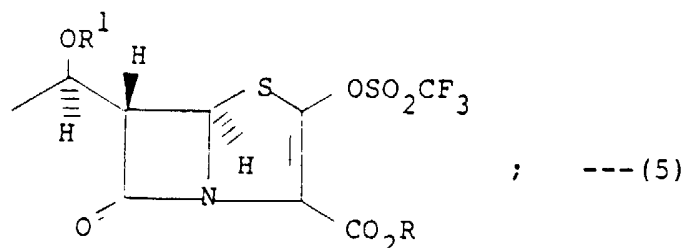
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die weitere Umsetzung der Verbindung mit der Formel (4) zu einer Verbindung mit der Formel



umfaßt, worin R und R¹ wie oben definiert sind und R² (C₁-C₄)Alkyl, (1,3-Dioxacyclopent-4-yl)methyl, (1,3-Dioxacyclopent-2-yl)methyl, (2-Oxo-1,3-dioxacyclopent-4-yl)methyl, (1-Methyl-2-imidazolyl)methyl, Piperidinomethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylamino)ethyl, 2-(Piperidino)ethyl, 2-(Pyrrolidino)ethyl, 2-(Morpholino)ethyl, 2-(4-(Allyloxycarbonyl)piperazino)ethyl, 1-Oxo-3-thiolanyl (cis und/oder trans), 1,1-Dioxo-3-thiolanyl, 1-Oxo-3-thianyl (cis und/oder trans), 1,1-Dioxo-3-thianyl, 1-Oxo-4-thianyl (cis und/oder trans), 1,1-Dioxo-4-thianyl, 4-Hydroxy-3-thiolanyl, 4-Hydroxy-1-oxo-3-thiolanyl (cis und/oder trans), 4-Hydroxy-1,1-dioxo-3-thiolanyl, 4-Hydroxy-3-furyl, 1,3-Dioxacyclohex-5-yl, 2-Oxo-1,3-dioxacyclohex-5-yl, 1-(p-Nitrobenzyloxycarbonyl)-3-pyrrolidiny, 2-Oxo-3-pyrrolidiny, 1-Methyl-5-(dimethylaminocarbonyl)-3-pyrrolidiny, 1-Methyl-5-(2-(dimethylaminocarbonyl)ethyl)-3-pyrrolidiny oder trans-4-Hydroxy-1-(benzyloxycarbonyl)-3-pyrrolidiny bedeutet, und zwar durch die weiteren Stufen:

(d) Umsetzen der Verbindung mit der Formel (4) mit im wesentlichen einem Moläquivalent "Triflic-Anhydrid" (Trifluormethansulfonsäureanhydrid) in Gegenwart eines bevorzugt beträchtlichen molaren Überschusses an Diisopropylethylamin

in einem reaktionsinerten Solvens bei einer Temperatur im Bereich von etwa -40°C bis -90°C zu einer Lösung einer Verbindung mit der Formel

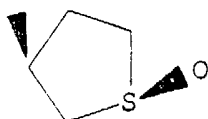


und

(e) Umsetzen dieser Lösung der Verbindung mit der Formel (5) mit mindestens einem Äquivalent HS-R^2 bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis -90°C zu der genannten Verbindung mit der Formel (6).

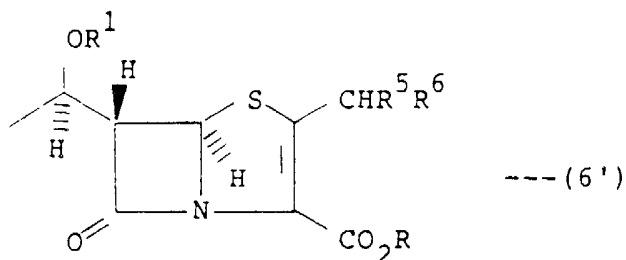
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Dimethyl-t-butylsilyl ist und, wenn R ein unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbarer Ester ist, dieser Pivaloyloxymethyl oder 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl ist.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ist und R^2



bedeutet.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin das Umwandeln der Verbindung mit der Formel (4) in eine Verbindung mit der Formel

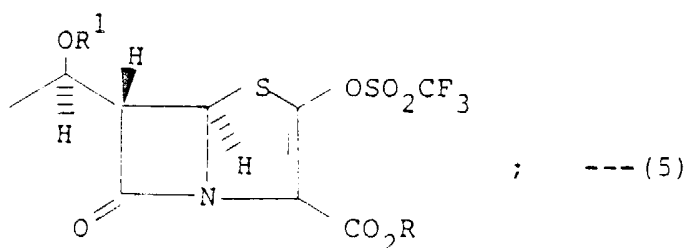


umfaßt, worin R und R¹ wie oben definiert sind und

R⁵ und R⁶ einzelne Gruppen darstellen, wobei R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₈)Alkyl darstellt, R⁶ Wasserstoff, Methyl, (C₁-C₈)Alkoxy oder OR⁷ bedeutet und R⁷ eine gängige Hydroxy-Schutzgruppe ist, oder

R⁵ und R⁶ zusammen $-(CH_2)_mO(CH_2)_p-$ bedeuten, wobei m und p jeweils null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Bedingung, daß die Summe aus m und p mindestens 3 ist, und zwar durch die weiteren Stufen:

(d) Umsetzen der Verbindung mit der Formel (4) mit im wesentlichen einem Moläquivalent "Triflic-Anhydrid" (Trifluormethansulfonsäureanhydrid) in Gegenwart eines bevorzugt beträchtlichen Molüberschusses an Diisopropylethylamin in einem reaktionsinerten Solvens bei einer Temperatur im Bereich von etwa -40°C bis -90°C zu einer Lösung einer Verbindung mit der Formel



und

(e) Umsetzen dieser Lösung der Verbindung mit der Formel (5) mit mindestens einem Moläquivalent



worin R^5 und R^6 wie oben definiert sind und n null oder 1 ist, bei einer Temperatur im Bereich von oberhalb -60°C bis -100°C zu der genannten Verbindung mit der Formel (6').

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 Dimethyl-t-butylsilyl ist, R $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ bedeutet und R^5 und R^6 einzelne Gruppen darstellen und jeweils Wasserstoff sind oder R^5 Wasserstoff ist, R^6 OR^7 ist und R^7 Methoxymethyl ist.

PC(PH)7489/A/RKB

VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON PENEM-VERBINDUNGEN

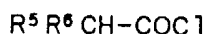
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf effiziente Mehrstufen-Verfahren zum Herstellen von Verbindungen mit den Formeln (6) und (6'), die im folgenden im Schema 3 gezeigt sind, und auf bestimmte hierbei benötigte Zwischenverbindungen, die durch die allgemeinen Formeln (8) und (9) dargestellt sind und in den genannten Mehrstufen-Verfahren speziellen Wert besitzen. Die Verbindungen mit den Formeln (6) und (6') sind geeignete Vorstufen für die verschiedenen Penem-Antibiotika, die durch die ebenfalls im unten angeführten Schema 3 gezeigten Formeln (7) und (7') dargestellt sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

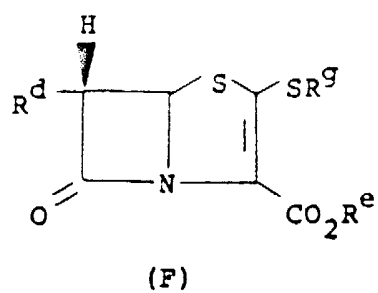
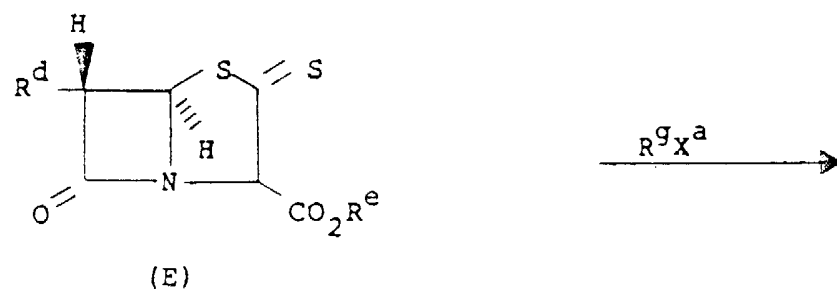
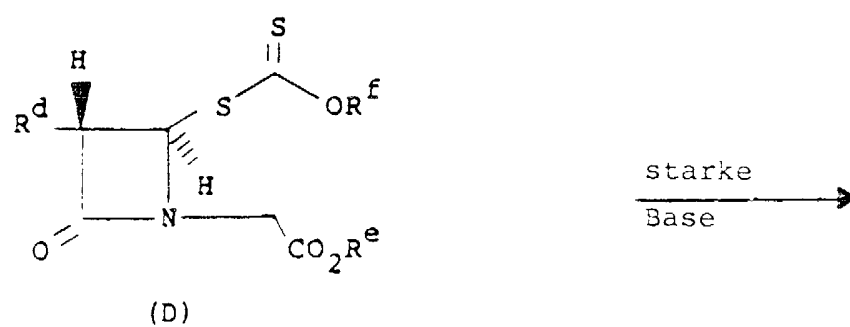
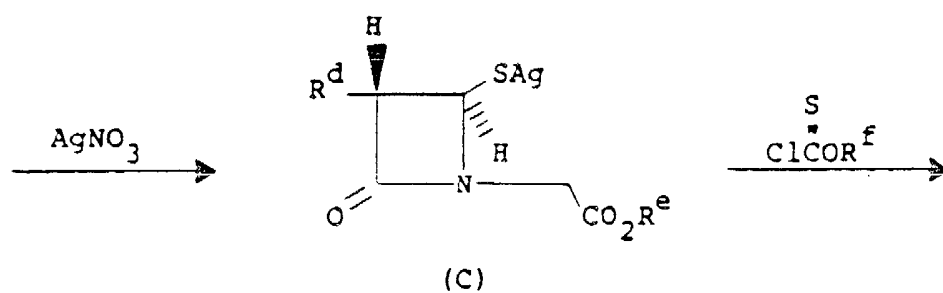
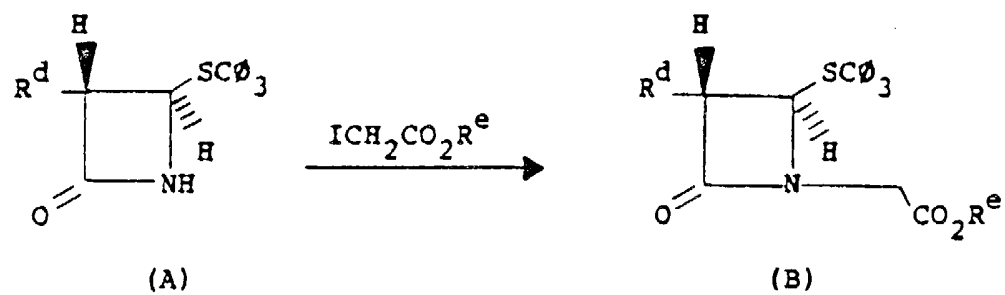
Bisher sind bereits eine Reihe von Verfahren für die Herstellung von solchen Penem-Antibiotika in der Literatur beschrieben worden, die in 2-Stellung mit einer Alkylgruppe

oder einer Thioether-Gruppe $-SR^2$ substituiert sind, wie sie sich in den unten gezeigten Formeln (6), (6'), (7) und (7') finden. Für die Thioether-Verbindungen (6) und (7) sind zwei der allgemeineren dieser Verfahren in den Schemata 1 und 2 dargestellt. Im Schema 1 ist eine Alternative zum Silbersalz des Mercaptans als Zwischenverbindung das Mercaptan selbst, das nach der Literatur durch Zn/H^+ -Reduktion des tritylierten Thiols erhalten wurde (Girijavallabhan et al., J. Antibiotics 39, 1182 (1986); US-Patent 4.584.133). Menard et al. haben im US Patent 4.272.437 ebenfalls Verfahren beschrieben, die denen des Schemas 2 verwandt sind und allgemeiner für Synthesen, und zwar auch der Verbindungen (6') und (7'), angewendet wurden. So werden beispielsweise Zwischenverbindungen des Typs (K) mit einem Acylierungsmittel wie



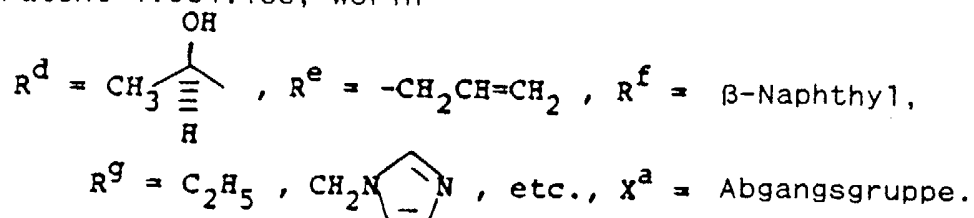
umgesetzt, um mit (L) strukturverwandte Verbindungen zu erzeugen, die dann erhitzt werden, um unter Bildung der genannten Verbindungen (6') und (7') den Ring zu schließen. Siehe hierzu auch die veröffentlichte EP-Anmeldung 199.446, worin beschrieben ist, wie Verbindungen des unten gezeigten Typs (6') und (7'), in denen R^5 und R^6 zusammen eine Gruppe bilden, auf ähnliche Weise hergestellt werden.

Schema 1



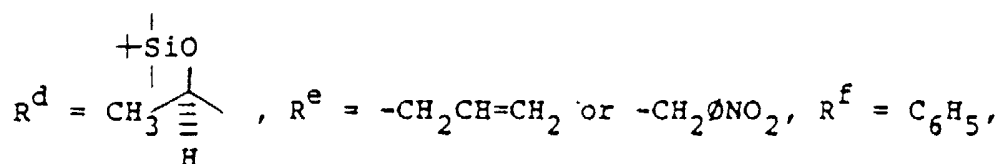
Im folgenden sei Stand der Technik zitiert:

Girjavallabhan et al., J Antibiotics **39**, 1182 (1986); US Patent 4.584.133, worin



DiNinno et al., US Patent 4.610.823 (1986);

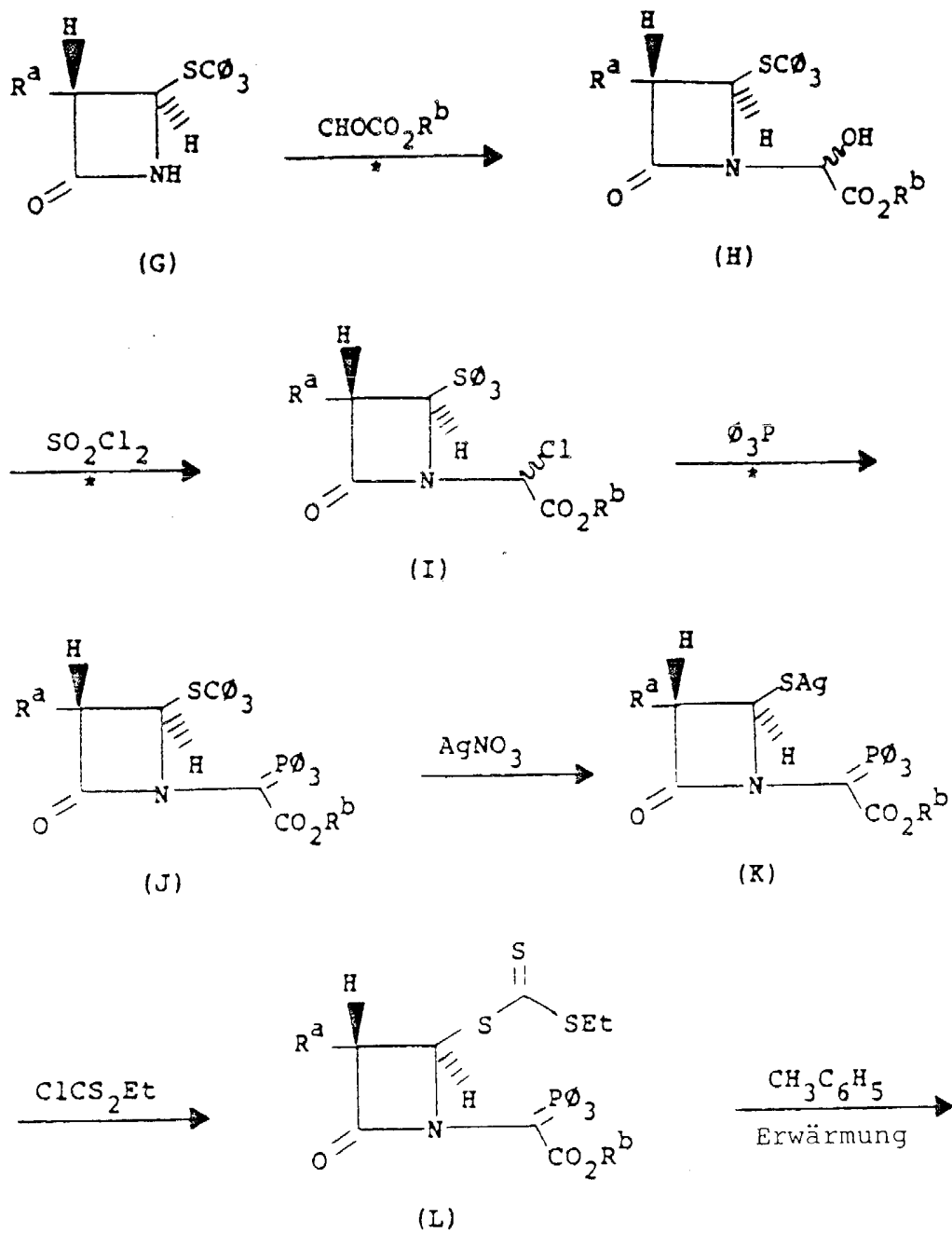
Leanza et al., Tetrahedron **39**, 2505 (1983), worin

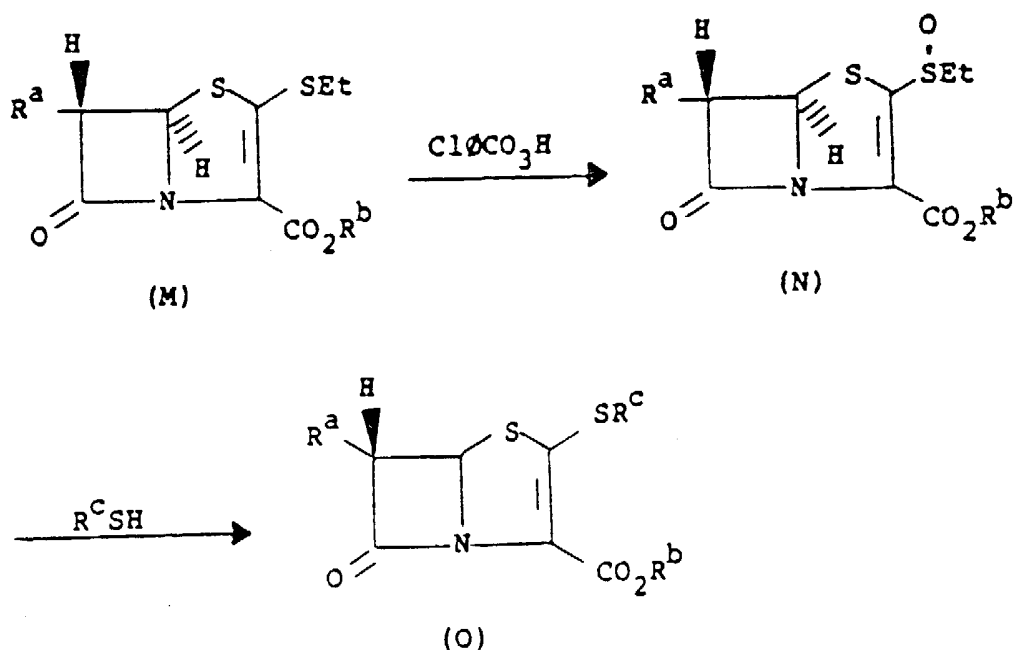


R^g = Alkyl, Aralkyl etc., X^a = Abgangsgruppe.

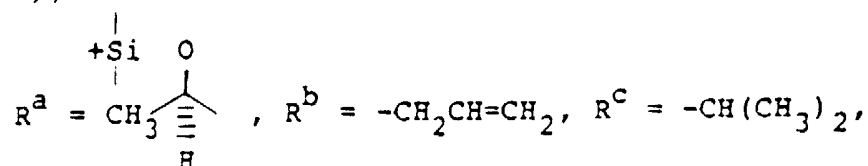
Siehe auch Girjavallabhan et al., US-Patente 4.443.373 und 4.530.793 für eine alternative Synthese der Verbindungen (E), worin R^d $\text{CH}_3\text{CHOH-}$ und R^e $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ist, aus der Verbindung (A).

Schema 2





Literatur: DiNinno et al., Tetrahedron Letters **23**, 3535 (1982), worin



$-CH_2CH_2OH$, etc.

* Auf diese Stufen wird aufgrund des Zitats der GB 2.042.514 in Fußnote 16 geschlossen.

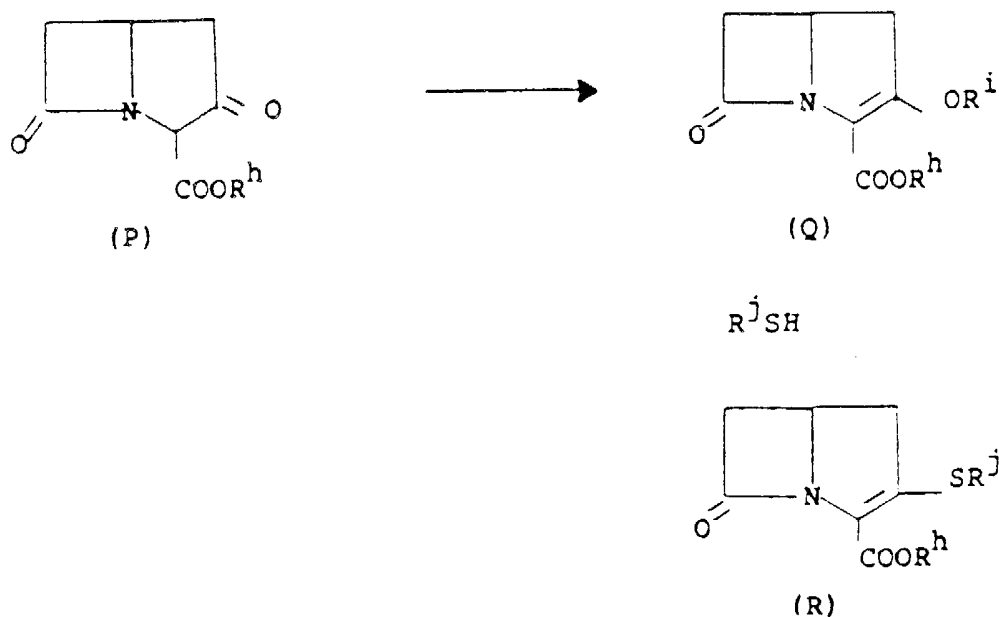
Siehe auch Ganguly et al., J. Antimicrob. Chemo. **9**, Suppl. C1, (1982), wo mehrere ähnliche Stufen in einer anderen Reihenfolge verwendet werden.

Ghosez et al. haben in Tetrahedron Letters **39**, 2493 (1983) die Synthese von 2-Oxopenam-Verbindungen aus Penicillin G und deren Umwandlung in 2-Alkoxypenam-Derivate von Penicillin G beschrieben. Die japanische Kokai 84-115.788 (Chem. Abstr. 96:34979Y, Derwent Abstr. 78700D) beschreibt in ähnlicher Weise die Umwandlung von hydroxy- und carboxygeschützten 6-

(1-Hydroxyethyl)-2-oxopenam-Verbindungen zu den entsprechenden Alkoxy-Analoga.

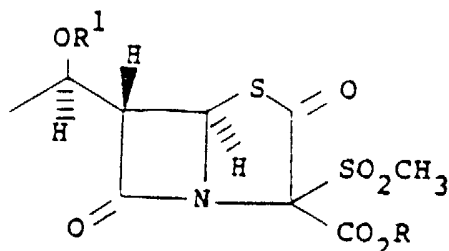
Des weiteren schließen alternative Verfahren für die Synthese von Penem-Verbindungen die von Dextraze et al., US Patent 4.769.451; Pirie et al., US Patent 4.751.297; Volkmann et al., US Patent 4.739.047; Brighty, US Patent 4.695.626; Brighty et al., US Patent 4.782.145; Perrone et al., J. Org. Chem., **51**, 3413 (1986); Batastini et al., US Patent 4.631.150; GB-Patentanmeldung 2.187.448; Alpegiani et al., US Patent 4.577.016 und Franceschi et al., J. Antibiotics **36**, 938 (1983) beschrieben ein.

Es gibt zahlreiche Literaturberichte zur Umwandlung von 2-Oxocarbapenam-Verbindungen und 3-Oxocepham-Verbindungen zu 2-(Alkylthio)-2-carbapenam-Verbindungen und 3-Alkylthio-3-cephem-Verbindungen über die Enolester:



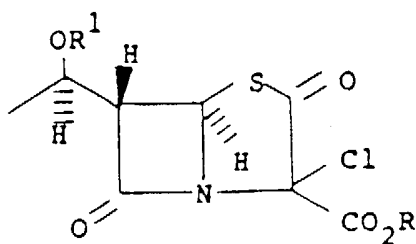
worin R^h eine gängige Carboxy-Schutzgruppe, Rⁱ beispielsweise Diphenyl- oder Diethylphosphoryl, Tosyl, Mesyl oder Trifluormethansulfonyl ist. Hierzu siehe beispielsweise Sletzinger et al., Tetrahedron Letters **21**, 4221 (1980), Andrus et al., J. Am. Chem. Soc. **106**, 1808 (1984), Evans et al., Tetrahedron

Letters 26, 3787 (1985) und 27, 3119 (1986) und US Patent 4.673.737, Ratcliffe et al., 21, 31 (1980), *ibid.* 1979 4947; Salzmann et al., *ibid.* 21 1193 (1980), Melillo et al., *ibid.* 21, 2783 (1980); Iimori et al., und J. Am. Chem. Soc. 105, 1659 (1983). Die Chemie, die man bei diesen Carbapenem-Ketonen beobachten kann, läßt sich jedoch ganz allgemein nicht auf die Thiolacton-carbonyl-Gruppe von 2-Oxopenem-Verbindungen übertragen. Beispielsweise führt die Umsetzung von Mesylchlorid oder Mesylanhydrid mit einer Verbindung des unten gezeigten Typs (4) zu einer Verbindung des Typs



(S)

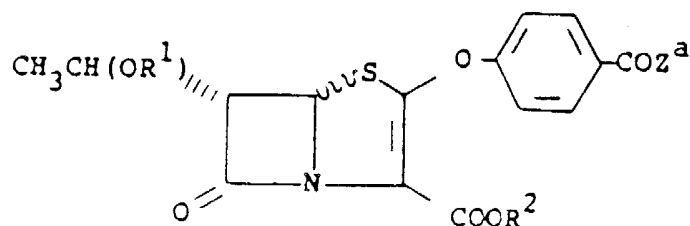
während mit Tosylchlorid oder Trifluorchlorid und einer Verbindung des Typs (4) eine Verbindung des Typs



(T)

anfällt.

Vor nicht langer Zeit wurde in der veröffentlichten europäischen Patentanmeldung 257.419 berichtet, daß eine Verbindung des unten gezeigten Typs (4) mit Diphenylphosphorylchlorid in situ zum Diphenylphosphorylester umgesetzt wurde, der seinerseits mit einem Phenol in sehr geringer Ausbeute zu einer Verbindung des Typs



(U)

umgesetzt wurde. Diese Anmeldung bietet keinerlei präziseren Rückhalt für die behauptete breitere Anwendungsmöglichkeit von anderen potentiellen enolesterbildenden Reagentien wie Triflylchlorid, das in Wahrheit ein bekanntes Chlorierungsmittel ist und kein triflatbildendes Reagens (siehe oben und auch Hakimelahi et al., Tetrahedron Letters (1979), S. 3643-3644).

Ziel der Erfindung

Es ist nun Ziel der Erfindung, ein effizientes Mehrstufen-Verfahren für die Synthese von Penem-Antibiotika zur Verfügung zu stellen, wie es in Schema 3 zusammengefaßt ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Insbesondere ist die vorliegende Erfindung auf die Verknüpfung der folgenden chemischen Stufen gerichtet:

(1) → (2) → (3) → (4);

(1) → (2) → (3) → (4) → (5) → (6); und

↓
(6')

(4) → (5) → (6).

↓
(6')

Im Schema 3 sind die verschiedenen Variablen-Symbole wie folgt definiert:

R ist $\text{CH}_2\text{CX}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, p-Nitrobenzyl oder eine gängige Estergruppe, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert wird,

X ist H oder Cl

R^1 ist eine gängige Silyl-Schutzgruppe

R^2 ist eine pharmazeutisch annehmbare Gruppe

R^5 und R^6 sind entweder einzelne Gruppen; R^5 ist Wasserstoff oder $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{Alkyl}$, R^6 ist Wasserstoff, Methyl, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{Alkoxy}$ oder OR^7 , R^7 ist eine gängige Hydroxy-Schutzgruppe und R^8 ist Wasserstoff, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{Alkoxy}$ oder OH, oder

R^5 und R^6 bilden zusammen die Gruppe

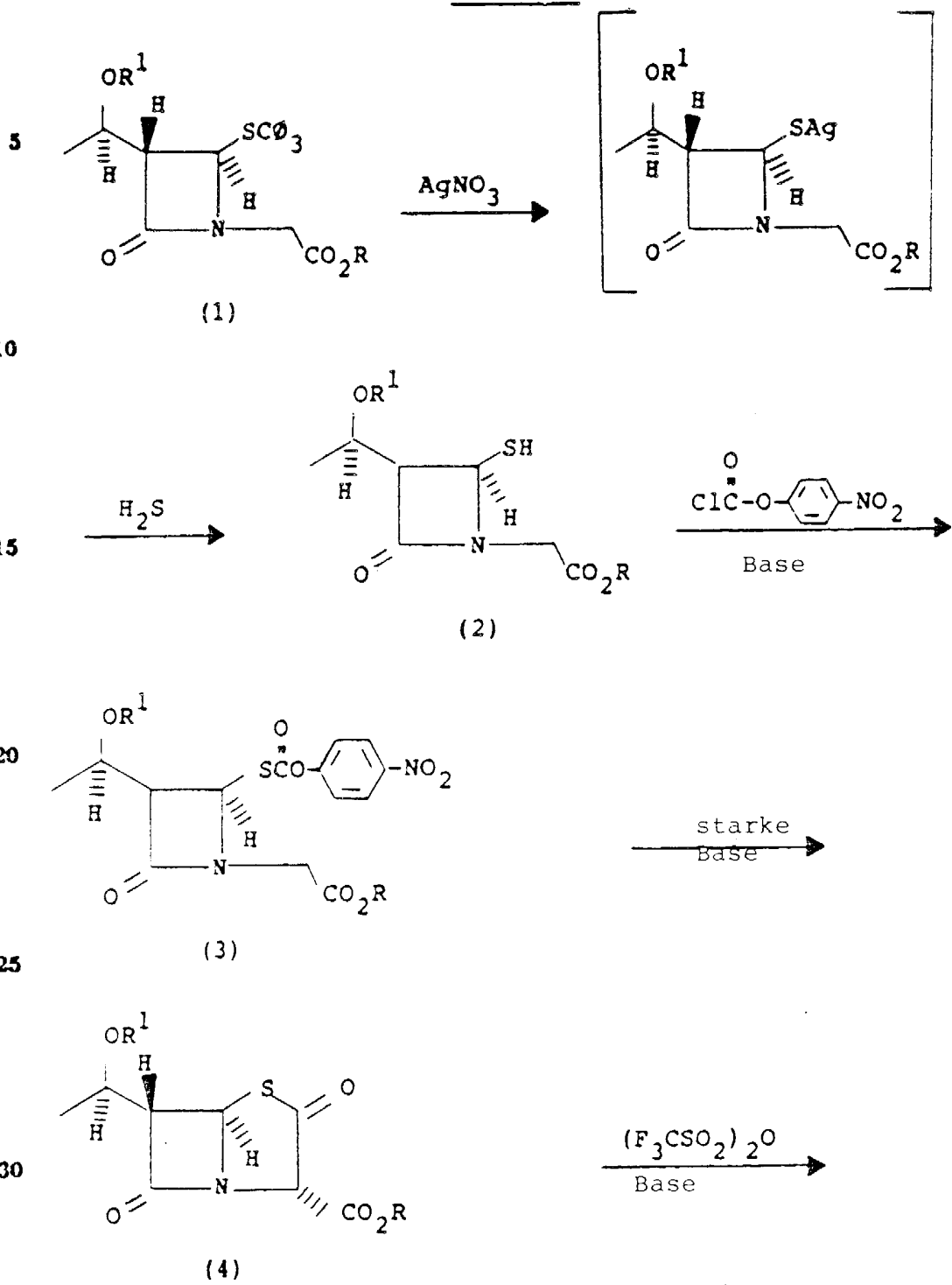


worin m und p jeweils null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 sind, unter der Bedingung, daß die Summe von m und p mindestens 3 ist;

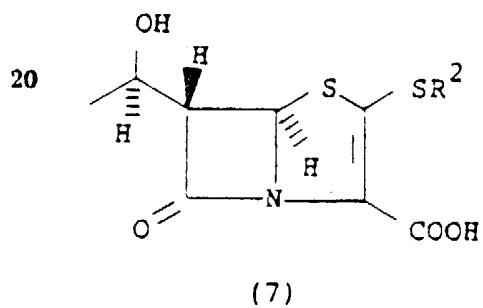
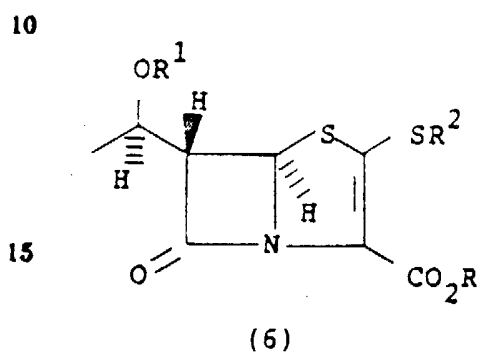
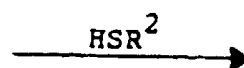
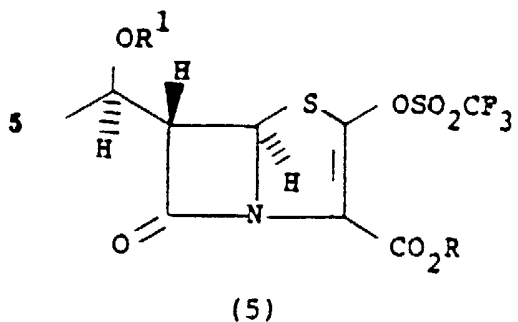
und

R^5 und R^8 entsprechen R^5 und R^6 , mit der Ausnahme, daß, wenn R^8 getrennt von R^5 als einzelne Gruppe vorliegt, die Bedeutung von OR^7 anstelle der obigen nun OH ist.

Schema 3

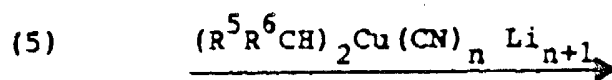


Schema 3 (Forts.)

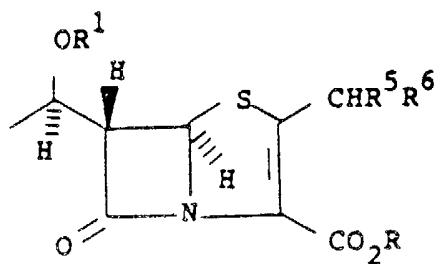


(oder ein entsprechender
Ester, der unter physi-
ologischen Bedingungen
hydrolysiert wird)

Schema 3 (Forts.)



5

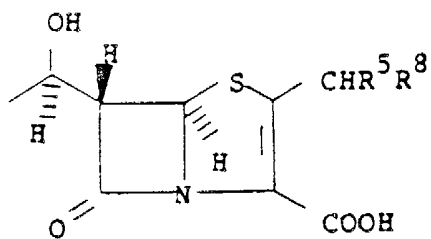


10

(6')



15



(7')

(oder ein entsprechender Ester, der unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert wird)

20

25

30

Gängige esterbildende Gruppen, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert werden, sind im Bereich der Beta-Lactame so üblich wie pharmazeutisch annehmbare Salze geworden. Wie auch im Falle zahlreicher anderer Beta-Lactam-Antibiotica werden solche Vorläufer-Ester oder "Prodrug"-Ester im allgemeinen oral verabreicht, um die gastrointestinale Absorption zu beschleunigen. Nach der Absorption werden sie in vivo zur entsprechenden Penemsäure hydrolysiert. Bevorzugte Estergruppen sind $-\text{CHR}^3\text{OCOR}^4$ oder $-\text{CHR}^3\text{OCO}_2\text{R}^4$, worin R^3 Wasserstoff oder Methyl und R^4 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{Alkyl}$ ist, und ganz besonders bevorzugt Pivaloyloxy-methyl und 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl.

Unter den gängigen Silyl-Schutzgruppen finden sich Trimethylsilyl und Dimethyl-t-butylsilyl. Das letztere ist am meisten bevorzugt, da es sich leicht einführen und entfernen läßt und gleichzeitig während der Durchführung der anderen Verfahrensstufen dieser Erfindung ausgezeichnete Stabilität als Schutzgruppe besitzt.

Pharmazeutisch annehmbare Gruppen R^2 sind im Stand der Technik in großem Umfang definiert worden, wie sich aus den folgenden Literaturzitaten leicht ersehen läßt:

- (a) Hamanaka, US Patent 4.614.737
- (b) Girijavallabhan et al., US Patent 4.614.738
- (c) Hamanaka, US Patent 4.619.924
- (d) Girijavallabhan et al., US Patent 4.443.463
- (e) Girijavallabhan et al., US Patent 4.530.793
- (f) Girijavallabhan et al., US Patent 4.584.133
- (g) Ganguly et al., US Patent 4.690.922
- (h) McCombie, europäische veröffentlichte Anmeldung 61.205
- (i) Hamanaka, europäische veröffentlichte Anmeldung 132.101

(j) Hamanaka, europäische veröffentlichte Anmeldung
138.539

(k) Perrone et al., europäische veröffentlichte
Anmeldung 199.490

(l) Takemura et al., europäische veröffentlichte
Anmeldung 210.883

(m) Kirkup et al., europäische veröffentlichte Anmeldung
238.285

(n) Sunegawa et al., europäische veröffentlichte
Anmeldung 243.686

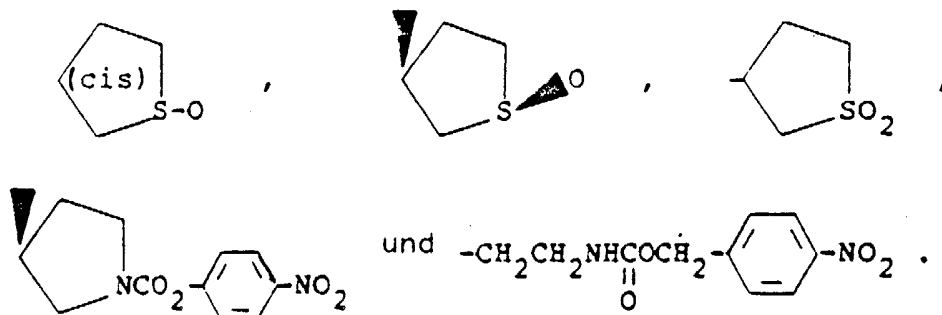
(o) McCombie et al., europäische veröffentlichte
Anmeldung 257.602 und

(p) DiNinno et al., Tetrahedron Letters 3535 (1982).

Bevorzugte Bedeutungen von R², die der Stand der Technik
nennt (die in Klammern befindlichen Kleinbuchstaben beziehen
sich auf die obige Zitatenliste), sind die folgenden:

(C₁-C₄)Alkyl (b, e, h, p), (1,3-Dioxacyclopent-4-yl)methyl
(a), (1,3-Dioxacyclopent-2-yl)methyl (a), (2-Oxo-1,3-
dioxacyclopent-4-yl)methyl (a), (1-Methyl-2-imidazolyl)methyl
(i), Piperidinomethyl (k), 2-Hydroxyethyl (b, e, h), 2-(p-
Nitrobenzyloxycarbonylamino)ethyl (e, h) 2-(Piperidino)ethyl
(b), 2-(Pyrrolidino)ethyl (b), 2-(Morpholino)ethyl (b) 2-(4-
(Allyloxycarbonyl)piperazino)ethyl (b), 1-Oxo-3-thiolanyl
(cis und/oder trans) (c), 1,1-Dioxo-3-thiolanyl (c), 1-Oxo-3-
thianyl (cis und/oder trans) (c), 1,1-Dioxo-3-thianyl (c), 1-
Oxo-4-thianyl (cis und/oder trans) (c), 1,1-Dioxo-4-thianyl
(c), 4-Hydroxy-3-thiolanyl (m), 4-Hydroxy-1-oxo-3-thiolanyl
(cis und/oder trans) (m), 4-Hydroxy-1,1-dioxo-3-thiolanyl
(m), 4-Hydroxy-3-furyl (m), 1,3-Dioxacyclohex-5-yl (a), 2-
Oxo-1,3-dioxacyclohex-5-yl (a), 1-(p-Nitrobenzyloxycar-
bonyl)-3-pyrrolidinyl (e, f), 2-Oxo-3-pyrrolidinyl (j, o), 1-
Methyl-5-(dimethylaminocarbonyl)-3-pyrrolidinyl (n), 1-
Methyl-5-(2-(dimethylaminocarbonyl)ethyl)-3-pyrrolidinyl (n)
und trans-4-Hydroxy-1-(benzyloxycarbonyl)-3-pyrrolidinyl (m).

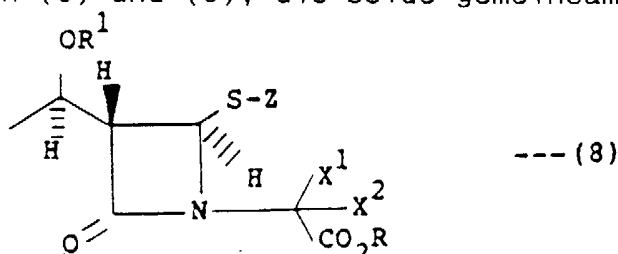
Die am meisten bevorzugten Bedeutungen von R^2 sind in der vorliegenden Erfindung $-C_2H_5$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$,



Bevorzugte Werte für $-CHR^5R^6$, die ebenfalls Stand der Technik sind, sind Methyl, Hydroxymethyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Tetrahydropyranyl oder Methoxymethyl.

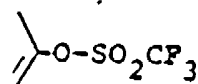
Häufig wird die Hydroxymethylgruppe weiter umgesetzt, beispielsweise, um ein Carbamat zu bilden.

Zusätzlich zu den oben genannten Verfahren bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf neue Zwischenverbindungen mit den Formeln (3) und (5), die beide gemeinsam durch die Formel



dargestellt werden können, worin R und R^1 wie oben definiert sind und

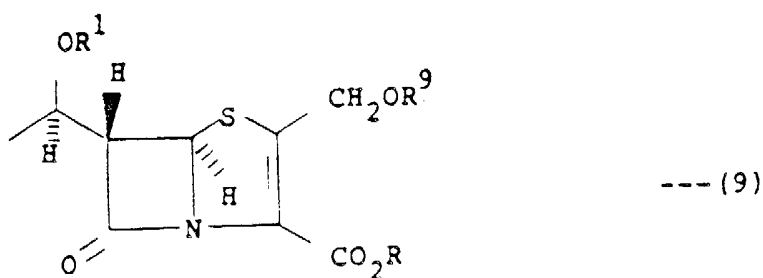
Z, X^1 und X^2 zusammen die Gruppe



bilden oder

Z, X^1 und X^2 einzelne Gruppen darstellen und X^1 und X^2 jeweils Wasserstoff darstellen und Z p-Nitrophenyloxycarbonyl ist,

und auf bestimmte neue Zwischenverbindungen mit der Formel



worin R und R¹ wie oben definiert sind und R⁹ Methoxymethyl, Benzyloxymethyl oder 2-Tetrahydropyranyl ist. Diese Verbindungen werden ebenfalls von der breiter gefaßten Formel (6') eingeschlossen.

Die vorliegende Erfindung, die sich leicht ausführen läßt, stellt ein effizientes Verfahren zum Herstellen von Penem-Antibiotika mit der Formel (7) oder (7') zur Verfügung.

In der ersten Stufe dieses Verfahrens wird eine Triphenylmethylthioverbindung mit der Formel (1) in Gegenwart von zwei oder mehr Moläquivalenten eines schwach basischen Amins wie Pyridin im Dunkeln mit Silbernitrat (mindestens mit einem Moläquivalent, gewöhnlich im Überschuß, z.B. mit 1,5-2 Moläquivalenten) zum Silbersalz des entsprechenden Mercaptans umgesetzt. Diese Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem reaktionsinerten Solvens, zum Beispiel in Methanol. Die Temperatur ist nicht entscheidend, es sind jedoch im allgemeinen niedrigere Temperaturen, z.B. -25° bis 25°C, bevorzugt, wobei 0-5°C ein besonders gut zu handhabender und zufriedenstellender Temperaturbereich ist. Das als Zwischenprodukt anfallende Silbersalz wird im allgemeinen, ohne es zu isolieren, direkt mit einem Überschuß an Schwefelwasserstoff-Gas in das Mercaptan überführt. Das Silber wird als Sulfid abfiltriert, und das Mercaptan (2) wird nach üblichen Verfahren aus der Mutterlauge gewonnen, beispielsweise durch Extrahieren oder Eindampfen des Solvens'.

Der Ausdruck "reaktionsinertes Solvens" bezieht sich so, wie er hier gebraucht wird, auf ein Solvens, das weder mit den Edukten noch mit den Reagentien, Zwischenverbindungen oder Produkten in einer solchen Weise in Interaktion tritt, daß die Ausbeute des gewünschten Produkts nachteilig beeinflußt würde.

In der zweiten Stufe wird das Mercaptan (2) mit im wesentlichen einem Moläquivalent Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zur Reaktion gebracht, wobei die Zwischenverbindung mit der Formel (3) entsteht. Diese Stufe wird in Gegenwart von im wesentlichen einem Moläquivalent eines tertiären Amins, vorzugsweise von Diisopropylethylamin und/oder Dimethylaminopyridin, und üblicherweise in einem reaktionsinerten Solvens wie Tetrahydrofuran durchgeführt und erfolgt vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen, beispielsweise -25°C bis 25°C , bequemerweise bei $0-5^{\circ}\text{C}$. Auf Wunsch kann das Zwischenprodukt (3) isoliert und auf übliche Weise charakterisiert werden. Es ist jedoch bevorzugt, einfach die zuvor erhaltene Lösung der Verbindung mit der Formel (3) direkt in der nächsten Stufe einzusetzen.

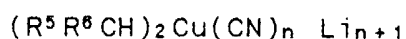
In der dritten Stufe wird die Zwischenverbindung (3) in Gegenwart einer starken Base zur gewünschten 2-Oxopenem-Verbindung mit der Formel (4) cyclisiert, einer zum Beispiel dann bekannten Verbindung, wenn R Allyl ist. Vorzugsweise wird dieser Schritt mit einer Lösung der Verbindung mit der Formel (3) in einem reaktionsinerten Solvens wie z.B. Tetrahydrofuran durchgeführt. Die bevorzugte starke Base ist Lithiumhexamethyldisilylamid im selben reaktionsinerten Solvens, die im allgemeinen in einem großen Molüberschuß eingesetzt wird (z.B. mit 3-5 Moläquivalenten). Diese Base, die gewöhnlich in Form einer 1M Lösung in Tetrahydrofuran zu beziehen ist, wird im allgemeinen mit Tetrahydrofuran verdünnt (z.B. auf 0,1 bis 0,2 M) und auf eine niedrige Temperatur gekühlt (z.B. auf -50°C bis -100°C , bequemerweise auf

-78°C, der Temperatur eines Trockeneis-Aceton-Bades). Eine Lösung der Verbindung mit der Formel (3) im selben Solvens wird portionsweise zugesetzt, wobei dieselbe tiefe Temperatur gehalten wird. Die Reaktion, die nach Abschluß der Zugabe im wesentlichen vollständig abgelaufen ist, wird bequemerweise dadurch zum Ende gebracht, daß die Mischung mit einem Überschuß an Essigsäure abgeschreckt wird, und die 2-Oxopenem-Verbindung (4) wird nach üblichen Methoden wie Konzentration und Extraktion isoliert.

In der nächsten Stufe wird die 2-Oxopenem-Verbindung (4) mit im allgemeinen in einem geringen molaren Überschuß eingesetztem, frisch destilliertem "Triflic-anhydrid" (Trifluormethansulfonsäureanhydrid), bei abgesenkter Temperatur (0°C bis -90°C, bequemerweise bei -78°C) in einem reaktionsinerten Solvens wie Methylenchlorid in Gegenwart eines Molüberschusses (im allgemeinen 4-6 Moläquivalenten) an einem tertiären Amin, vorzugsweise Diisopropylethylamin, umgesetzt. Auf Wunsch wird der entstandene Triflat-Ester mit der Formel (5) in der Enolform durch Chromatographieren der Reaktionsmischung über Silicagel isoliert und charakterisiert. Dies ist jedoch nicht notwendig, da sich die Reaktionslösung als solche für die direkte Umsetzung mit einem geeigneten Reaktionspartner der nächsten Stufe anbietet.

In der fünften Stufe der vorliegenden Reaktionsabfolge wird, in einer der bevorzugten Ausführungsformen, eine Lösung des entsprechenden Mercaptans R^2SH , das aus Bequemlichkeitsgründen im selben reaktionsinerten Solvens, beispielsweise Methylenchlorid, gelöst sein kann, portionsweise zu der kalten Lösung des Triflat-Esters (5) zugesetzt, wobei man im allgemeinen die Temperatur vom Ausgangswert von etwa 0°C bis etwa -90°C nicht über 10-40°C ansteigen läßt. Nach Beendigung der Umsetzung wird das gewünschte Penem-Zwischenprodukt mit der Formel (6) auf übliche Weise isoliert, wie es weiter unten beispielhaft dargestellt ist.

In dieser fünften Stufe wird, wenn es sich um eine andere der bevorzugten Ausführungsformen handelt, eine Lösung des geeigneten Kupfer(I)-Salzes:



worin R^5 und R^6 wie oben definiert sind und n null oder 1 bedeutet, im gleichen oder in einem anderen reaktionsinerten Solvens auf die gleiche Weise mit dem Triflat (5) zur Umsetzung gebracht, wobei Penem-Zwischenprodukte mit der Formel (6') gebildet werden. Wenn R^6 jedoch eine Hydroxy-Schutzgruppe bedeutet, ist es im allgemeinen bevorzugt, ein Kupfer(I)-Salz zu verwenden, worin n null bedeutet.

Wenn R eine gängige Gruppe ist, die einen unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbaren Ester bildet, und in der Gruppe R^2 keine Amino-Schutzgruppe oder in der Gruppe $R^5 R^6 CH$ keine Hydroxy-Schutzgruppe vorhanden ist, läßt sich das Penem-Antibiotikum durch übliches Entfernen der Silyl-Schutzgruppe gewinnen, z.B. nach weiter unten genauer erläuterten Verfahren. Wenn R $-CH_2-CX=CH_2$, $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ oder p -Nitrobenzyl bedeutet, wird ein weiterer, üblicher chemischer Schritt benötigt, um das saure Penem-Antibiotikum mit der Formel (7) oder (7') oder dessen pharmazeutisch annehmbares Salz zu bilden.

Wenn R $-CH_2-CX=CH_2$ bedeutet, wird diese Gruppe am besten durch Einwirken von mindestens einem Moläquivalent eines Alkalimetall-Salzes einer Säure wie 2-Ethylhexansäure in einem reaktionsinerten Solvens wie Ethylacetat in Gegenwart katalytischer Mengen an Triphenylphosphan und Tetrakis(triphenylphosphan)palladium entfernt, wobei das Alkalimetall-Salz des Penem-Antibiotikums direkt gebildet wird. Wenn R^2 durch eine Allyloxycarbonylgruppe geschützten Stickstoff enthält, wird diese Gruppe nach demselben Verfahren entfernt.

Wenn R $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ist, wird diese Gruppe am besten gleichzeitig mit der Dimethyl-t-butylsilyl-Schutzgruppe entfernt, und zwar vorzugsweise mit einem Molüberschuß an Tetrabutylammoniumfluorid in einem reaktionsinerten Solvens wie Tetrahydrofuran.

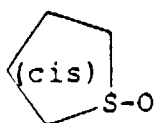
Wenn R p-Nitrobenzyl bedeutet, so wird diese Gruppe im allgemeinen durch übliche Hydrogenolyse über einem Edelmetall-Katalysator, vorzugsweise Palladium, beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, entfernt. Wenn R² eine Stickstoff-Schutzgruppe wie Benzyloxycarbonyl enthält, so wird diese Gruppe nach dem gleichen Verfahren entfernt.

Wenn die Seitenkette eine gängige Hydroxy-Schutzgruppe R⁷ enthält, so wird diese gleichfalls nach gängigen Verfahren entfernt. Die bevorzugten Gruppen dieser Klasse sind Methoxymethyl, Benzyloxymethyl und Tetrahydropyranyl, die mit wäßriger Säure und/oder durch Hydrierung hydrolysiert bzw. hydrogenolysiert werden.

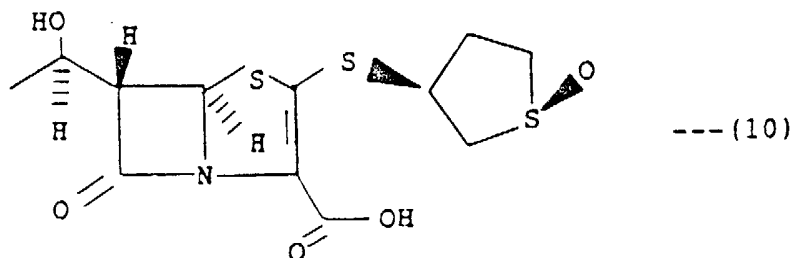
Die für die erfindungsgemäße Reaktionsabfolge benötigten Mercaptane sind im allgemeinen bekannt oder nach gängigen Verfahren herstellbar. Bevorzugte Verfahren für die Synthese von 3S-Mercaptothiolan-1R-oxid sind weiter unten im einzelnen beschrieben.

Die Penem-Antibiotika mit der Formel (7) wie auch deren pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester werden in der Medizin nach in den oben genannten Literaturzitaten beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Es sollte jedoch speziell angemerkt werden, daß die Verbindungen mit der Formel (6), worin R^2



ist, verwendet werden, um das entsprechende Produkt von Hamanaka, US 4.619.924, d.h. die Verbindung mit der obigen Formel (7), oder einen Ester, worin R^2 dieselbe Bedeutung besitzt, herzustellen. Diese Produkte sind eine Mischung von Diastereomeren, deren eines R^2 in der Bedeutung $1R$ -Oxo- $3S$ -thiolanyl und deren anderes R^2 in der Bedeutung $1S$ -Oxo- $3R$ -thiolanyl enthält. Unter diesen sind das $1R,3S$ -Isomere mit der Formel



und dessen pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester bevorzugt. Dieses liegt nicht nur daran, daß diese Verbindungen und ihre verschiedenen direkten Vorläufer einzelne, homogene Verbindungen sind, derart, daß die Qualität der Endprodukte in Relation zu den früher berichteten Diastereomeren-Mischungen viel besser kontrolliert werden kann (ein wichtiger Faktor für die klinische Anwendung), sondern auch, weil sie im Vergleich zu Hamanaka's Diastereomeren-Mischung klinische Vorteile bieten.

Die reine diastereomere, antibakterielle Verbindung mit der Formel (10) und deren Salze und Ester werden getestet, formuliert und angewendet, wie es den von Hamanaka, US Patent 4.619.924 (Zitat siehe oben) dargelegten Verfahren entspricht. Der Inhalt des genannten Patents soll hiermit auch von der vorliegenden Schrift umfaßt sein. Innerhalb der Dosierungsbereiche für den Menschen, der dort offenbart ist, beträgt der stärker bevorzugte Dosierungsbereich für diese Verbindungen etwa 10-80 mg/kg/Tag, sowohl oral als auch parenteral. Diese Angaben besitzen nur allgemein erläuternden Charakter, da unter manchen Umständen der behandelnde Arzt Dosierungen außerhalb dieses Bereichs für angebracht halten wird. In vivo hydrolysierbare Ester, insbesondere die Pivaloyloxymethyl- und 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl-ester, sind für die orale Anwendung bevorzugt, während die Natrium- oder Kaliumsalze besonders für die parenterale Verabreichung bevorzugt sind.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sind zur näheren Erläuterung angegeben und sollen nicht als Einschränkungen dieser Erfindung ausgelegt werden, deren Rahmen und Gedanken viele Variationen ermöglichen.

BEISPIEL 1

2-[4-R-Mercapto-3S-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-azetidinon-1-yl]essigsäureallylester

Eine Lösung aus 20 g (33.2 mmol) 2-[4R-(Triphenylmethylthio)-3S-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-azetidinon-1-yl]essigsäureallylester (Jeff et al., Tetrahedron, Bd. 39, 2505-2513, 1983; US-Patent 4.610.823) in 600 ml Methanol wurde auf 0°C gekühlt und mit 5,94 ml (73 mmol) Pyridin versetzt. Der nächste Schritt in der Reaktionsabfolge wurde in einem vom Licht abgeschirmten Reaktionskolben durchgeführt. Zu der Lösung wurde festes Silbernitrat (10,2 g, 60 mmol) gegeben, und man ließ die Reaktionsmischung 1,5 Stunden

lang bei konstant etwa 0°C rühren. Als die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen war, wurde unter konstantem Rühren langsam Schwefelwasserstoff-Gas eingeleitet. Dann wurde die dunkle Mischung durch Celit filtriert, wobei Silbersulfid rückgewonnen wurde, und das Filtrat wurde eingeeengt. Der organische Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Salzlösung aufgetrennt. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit frischem Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann eingeeengt, wobei das Titelprodukt anfiel, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

BEISPIEL 2

2-[4R-(4-Nitrophenyloxycarbonylthio)-3S-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-azetidinon-1-yl]essigsäureallylester

Eine Lösung aus 4,06 g (33,2 mmol) Dimethylaminopyridin und 6,69 g (33,2 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 700 ml THF wurde hergestellt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und gleichzeitig mit einer Lösung der Gesamtmenge des Titelprodukts aus dem voranstehenden Beispiel in 60 ml THF und einer davon getrennten Lösung von 5,78 ml (33,2 mmol) Diisopropylethylamin in 60 ml THF (Tetrahydrofuran) versetzt. Die Zugabe zog sich über einen Zeitraum von 0,5 Stunden hin, währenddessen sich ein weißer Niederschlag bildete. Nachdem man die Mischung 5 Minuten lang hatte rühren lassen, wurde die Reaktionsmischung unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit abfiltriert, und die filtrierte Lösung des Titelprodukts dieses Beispiels wurde in einen konstant tropfenden Tropftrichter gegeben und sofort in der nächsten Stufe verwendet.

Ein Teil dieser Lösung wurde nach Filtration durch eine kleine Menge an Silicagel mit CDCl_3 als Elutionsmittel mit Hilfe von ^1H -NMR-Spektroskopie (300 MHz) charakterisiert, wobei die folgenden Verschiebungen δ beobachtet wurden:

8.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8 Hz), 5.74-5.89 (1H, ddd, J=18 Hz, 12 Hz, J=6 Hz), 5.46 (1H, d, J=2 Hz), 5.25 (1H, d, J=18 Hz), 5.17 (1H, d, J=12 Hz), 4.57 (2H, d, J=6 Hz), 4.25 (1H, dq, J=6 Hz, J=5 Hz), 4.10 (1H, d, J=19 Hz), 3.90 (1H, d, J=19 Hz), 3.27 (1H, dd, J=5 Hz, J=2 Hz), 1.26 (3H, d, J=6 Hz), 0.84 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.04 (3H, s).

BEISPIEL 3

5R,6S-2-Oxo-6-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)penam-3-carbonsäureallylester

Die gesamte Lösung des Produkts aus dem voranstehenden Beispiel wurde zu 133 ml (133 mmol) 1,0 M Lithiumhexamethyldisilylamid (in THF) gegeben, die vorher mit 1000 ml THF verdünnt und auf -78°C gekühlt worden waren. Die Zugabe erstreckte sich über 0,5 Stunden, und die Lösung schlug nach hellgelb um. Essigsäure (38 ml, 664 mmol) wurde zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Ungefähr die Hälfte des Solvens' wurde durch Einengen entfernt, und der Rest wurde mit Diethylether auf ein Volumen von 2,7 Litern verdünnt. Die Ether-Lösung wurde mit gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Salzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde eingeengt, und der Rückstand wurde mit 15% Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel durch ein Silicagel-Kissen chromatographiert. Man erhielt 6,98 g (56%) Titelprodukt dieses Beispiels in Form eines wachsartigen Feststoffs; Smp. 45-48°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300

MHz)delta: 5.78-5.94 (1H, ddd, J=18 Hz, J=11 Hz, J=7 Hz), 5.51 (1H, d, J=2 Hz), 5.32 (1H, d, J=18 Hz), 5.25 (1H, d, J=11 Hz), 5.00 (1H, s), 4.65 (2H, d, J=7 Hz),

4.32 (1H, dt, J=7 Hz, J=4 Hz), 3.54 (1H, dd, J=4 Hz, J=2 Hz), 1.28 (3H, d, J=7 Hz), 0.86 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s); ^{13}C -NMR(CDCl_3 , 75.43 MHz)delta: 199.0, 169.0, 163.4, 130.4, 119.6, 71.7, 67.1, 66.1, 64.6, 62.4, 25.6, 22.5, 17.9, -4.2, -5.1;

m/e berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{SSi}[\text{P-tBu}]$: 328,0675, gefunden: 328,0615.

BEISPIEL 4

5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-(trifluoromethansulfonyloxy)penem-3-carbonsäureallylester

Eine Lösung von 100 mg (0,260 mmol) des Titelprodukts des voranstehenden Beispiels in 5 ml Methylenchlorid wurde mit 0,180 ml (1,03 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Die klare Lösung wurde dann in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf -78°C abgekühlt. Frisch destilliertes "Triflic-anhydrid" (Trifluor-methansulfonsäureanhydrid) (0,045 ml, 0,270 mmol) wurde zugesetzt, und die klare Lösung wurde 1 Stunde lang bei -78°C gerührt, wobei sich eine kalte Lösung des Titelprodukts dieses Beispiels bildete, die direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Ein kleiner Teil dieser Lösung wurde durch Chromatographieren über Silicagel und anschließender Tieftemperatur-Kristallisation (bei -78°C) aus Pentan gereinigt; Smp. 40°C ;

^1H -NMR(CDCl_3 , 300 MHz)delta: 5.84-5.98 (1H, ddd, J=18 Hz, J=12 Hz, J=6 Hz), 5.73 (1H, d, J=2 Hz), 5.37 (1H, dd, J=18 Hz, J=1 Hz), 5.25 (1H, dd, J=12 Hz, J=1 Hz), 4.73 (2H, dd, J=6 Hz, J=1 Hz), 4.25 (1H, dq, J=6 Hz, J=4 Hz), 3.86 (1H, dd, J=4 Hz, J=2 Hz), 1.24 (3H, d, J=6 Hz), 0.87 (9H, s), 0.08 (6H, s);

m/e berechnet für $C_{14}H_{17}NO_7S_2SiF_3$ [P-tBu]: 460,0168, gefunden: 460,0246.

BEISPIEL 5

5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-[(1R-oxo-3S-thiolanyl)thiolpenem-3-carbonsäureallylester

Eine Lösung aus 69 mg (0,388 mmol) 3S-(Acetylthio)thiolan-1R-oxid in 5 ml Methylenchlorid wurde mit 5 ml Wasser versetzt und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren wurde die Mischung mit 0,78 ml (1,56 mmol) 2,0 M Natriumhydroxid versetzt und 0,5 Stunden lang stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 0,089 ml (1,56 mmol) Essigsäure abgeschreckt und mit 5 x 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann mit 0,135 ml (0,780 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Diese Lösung von 3S-Mercaptothiolan-1R-oxid ließ man für den Zeitraum stehen, in welchem man die Handgriffe für das voranstehende Beispiel ausführte. Im Anschluß daran wurde sie über eine halbe Stunde hinweg zu der gesamten kalten Lösung des voranstehenden Beispiels gegeben, wobei man während der gesamten Zeit die Temperatur unterhalb von -65°C hielt. Nach 18 Stunden, während derer die Reaktionsmischung auf -78°C gehalten wurde, versetzte man diese mit 10 ml Wasser und ließ sie auf Raumtemperatur aufwärmen. Das Produkt wurde mit Methylenchlorid extrahiert, und die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen und dann getrocknet und eingedampft. Nach Filtration durch Silicagel erhielt man 129 mg (98%) des Titelprodukts dieses Beispiels; Smp. 131-134°C;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})\delta$: 5.80-5.96 (1H, ddd, J=18 Hz, J=12 Hz, J=6 Hz), 5.62 (1H, d, J=2 Hz), 5.35 (1H, dq, J=18 Hz, J=2 Hz), 5.19 (1H, dq, J=12 Hz, J=2 Hz), 4.66 (2H, m), 4.21 (1H, dq, J=7 Hz, J=3 Hz), 3.93 (1H, dd, J=14, J=7 Hz), 3.67 (1H, dd, J=3, J=2 Hz), 3.56-3.72 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.54-2.84

(4H, m), 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz), 0.85 (9H, s), 0.05 (6H, s); ^{13}C -NMR(CDCl_3 , 75.43 MHz)delta: 171.9, 159.4, 150.8, 131.7, 118.7, 118.5, 71.8, 65.7, 65.2, 64.1, 61.7, 52.7, 46.7, 33.2, 25.7, 22.5, 17.9;

m/e berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}_3\text{Si}[\text{P-tBu}]$: 446.0587, gefunden: 446,0597.

BEISPIEL 6

5R,6S-6-(1R-Hydroxyethyl)-2-[(1R-oxo-3S-thiolanyl)thio]penem-
3-carbonsäureallylester

Eine Lösung aus 100 mg (0,198 mmol) des Titelprodukts des voranstehenden Beispiels in 2 ml trockenem THF (Tetrahydrofuran) und 0,114 ml Essigsäure wurde mit 0,594 ml (0,594 mmol) 1M Tetrabutylammoniumfluorid versetzt, und man ließ die Lösung bei Raumtemperatur 18 Stunden lang rühren. Die Reaktionsmischung wurde in eine Mischung aus 50 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser gegossen. Der pH der Lösung wurde durch Zugabe von 20% Kaliumacetat in Wasser auf 6,4 eingestellt. Die organische Phase wurde entfernt, und die wäßrige Schicht wurde noch zweimal mit 20 ml Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15% Methanol in Ethylacetat über Silicagel (32-63 Micron) chromatographiert. Man erhielt 70.6 mg (92%) des Titelprodukts dieses Beispiels in Form eines Feststoffs; Smp. 151-155°C.

^1H -NMR(DMSO-d-6, 300 MHz)delta: 5.96 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J=3$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J=18$ Hz, $J=3$ Hz), 5.31 (1H, s), 5.29 (1H, dd, $J=12$ Hz, $J=3$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=18$ Hz, $J=6$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=18$ Hz, $J=6$ Hz), 3.77-4.12 (4H, m), 3.08 (1H, m), 2.67-2.98 (3H, m), 2.49 (1H, m), 1.23 (3H, d, $J=7$ Hz); ^{13}C -NMR(DMSO-d-6, 75.43 MHz)delta: 173.5, 158.9, 153.6, 132.4, 117.6, 116.2, 71.3, 71.2, 64.6, 63.8, 60.4, 52.2, 46.3, 33.4, 21.4.

BEISPIEL 7

Natrium-5R,6S-6-(1R-Hydroxyethyl)-2-[(1R-oxo-3S-thiolanyl)thiolpenem-3-carboxylat

Eine Lösung des Titelprodukts des voranstehenden Beispiels (30 mg, 0,077 mmol) in 1 ml Methylenchlorid wurde mit 0,058 ml (0,081 mmol) Natriumethylhexanoat in Ethylacetat-Lösung (1,39 mmol/ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 6 mg (0,0223 mmol) Triphenylphosphan und 6 mg (0,005 mmol) Tetraakis(triphenylphosphan)palladium in 0,5 ml Methylenchlorid versetzt. Man ließ die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur rühren. Ethylacetat (30 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde filtriert, wobei das Rohprodukt anfiel. Dieses wurde in destilliertem Wasser aufgenommen und mit einer kleinen Menge Aktivkohle versetzt; die Mischung wurde filtriert, und das Filtrat wurde lyophilisiert, wobei das Titelprodukt dieses Beispiels in einer Ausbeute von 10,5 mg anfiel;

¹H-NMR(DMSO-d-6, 300 MHz)delta:

5.52 (1H, d, J=3 Hz), 5.24 (1H, brs), 3.74-3.96 (2H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 2.70-2.86 (1H, m), 2.44-2.60 (2H, obscured), 2.2-2.36 (1H, m), 1.14 (3H, d, J=7 Hz).

BEISPIEL 8

5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-[(1,1-dioxo-3R- und 3S-thiolanyl)thio]penem-3-carbonsäureallylester

Eine Lösung aus 50 mg (0,129 mmol) des Titelprodukts des Beispiels 3 in 4 ml Methylenchlorid wurde bei 0°C mit 0,089 ml (0,51 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Diese klare Lösung wurde dann in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf -78°C abgekühlt. Frisch destilliertes Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,024 ml, 0,142 mmol) wurde zugesetzt, und die klare Lösung, die sich gebildet hatte, wurde 1 Stunde lang bei -78°C gerührt. Die gebildete kalte Lösung des Titelprodukts aus Beispiel 4 wurde mit einer Lösung aus 19,6 mg

(0,129 mmol) eines Racemats von 3-Mercaptothiolan-1,1-dioxid (Bezmenova et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. 1975, 188, 2; Chem. Abstr. 1975, 170558) und 0,022 ml (0,129 mmol) Diisopropylethylamin in 1 ml Methylenchlorid versetzt. Die Zugabe erfolgte innerhalb von 0,5 Minuten, und die Temperatur der Lösung wurde in der gesamten Zeit unterhalb von -70°C gehalten. Nach 2 Stunden, in denen die Reaktionsmischung auf -78°C gehalten wurde, ließ man sie auf Raumtemperatur aufwärmen und über Nacht rühren. Dann wurde die Lösung mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen und dann getrocknet und eingeeengt. Nach Filtrieren durch Silicagel (3:2 Hexan: Ethylacetat) erhielt man 66,7 mg (100%) des Titelprodukts dieses Beispiels in Form der Diastereomeren-Mischung. Diese Diastereomeren wurden durch Chromatographieren über Silicagel getrennt, indem man mit einer Lösung von 6:3:1 Hexan:Ethylacetat:Benzol eluierte. Das stärker polare Diastereomere besaß die folgenden Eigenschaften: Smp. 180-181°C, $[\alpha]_D = +57,14^\circ$ ($c = 0,49$ g/100 ml); Hochauflös. MS berechnet für $C_{17}H_{24}NO_6S_3Si$: 462,0536 (P-tBu), gefunden: 462,0473. Das weniger polare Diastereomere besaß die folgenden Eigenschaften: Smp. 169-170°C, $[\alpha]_D = +111,78^\circ$ ($c = 0,73$ g/100 ml); Hochauflös. MS berechnet für $C_{17}H_{24}NO_6S_3Si$: 462,0536 (P-tBu), gefunden: 462,0506.

Die blockierenden Gruppen werden aus diesen Verbindungen nach den in den Beispielen 6 und 7 beschriebenen Verfahren entfernt, wodurch man die bekannten Produkte erhält (siehe Hamanaka, US Patent 4.619.924).

BEISPIEL 95R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-(ethylthio)penem-3-carbonsäureallylester

Das Titelprodukt des Beispiels 3 (100 mg, 0,262 mmol) wurde nach dem Verfahren des Beispiels 4 in eine kalte Lösung des Titelprodukts des Beispiels 4 überführt. Diese Lösung wurde bei -78°C mit einer Lösung aus 0,096 ml (1,3 mmol) Ethanthiol und 0,226 ml (1,3 mmol) Diisopropylethylamin in 1 ml Acetonitril versetzt. Die Zugabe nahm 0,5 Minuten in Anspruch, und die Lösung wurde während dieser Zeit unterhalb von -70°C gehalten. Nach 5 Minuten bei -78°C ließ man die Reaktionsmischung auf 0°C aufwärmen und 2 Stunden lang rühren. Dann wurde die Lösung mit 10 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen und dann getrocknet und eingedampft. Nach Filtrieren durch Silicagel (4:1 Hexan:Ethylacetat) erhielt man 110 mg des Titelprodukts dieses Beispiels; Smp. 83-84°C; Hochaufl. MS berechnet für $C_{19}H_{31}NO_4S_2Si$: 429,1464, gefunden: 429,1026; dies ist eine Verbindung, die bereits als Racemat von Leanza et al. in *Tetrahedron*, Bd. 39, 2505-2513 (1983) beschrieben wurde.

Die Titelverbindung dieses Beispiels wird gemäß den Beispielen 6 und 7 zu den entsprechenden, bekannten Penem-Antibiotika deblockiert, wie bereits in der Vergangenheit von Ganguly et al. in *J. Antimicrobiol. Chemotherapy*, Bd. 9, S. C1-C5 (1982) berichtet.

BEISPIEL 105R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-(isopropylthio)penem-3-carbonsäureallylester

Den Verfahren des voranstehenden Beispiels folgend wurde das Titelprodukt des Beispiels 3 (105,3 mg, 0,274 mmol) mit Isopropylmercaptan (0,239 ml, 1,37 mmol) in das Titelprodukt

dieses Beispiels überführt und durch Chromatographieren über Silicagel mit 19:1 Hexan-Ethylacetat als Laufmittel gereinigt, 60 mg; Smp. 104-106°C; bereits in Racemat-Form bekannt, Leanza et al., loc. cit., nach den Verfahren der Beispiele 6 und 7 zu den entsprechenden bekannten Penem-Antibiotika deblockiert, Ganguly et al., loc. cit.

BEISPIEL 11

5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-
[(hydroxyethyl)thio]penem-3-carbonsäureallylester

Dem Verfahren des Beispiels 8 folgend wurde das Titelprodukt des Beispiels 3 (61 mg, 0,158 mmol) mit 2-Mercaptoethanol (0,012 ml, 0,174 mmol) zum Titelprodukt dieses Beispiels umgesetzt und durch Chromatographieren über Silicagel mit 3:2 Hexan:Ethylacetat als Laufmittel gereinigt, 60 mg, Smp. 80°C, $[\alpha]_D = +160,4^\circ$ (c = 2,22 g/100 ml); Hochaufl. MS berechnet für $C_{19}H_{31}NO_5S_2Si$: 445,1412, gefunden: 445,1420.

BEISPIEL 12

5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-[2-(4-nitro-
benzyloxycarbonylamino)ethylthio]penem-3-
carbonsäureallylester

Dem Verfahren des voranstehenden Beispiels folgend wurde das Titelprodukt des Beispiels 3 (49,5 mg, 0,129 mmol) mit 2-[(4-Nitrobenzyloxycarbonyl)amino]ethyl-mercaptan (33 mg, 0,129 mmol; Shinkai et al., Synthesis 1980, 924) in das Titelprodukt dieses Beispiels überführt und chromatographiert; 71 mg, Smp. 103-105°C; $[\alpha]_D = +88,34^\circ$ (c = 3,26 g/100 ml); Hochaufl. MS berechnet für $C_{23}H_{28}N_3O_8S_2Si$: 566,1088 (P-tBu), gefunden: 566,1119.

BEISPIEL 13

5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-[1-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)3S-pyrrolidinylothio]penem-3-carbonsäureallylester

Nach dem Verfahren des Beispiels 8 wurde das Titelprodukt des Beispiels 3 (101,7 mg, 0,264 mmol) und 3S-Mercapto-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)pyrrolidin (0,050 ml, 0,289 mmol; Sigimura et al., Heterocycles 24, 1331, 1986) in das Titelprodukt dieses Beispiels überführt, das, nach Extraktion in Ethylacetat hinein, durch Chromatographieren über Silicagel mit 2:1 Hexan:Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt wurde; 147 mg, Smp. 105-106°C, $[\alpha]_D = +260^\circ$ (c = 0,84, CHCl₃).

BEISPIEL 14

5R,6S-2-Oxo-6-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)penem-3-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester

Nach den Verfahren der Beispiele 1 bis 3 wurde 2-[4R-(Triphenylmethylthio)-3S-(1S-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-azetidinon-1-yl]essigsäure-2-(trimethylsilylethyl)ester in das Titelprodukt dieses Beispiels überführt;

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz)delta: 5.52 (1H, d, J=3 Hz), 4.96 (1H, s), 4.35 (1H, q, J=8 Hz, J=5 Hz), 4.26 (2H, dt, J=12 Hz), 3.56 (1H, dd, J=5 Hz, J=3 Hz), 1.30 (3H, d, J=8 Hz), 1.06 (2H, dt, J=12 Hz), 0.89 (9H, s), 0.1 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.05 (9H, s); C¹³-NMR (CDCl₃, 62.89 MHz)delta: 199.3, 169.2, 163.9, 71.8, 66.4, 65.5, 64.7, 62.5, 25.7, 22.5, 17.9, 17.4, -1.5, -4.2, -5.1;

m/e berechnet für C₁₅H₂₈NO₅SSi₂ [P-t-Bu] 388,1179, gefunden: 388,1125.

Mit der Stufenfolge und den Verfahren der Beispiele 4-6 wurde das Produkt dann weiter über das Schlüssel-Zwischenprodukt 5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-(trifluor-

methansulfonyloxy)penem-3-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester zu 5R,6S-6-(1R-(Dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-[(1R-oxo-3S-thiolanyl)thio]penem-3-carbonsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester umgesetzt. Die Dimethyl-t-butylsilyl- und Trimethylsilylethyl-Schutzgruppen werden nach dem in Beispiel 8 und dem von Girijavallabhan et al., US Patent 4.443.373 beschriebenen Verfahren mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid in THF bei Raumtemperatur entfernt.

BEISPIEL 15

5R,6S-6-(1R-Hydroxyethyl)-2-[(1R-oxo-3S-thiolanyl)thio]penem-3-carbonsäurepivaloyloxymethylester

Nach der Stufenfolge und den Verfahren der Beispiele 1 bis 6 wurde 2-[4R-(Triphenylmethylthio)-3S-(1S-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)-2-azetidinon-1-yl]essigsäure-pivaloyloxymethylester in das Titelprodukt dieses Beispiels überführt. Der entsprechende 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethylester wird auf gleiche Art hergestellt.

BEISPIEL 16

5R,6S-2-[Methoxymethoxy)methyl]-6-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)penem-3-carbonsäureallylester

Das Titelprodukt des Beispiels 3 (49,8 mg, 0,129 mmol) wurde nach dem Verfahren des Beispiels 4 in eine kalte Lösung des Triflat- (Trifluormethansulfonat-)Titelprodukts des Beispiels 4 überführt. Diese Lösung goß man durch ein kurzes Bett aus Silicagel und verwandte dann das gleiche Volumen an 20% Ethylacetat in Hexan, um das Produkt aus dem Silicagel zu eluieren. Die gebildete Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und dann in trockenem Tetrahydrofuran aufgenommen. In einem anderen Kolben löste man 103 mg (0,284 mmol) Methoxymethoxytri-n-butylstannan [Johnson et al., J. Org. Chem., 53, 4131 (1986)] in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran, kühlte die gebildete Lösung auf -78°C und versetzte sie tropfenweise über eine Minute hinweg mit 0,185 ml (0,297 mmol) 1,6 M n-Butyllithium in Hexan. Die gebildete Lösung ließ man 10 Minuten lang rühren. In einem dritten Kolben bereitete man eine klare, farblose Lösung aus 29 mg (0,142 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex in 2 ml 1:1 Tetrahydrofuran:Diisopropylsulfid [Hutchinson et al., J. Am. Chem. Soc., 109, 4930 (1987)]. Zu der Lösung des Kupfer(I)-Komplexes, gekühlt auf -78°C, fügte man mit Hilfe einer kalten Stahlkanüle innerhalb weniger Sekunden die Lösung der Lithium-Reagentie hinzu. Zu

der gebildeten braunen Lösung gab man bei -78°C über 0,5 Stunden hinweg mit einer Spritzenpumpe die oben angeführte Triflat-Lösung. Nachdem man sie eine weitere Stunde lang hatte rühren lassen, schreckte man die Reaktionsmischung mit 1 ml $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ -Puffer mit pH 7 ab, verdünnte sie dann mit Ethylacetat und ließ sie auf Raumtemperatur aufwärmen. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert (mit 15% Ethylacetat in Hexan als Laufmittel), wobei das Titelprodukt dieses Beispiels anfiel.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 5.9 (1H, ddd, $J=17\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$), 5.58 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 5.4 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$), 5.25 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$), 4.88 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.7 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.7 (2H, s) 4.6-4.8 (2H, m), 4.23 (1H, dq, $J=6.8\text{Hz}$, $J=4.3\text{Hz}$), 3.7 (1H, dd, $J = 4.3$, $J = 2\text{Hz}$), 3.4 (3H, s), 1.25 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.9 (9H, s), 0.1 (6H, s); IR (CHCl_3) 1790 , 1710 cm^{-1} .

UV (Dioxan) λ 321 nm, 250 nm. Hochauflös. MS berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{SSi}$ 386.1087 (p-tBu), gefunden 386.1058.

BEISPIEL 17

Natrium-5R,6S-2-hydroxymethyl-6-(1R-1-hydroxy-ethyl)penem-3-carboxylat

Durch Kombination der Hydrolyse-Verfahren der Beispiele 6 und 7 wurde das Titelprodukt des voranstehenden Beispiels in das Titelprodukt dieses Beispiels überführt.

BEISPIEL 18

5R,6S-2-Methyl-6-(1R-(dimethyl-t-butylsilyloxy)ethyl)penem-3-carbonsäureallylester

Nach dem Verfahren des Beispiels 16 wurde das Titelprodukt des Beispiels 3 (51,4 mg, 0,134 mmol) in eine Lösung des

Triflat-Titelprodukts des Beispiels 4 in Tetrahydrofuran umgewandelt. In einen weiteren Kolben wurden 16 mg (0,179 mmol) Kupfer(I)cyanid und ein ml trockenes Tetrahydrofuran gegeben. Die Suspension wurde auf 0°C gekühlt, und über 10 Minuten hinweg setzte man tropfenweise 0,336 ml (0,471 mmol) 1,4M Methyllithium in Tetrahydrofuran zu. Die entstandene klare Lösung ließ man 0,5 Stunden lang rühren und auf -78°C abkühlen und setzte dann die oben hergestellte Triflat-Lösung mit einer Spritzenpumpe über 0,5 Stunden hinweg zu. Nach weiterem einstündigem Rühren wurde die kalte Reaktionsmischung mit einem ml NH_4Cl - NH_4OH -Puffer (pH 7) abgeschreckt, um die Reaktion zu beenden; dann verdünnte man sie mit Ethylacetat und ließ sie auf Raumtemperatur aufwärmen. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert (mit 10% Ethylacetat in Hexan als Laufmittel), wobei das Titelprodukt dieses Beispiels anfiel;

^1H -NMR
(CDCl_3 , 300MHz) delta 5.91-5.79 (1H, ddd, $J=17\text{Hz}$, $J=11\text{Hz}$, $J=5.5\text{Hz}$), 5.47 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 5.33 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 5.16 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 4.71-4.53 (2H, m), 4.16 (1H, dq, $J=6\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.81 (9H, s), 0.01 (6H, s); IR (CHCl_3) 1785, 1710 cm^{-1} ; UV (Dioxan) λ_{max} 314nm, 262 nm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +65,63^\circ$ ($c = 1,34$); Hochauflös. MS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{SSi}$: 383,1586, gefunden: 383,1610

HERSTELLUNGSBEISPIEL 1

(R)-3-Thiolanyl-p-toluolsulfonat

(R)-4-(Methylthio)-1,2-butandiol (1,0 g, 7,35 mmol) und p-Toluolsulfonsäurechlorid (3,0 g, 15,8 mmol) wurden bei 0-5°C in 10 ml Pyridin zusammengegeben, und die Mischung wurde bei

Raumtemperatur gerührt, bis eine DC-Analyse (3:1 Hexan: Ethylacetat) die vollständige Umsetzung des Diols (Rf 0,1), die Entstehung von Diol-ditosylat (-ditoluolsulfonat) (Rf 0,53) in nennenswerter Menge, von etwas als Zwischenprodukt auftretendem Thiolanium-Salz (Rf 0,03) und einer Spur des Titelprodukts (Rf 0,22) anzeigte. Darauf wurde die Reaktionsmischung 8 Stunden lang auf 60°C erhitzt, worauf die DC (5:1 Hexan:Ethylacetat) die Entstehung einer annehmbaren Menge an gewünschtem Titelprodukt (Rf 0,45), nur eine Spur des Ditosylats (Rf 0,22), das Vorliegen von Substanz, bei der es sich wahrscheinlich um Thiolanium-Salz handelte (Rf 0,0) und von anderen, im allgemeinen weniger polaren Verunreinigungen anzeigte. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit dem gleichen Volumen Wasser und dem doppelten Volumen Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter NaCl gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand wurde mit 10:1 Hexan-Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert, wobei man 0,1 g weniger polare Verunreinigungen (übler Geruch!) und 0,25 g des gereinigten Titelprodukts dieses Beispiels erhielt, DC Rf 0,55 (4:1 Hexan:Ethylacetat); $[\alpha]_D^{25} = +15,87^\circ$ (c = 0,6 in CH₃OH).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 2

3R-(p-Toluolsulfonyloxy)thiolan-1R-oxid

Eine Lösung aus 46,30 g (0,179 mol) Titelprodukt aus dem voranstehenden Herstellungsbeispiel in 600 ml Aceton wurde unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. In einem getrennten Kolben wurden 61,73 g (0,100 mol) Kaliumperoxymonosulfat in 500 ml destilliertem Wasser gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Diese wurde bei 0°C zu der Aceton-Lösung gegeben, und man ließ die Mischung auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach 25 Minuten gab man 75 ml 10 %ige (Gew./Vol.) wäßrige Natriumsulfit-Lösung hinzu, zog das Aceton ab, setzte 300 ml Ethylacetat zu und extrahierte die wäßrige Phase mit Ethylacetat

(3 x 100 ml). Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4) und zur Trockne eingeeengt, wobei man 48,57 g Rohprodukt erhielt. Dieses wurde durch Chromatographieren über Silicagel mit 10:10:1 Ethylacetat: CH_2Cl_2 : CH_3OH als Elutionsmittel gereinigt, wobei gereinigtes Titelprodukt anfiel, 34,67 g (71%), $[\alpha]_D = +4,26^\circ$ ($c = 3,0$ in CHCl_3).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 3

3S-(Acetylthio)thiolan-1R-oxid

In einem in der Flamme getrockneten Kolben wurden unter Stickstoff 31,67 g (0,1156 mol) Titelprodukt des voranstehenden Herstellungsbeispiels in 300 ml Aceton gelöst und mit 19,81 g (0,1734 mol) Kaliumthioacetat versetzt. Die Mischung wurde 3,5 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde filtriert, der Rückstand gespült und mit 500 ml Aceton gewaschen, und das Filtrat und die Waschlaugen wurden im Vakuum eingeeengt, wobei man 23,96 g des gewünschten Produkts in Form eines Öls erhielt. Das Öl wurde durch Blitzchromatographie über eine 120 mm x 25 cm messende Silicagel-Säule mit 19:1 Ethylacetat:Methanol als Elutionsmittel gereinigt, wobei man 125 ml fassende Fraktionen sammelte. Die Fraktionen 42-64 wurden vereinigt und vom Solvens befreit, und man erhielt das gereinigte Titelprodukt in Form eines Öls, das beim Stehen kristallisierte, 16,46 g (80%), Smp. 51-52°C, $[\alpha]_D = -83,41^\circ$ ($c = 0,86$ in CHCl_3).

Analyse berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{S}_2\text{O}_2$:

C 40,4 H 5,6 %

Gefunden: C 40,15 H 5,53 %

Das Titelprodukt dieses Herstellungsbeispiels läßt sich in analoger Weise auch aus dem Titelprodukt des unten erläuterten Herstellungsbeispiels 7 herstellen.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 4

(R)-4-Chlorbutan-1,3-diol

In in der Flamme getrockneten Glasgefäßen wurde unter Stickstoff (R)-4-Chlor-3-hydroxybuttersäuremethylester (1,00 g, 6,55 mmol) in 6,5 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit Hilfe einer Spritze innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten mit einer Lösung aus Lithiumborhydrid (178 mg, 8,19 mmol) in 4,1 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt, wobei mit 2 ml Tetrahydrofuran nachgespült wurde. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 23°C 6 Stunden lang gerührt, dann auf 0°C abgekühlt, mit 40 ml Methanol abgeschreckt und mit 8 ml gesättigter methanolischer HCl angesäuert. Die Mischung wurde im Vakuum vom Solvens befreit, der Rückstand wurde mit Methanol aufgenommen, und die Reaktionsmischung wurde azeotropiert (3 x 50 ml), um das Methylborat zu entfernen, und zu einem Öl (1,55 g) eingeeengt. Dieses wurde über ein Silicagel-Kissen mit 8,5 cm Durchmesser und 5 cm Dicke chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von CH₂Cl₂, 1:1 CH₂Cl₂:Ethylacetat und Ethylacetat eluiert wurde, und man erhielt 0,67 g (82%) des Titelprodukts in Form eines Öls, $[\alpha]_D^{25} = +24,5^\circ$ (c = 1,01 in CH₃OH).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 5

Methansulfonsäure-(R)-4-chlor-3-(methansulfonyloxy)butylester

In einem 500 ml fassenden Dreihalskolben wurde unter Stickstoff das Titelprodukt des voranstehenden Herstellungsbeispiels (5,0 g, 0,040 mol) in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C gekühlt. Triethylamin (8,12 g, 11,2 ml, 0,080 mol) und Dimethylaminopyridin (0,489 g, 0,004 mol) und im Anschluß daran Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid) (9,19 g, 6,21 ml, 0,080 mol) wurden zugesetzt. Die Lösung wurde bei -20 bis -15°C eine Stunde lang gerührt und dann über einen Liter zerkleinertes Eis gegossen und zehn Minuten gerührt.

Die abgetrennte wäßrige Schicht wurde mit Methylenchlorid (1 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1N HCl (1 x 500 ml), gesättigter NaHCO₃ (1 x 500 ml) und Salzlösung (1 x 500 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zu 9,96 g (88%) Titelprodukt eingeeengt; $[\alpha]_D^{25} = +32,74^\circ$ (c = 1,06 in CHCl₃).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 6

(R)-3-Thiolanyl-methansulfonat

Das Titelprodukt des voranstehenden Herstellungsbeispiels (3,5 g, 0,0125 mol) wurde unter N₂ in 60 ml 1:6 H₂O:CH₃CN gelöst. Natriumsulfid-Nonahydrat (3,90 g, 0,050 mol) wurde zugesetzt. Nach 76stündigem Erhitzen auf 50°C wurde die Reaktionsmischung mit 250 ml CH₂Cl₂ verdünnt, mit H₂O (1 x 100 ml) und dann Salzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zum Titelprodukt dieses Herstellungsbeispiels eingeeengt, das mit CH₂Cl₂ und dann mit 9:1 CH₂Cl₂:Ethylacetat als Elutionsmittel über Silicagel chromatographiert wurde, wobei man 1,30 g (57%) des Titelprodukts dieses Herstellungsbeispiels erhielt; $[\alpha]_D^{25} = +16,8^\circ$ (c = 3,0 in CHCl₃).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 7

3(R)-(Methansulfonyloxy)thiolan-1R-oxid

Nach dem Verfahren des Beispiels 3 der veröffentlichten internationalen Patentanmeldung WO 88/08845 wurde das Titelprodukt des voranstehenden Beispiels (1,17 g, 6,42 mmol) mit Kaliumperoxymonosulfat (Oxon; 2,21 g, 3,6 mmol) in 15 ml Aceton zu 0,96 g (75%) des Titelprodukts dieses Herstellungsbeispiels in Form eines weißen Feststoffs überführt; $[\alpha]_D^{25} = +2,04^\circ$ (c = 2,94 in CHCl₃).